T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra ATAY DİNÇER

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2025

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra ATAY DİNÇER

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ

ESKİŞEHİR
2025

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarının Optik Koherens Tomografi Anjiyografi İle Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girşimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından, 02.05.2024 tarihinde, 65 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kübra ATAY DİNÇER
Tarih:
İmza

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kübra ATAY DİNÇER 'e ait "Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarının Optik Koherens Tomografi Anjiografi ile Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:24.10.2025

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Nazmiye EROL Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../…… Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini cömertçe aktaran ve iyi bir hekim olarak yetişmem için gayret gösteren başta tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Değer Bilgeç olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün Yıldırım'a, Prof. Dr. Hüsnü Hikmet Başmak'a, Prof. Dr. Ahmet Özer'e, Prof. Dr. Nazmiye Erol'a, Prof. Dr. Tülay Şimşek'e, Prof. Dr. Haluk Hüseyin Gürsoy'a, Doç. Dr. Eray Atalay'a ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Özalp'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca asistanlık eğitimine başladığım Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki değerli hocalarım Prof. Dr. Veysel Levent Karabaş'a, Prof. Dr. Nurşen Yüksel'e, Doç. Dr. Büşra Yılmaz Tuğan'a, Doç. Dr. Sevgi Subaşı'na, Dr. Öğr. Üyesi Dilara Pirhan'a, Doç. Dr. Ecem Önder Tokuç'a; tezimin istatistiksel analizinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ertuğrul Çolak'a teşekkürü borç bilirim. Birlikte çalışmaktan ve öğrenmekten mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma; klinikte desteğini esirgemeyen tüm hemşire, teknisyen ve personellerimize; hayatımın her evresinde yanımda olan, destekleri ve sevgilerinden güç aldığım sevgili annem, babam ve kardeşime; kolay ve zor geçen tüm günlerde elimi tutan, motivasyon ve neşe kaynağım eşim Durmuş Ekin Dinçer'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Atay Dinçer, K. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarının Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025. Bu çalışmanın amacı, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tanısı almış ve henüz anti-VEGF tedavisi başlanmamış olguların optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) kullanılarak kalitatif ve kantitatif özellikler açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır. Bu kapsamda, yaş ve cinsiyet açısından benzer 90 yaş tip YBMD hastası ile 90 sağlıklı bireye ait OKTA verileri incelenmiştir. Hasta grubunun klinik ve demografik verileriyle birlikte, her iki grubun optik koherens tomografi (OKT) bulguları ve OKTA görüntüleri değerlendirilmiştir. Kalitatif analizde, makular neovaskülarizasyonlar (MNV) tanımlanmış iki farklı sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmıştır. Kantitatif analizde ise damar dansitesi ölçümlerine ek olarak Optical Coherence Tomography Angiography Vascular Analyzer (OCTAVA) yazılımı kullanılarak damar uzunluğu dansitesi, ortalama damar çapı ve dallanma noktası dansitesi parametreleri analiz edilmiştir. YBMD grubunda, yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP) ve koryokapillaris (KK) tabakalarında damar dansitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük; dış retina (DR) tabakasında ise daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde, damar uzunluğu dansitesi, ortalama damar çapı ve dallanma noktası dansitesi parametreleri de YKP ve DKP tabakalarında, YBMD grubunda daha düşük bulundu. Yaş tip YBMD olgularında retina ve koroid damar yapısının sağlıklı bireylere kıyasla belirgin yapısal ve sayısal farklılık gösterdiği görülmektedir. Sonuç olarak, OKTA yöntemiyle elde edilen kantitatif parametreler retina vaskülarizasyonunun objektif biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ek yazılımlarla elde edilen yeni parametrelerin, yaş tip YBMD olgularının izleminde potansiyel olarak yararlı biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, makular neovaskülarizasyon optik koherens tomografi anjiyografi, yüzeyel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus

ABSTRACT

Evaluation of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography, Department of Ophthalmology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine – Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2025. The aim of this study was to compare the qualitative and quantitative characteristics of treatment-naïve eyes with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and healthy controls using optical coherence tomography angiography (OCTA). In this context, OCTA data from 90 patients with nAMD and 90 healthy individuals with no statistically significant difference in mean age or sex distribution were analyzed. Clinical and demographic data of the patient group, as well as optical coherence tomography (OCT) findings and OCTA images of both groups, were evaluated. In the qualitative analysis, macular neovascularizations (MNV) were classified according to two previously defined classification systems. In the quantitative analysis, in addition to vessel density measurements, vessel length density, mean vessel diameter, and junction density parameters were analyzed using the Optical Coherence Tomography Angiography Vascular Analyzer (OCTAVA) software. In the nAMD group, vessel density in the superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP), and choriocapillaris (CC) layers was significantly lower than in the control group, while the outer retina (OR) layer showed higher density values. Similarly, vessel length density, mean vessel diameter, and branching point density parameters were lower in the SCP and DCP layers of the nAMD group. These findings indicate that the retinal and choroidal vascular structures in nAMD patients exhibit marked structural and quantitative differences compared to healthy individuals. In conclusion, quantitative parameters obtained by OCTA provide an objective assessment of retinal vascularization. Novel metrics derived from supplementary software analyses may serve as potential biomarkers for monitoring disease progression in nAMD.

Key Words: age-related macular degeneration, macular neovascularization, optical coherence tomography angiography, superficial capillary plexus, deep capillary plexus

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retina	2
2.1.1. Retina ve Koroidin Histolojisi ve Fizyolojisi	2
2.1.2. Retina ve Makula Anatomisi	4
2.1.3. Retina Embriyolojisi	8
2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	8
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	8
2.2.2. Risk Faktörleri	9
2.2.3. Patogenez	12
2.2.4. Sınıflandırma	12
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.2.6. Görüntüleme Yöntemleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	30
3.2. Dışlanma Kriterleri	30
3.3. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirmesi	31
3.4. FFA Değerlendirmesi	31
3.5. OKT Değerlendirmesi	31
3.6. OKTA Değerlendirmesi	31

Sayfa

3.6.1. OKTA'nın Kalitatif Değerlendirmesi 32
3.6.2. OKTA'nın Kantitatif Değerlendirmesi 32
3.7. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 36
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler 36
4.2. OKT Bulguları 39
4.3. OKTA Bulguları 41
4.3.1. Kalitatif OKTA Bulguları 41
4.3.2. Kantitatif OKTA Bulguları 45
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 75
KAYNAKLAR 77
EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

anti-VEGF	Anti-Vascular Endothelial Growth Factor
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARMS2	Age-Related Maculopathy Susceptibility 2
BM	Bruch membranı
CA	Coğrafik atrofi
CFH	Kompleman Faktör H
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DKP	Derin kapiller pleksus
DLM	Dış limitan membran
DNT	Dış nükleer tabaka
DPT	Dış pleksiform tabaka
DR	Dış retina
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EPA	Eikosapentaenoik asit
ETDRS	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
FAZ	Foveal avasküler zon
FFA	Fundus floressein anjiyografi
FGF	Fibroblast Growth Faktör
FOF	Fundus otofloresans
GHT	Ganglion hücre tabakası
HRN	Hiperreflektif nokta
İLM	İç limitan membran

İNT	İç nükleer tabaka
İPT	İç pleksiform tabaka
İRS	İntraretinal sıvı
İSYA	İndosiyanin yeşili anjiyografisi
KNV	Koroid neovaskülarizasyonu
KK	Koryokapillaris
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
µm	mikrometre
OKP	Orta kapiller pleksus
OCTARA	Optical Coherence Tomography Angiography Ratio Analysis
OCTAVA	Optical Coherence Tomography Angiography Vascular Analyzer
OKT	Optik koherens tomografi
OKTA	Optik koherens tomografi anjiyografi
MNV	Makular neovaskülarizasyon
PAR	Projection artefact removal
PED	Pigment epitel dekolmanı
PKV	Polipoidal koroidal vaskülopatide
RAP	Retinal anjiomatöz proliferasyon
RPE	Retina pigment epiteli
RPKP	Radyal peripapiller kapiller pleksus
RSLT	Retina sinir lifi tabakası
SD-OKT	Spectral domain OKT
SRS	Subretinal sıvı
SHRM	Subretinal hiperreflektif materyal

SSADA	Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography
SS-OKT	Swept source OKT
SSPiM	Suspended scattering particles in motion
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
YBMD	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
YKP	Yüzeyel kapiller pleksus

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1 Retinanın vasküler tabakalarının şematik çizimi 7

RESİMLER

Sayfa

2.1 Makula anatomisi 5

2.2. Farklı evrelerdeki YBMD hastalarının OKT ve fundus görüntüleri 15

2.3. OKT katmanları 20

2.4. TOPCON TRITON SS-OKTA cihazı arayüzü (Yaş Tip YBMD hastasına ait OKTA görüntüsü) 25

2.5. OKTA cihazından elde edilen MNV görüntüleri 29

3.1. OCTAVA yazılımı arayüzü 36

TABLOLAR

Sayfa

4.1. Hastaların demografik özellikleri 38

4.2. MNV tiplerine göre MNV morfolojilerinin dağılımı 44

4.3 MNV tiplerine göre MNV dallanma morfolojilerinin dağılımı 46

4.4. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası damar dansitesi karşılaştırması 47

4.5. Damar dansitesi (%) ile görme keskinliği (logMAR) korelasyon verileri 48

4.6. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası damar uzunluğu dansitesi karşılaştırması 49

4.7. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası ortalama damar çapı karşılaştırması 50

4.8. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası dallanma noktası dansitesi karşılaştırması 51

GRAFİKLER

Sayfa

4.1. Hasta grubunda ek hastalık dağılımı 39

4.2. Hasta grubunda lens durumu 39

4.3. Hasta grubundakilerin çalışmaya dahil edilmeyen gözlerinin YBMD durumlarına göre dağılımı 41

4.4. Hasta grubunda OKT bulgularının sıklığı 42

4.5 Hasta grubunda MNV tiplerinin dağılımı 43

4.6. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV şekillerinin dağılımı (Miere ve ark.'nın sınıflamasına göre) 44

4.7. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV şekillerinin dağılımı (Sulzbacher ve ark.'nın sınıflamasına göre) 45

4.8. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV özelliklerinin dağılımı (Miere ve ark.'nın tanımlamasına göre) 46

1.GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstü hasta popülasyonunda en önemli ciddi görme kaybı nedenidir. Tüm dünyada ileri yaştaki görme kaybının başlıca sebebi olan bu hastalıkta morbidite en çok yaş tip YBMD'de görülmektedir.

Yaş tip YBMD'de fotoreseptör tabaka, retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillaristen oluşan komplekste izlenen yeni damar oluşumu makular neovaskülarizasyon (MNV) olarak adlandırılır. MNV, yaş tip YBMD'nin karakteristik lezyonudur.

Bu hastalığın tanı ve tedavisinde başlıca rol oynayan görüntüleme yöntemleri Fundus Floressein Anjiyografi (FFA), İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (İSYA), Fundus Otofloresans (FOF), Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografidir (OKTA). OKTA, MNV'lerin detaylı görüntülemesine imkân veren non-invaziv, hızlı, tekrarlanabilir ve güvenli bir görüntüleme yöntemidir. Elde edilen görüntülerin kalitesi son yıllarda giderek artmakta ve bu sayede bu yöntem, hekimlere tanı koyma ve tedaviyi şekillendirmede önemli kalitatif ve kantitatif veriler sağlamaktadır. OKTA'nın YBMD hastalarının tanı ve takiplerinde klinik önemi giderek artmaktadır ancak bu yöntemle tespit edilen MNV lezyonlarının morfolojik özellikleri literatürde detaylı incelenmemiştir.

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yaş tip YBMD tanısı konulan hastaların optik koherens tomografi anjiografi bulguları sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak tanıda yardımcı olabilecek özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Retina

Retina, göz duvarını içten kaplayan, fotoreseptör ve destek hücrelerden oluşan çok katlı hücre tabakasıdır (1, 2).

2.1.1 Retina ve Koroidin Histolojisi ve Fizyolojisi

Retina, içteki vitreus komşuluğundaki İç Limitan Membran (İLM) tabasından, dıştaki Bruch Membranı'na (BM) dek uzanan 10 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa şu şekilde sıralanır:

1. İç limitan membran (İLM): Müller hücrelerinin bazal membranlarından ve ayaksı çıkıntılarından oluşan gerçek bir membrandır.

2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT): Gangliyon hücrelerinin myelinsiz aksonlarından oluşur. Aksonlar retina yüzeyine paralel seyrederek optik disk bölgesine geldiğinde dik açıyla lamina kribrozadan geçer ve optik sinir olarak gözü terk eder. Bu aksonlar lamina kribrozayı geçtikten sonra myelinli olarak devam ederler. Ayrıca yüzeyel kılcal damarlar ve retinal vasküler ağ bu tabakada bulunur.

3. Gangliyon hücre tabakası (GHT): Gangliyon hücre gövdelerinden oluşur. Bu gangliyon hücreleri optik siniri oluşturarak devamındaki iletiyi beyne iletir. Makuladan perifere gidildikçe, fotoreseptör başına düşen gangliyon hücre sayısı azalır.

4. İç pleksiform tabaka (İPT): Bipolar hücre aksonlarıyla gangliyon ve amakrin hücre dendritleri arasındaki sinapslardan meydana gelir.

5. İç nükleer tabaka (İNT): Müller hücrelerinin ve ara nöronlar adı verilen bipolar, amakrin ve horizontal nöronların gövdelerinden meydana gelir.

6. Dış pleksiform tabaka (DPT): Fotoreseptör hücrelerinin (rod ve koni) aksonları ile ara nöronların (bipolar, amakrin ve horizontal nöronlar) dendritleri arasındaki sinapslardan meydana gelir.

7. Dış nükleer tabaka (DNT): Fotoreseptör hücre gövdelerinden oluşur. Rod ve konilerin çekirdek yapıları birbirinden farklıdır; rodların nükleusları daha küçük ve yuvarlaktır, ayrıca daha koyu boyanır. Ayrıca hücre boyut farklılıkları nedeniyle rodların nükleusları iç, konilerin nükleusları dış tarafta bulunmaktadır.

8. Dış limitan membran (DLM): Bu tabaka gerçek bir membran yapısında değildir. Fotoreseptör ve Müller hücreleri arasındaki zonula adherens adı verilen bağlantılardan meydana gelir. Müller hücreleri retinanın temel destek hücresidir ve retinaya hem anatomik hem de nütrisyonel destek sağlar.

9. Fotoreseptör tabaka (rodların ve konilerin iç ve dış segmentleri): Yaklaşık 130 milyon rod hücresi, 7 milyon koni hücresi bulunmaktadır. Foveolada koni yoğunluğu çok yüksektir ancak rod hücreleri bulunmaz. Fotoreseptörler iç segment ve dış segment olmak üzere iki kısımdan oluşurlar. Dış segment görme pigmentlerinden zengindir. İç segmentte metabolik aktivite yoğundur; golgi kompleksi ve ribozomdan zengin myoid zon ve mitokondriden zengin elipsoid zon olmak üzere iki bölümden oluşur. Uzunluğu yaklaşık 100 mikrometre olan rod hücreleri loş ışıkta görmeden, 70 mikrometre olan koni hücreleri parlak ışıkta görmeden ve renkli görmeden sorumludur (3).

10.Retina pigment epiteli (RPE) tabakası: Tek katlı küboid ve prizmatik hücrelerden oluşur. RPE hücrelerinin yan yüzleri dış kan-retina bariyerini oluşturmakta ve gap junction yapılarıyla hücreler arası iletişimi sağlamaktadır. Hücrelerin üst yüzeyleri ise, fotoreseptörlerin dış segmentleriyle iç içe geçen ancak doğrudan bağlantılı olmayan çıkıntılar içerir (4, 5). Retina pigment epiteli besin emilimi, fagositoz ve elektrolit dengesi başta olmak üzere retinanın önemli homeostatik işlevlerini yerine getirir. Fototransdüksiyon adı verilen, görsel uyaranların sinir iletisine dönüştüğü metabolik olayda moleküllerin yenilenmesinde önemli rol oynar (6).

Koroid, vücudun en yoğun kanlanan dokularından biri olup retina ile sklera arasında bulunur. Uvea dokusu önde iris ve silyer cisimden, arkada ise koroidden oluşmaktadır. Koroid, optik diskten pars planaya kadar uzanır ve retinanın dış tabakalarını besler. İnsanlarda koroidin ortalama kalınlığı 200 mikrometredir. En kalın kısmı arka kutupta 220 mikrometredir, ora serratada ise 100 mikrometredir. Koroid, içten dışa doğru;

1. Bruch membranı (BM),
2. Koryokapillaris,
3. Sattler tabakası,

4. Haller tabakası ve
5. Suprakoroidal alandan oluşur (7).

Bruch membranı, koryokapillaris ile retinal pigment epitel (RPE) arasında madde taşınımında önemli bir rol oynar. Koroid ve retina arasındaki hücre göçünü engeller. Bruch membranı içten dışa doğru beş tabakadan oluşur:

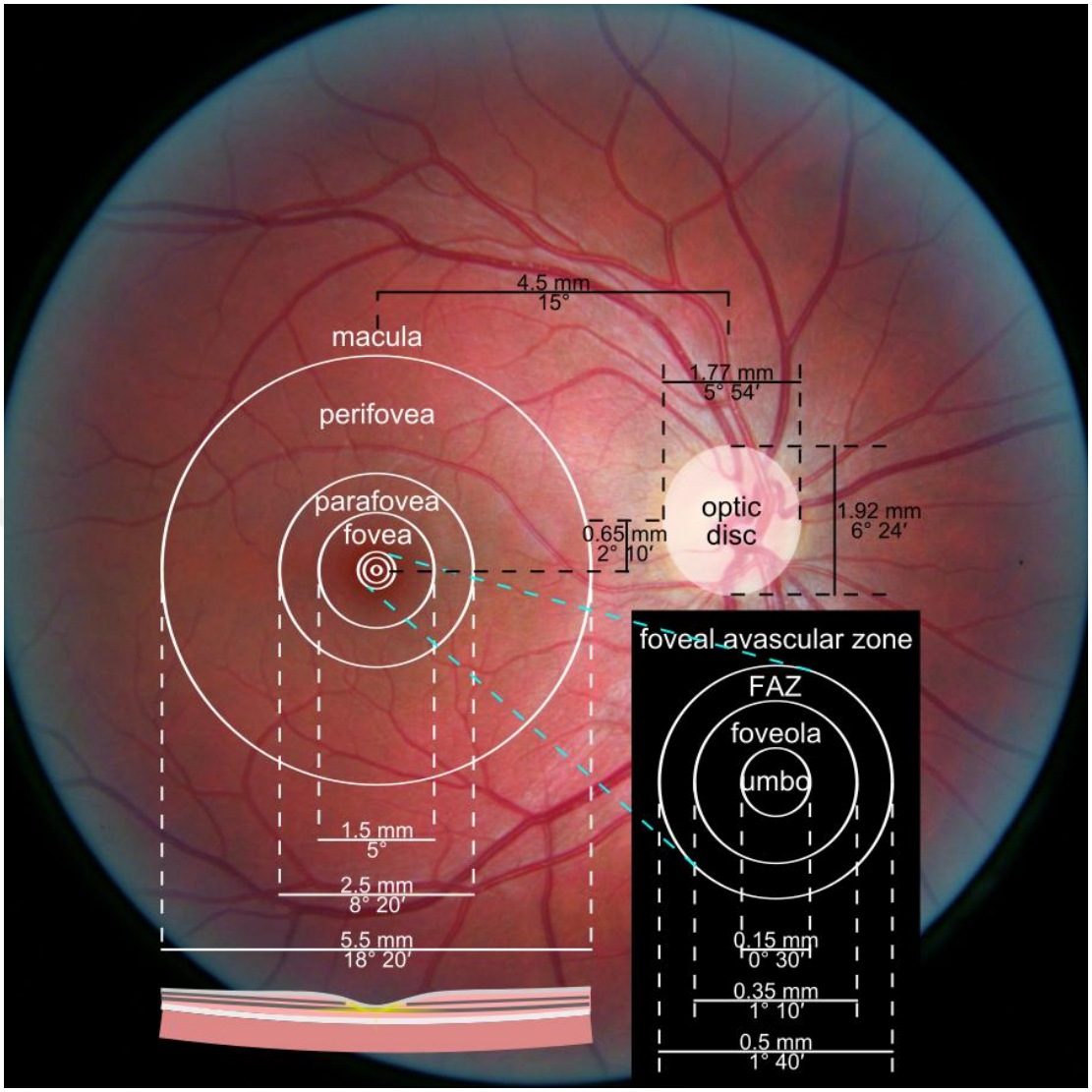
1. RPE'nin bazal membranı,
2. İç kollajen tabaka,
3. Elastik doku tabaka,
4. Dış kollajen tabaka ve
5. Koryokapillaris endotelinin bazal membranı (8).

Koryokapillaris, yoğun anastomoz içeren bir kapiller ağdır ve bu bölgedeki kapiller duvarı, protein geçişine izin veren pencereli bir yapıya sahiptir. Onkotik basıncının yüksek olması nedeniyle koryokapillaris, retinadan koroide doğru sıvı hareketini artırır ve retinaya sıvı geçişini azaltır (9). Bu tabakanın altında yer alan Sattler tabakası küçük ve orta boyutlu damarları, Haller tabakası ise daha büyük çaplı damarları içerir ve koroid stromasını oluşturur. Koroid arterleri, oftalmik arterden köken alan kısa posterior silyer arterlerin dallarıdır. Venülleri, vorteks venlerinde birleşerek skleradan çıkıp üst ve alt oftalmik venlere dökülür. Suprakoroidal alan, koroidin en dış tabakasıdır ve koroid-sklera arasındaki geçiş bölgesidir. Her iki tabakaya ait elementleri içerir: Bu alanda fibroblastlar, melanositler, kollajen lifleri bulunur. Bu alanda uzun ve kısa siliyer arterler ile sinir lifleri yer alır (10, 11).

2.1.2. Retina ve Makula Anatomisi

Retinanın en kalın olduğu yer optik disk kenarı (0,23 mm), en ince olduğu yer ise ora serrata (0,11mm) ve foveoladır (0,10 mm).

Makula anatomisi Resim 2.1'de görülmektedir. Retinanın görme fonksiyonu için en önemli bölgesi, makula adı verilen vasküler arkuatlar arasındaki 5,5 mm çaplı alandır. Makula merkezi, optik disk merkezinden 4,5 mm temporalde ve 0,8 mm alttadır (12). Makula merkezindeki 1,5 mm çaplı bölgeye fovea adı verilir. Foveanın ortasındaki 0,25 – 0,60 mm çaplı bölgeye foveal avasküler zon (FAZ), 0,35 mm çaplı bölgeye foveola ve 0,15 mm çaplı bölgeye de umbo adı verilir. Foveolada rod ve gangliyon hücreleri bulunmaz ve koniler diğer bölgelere kıyasla daha dardır (13).



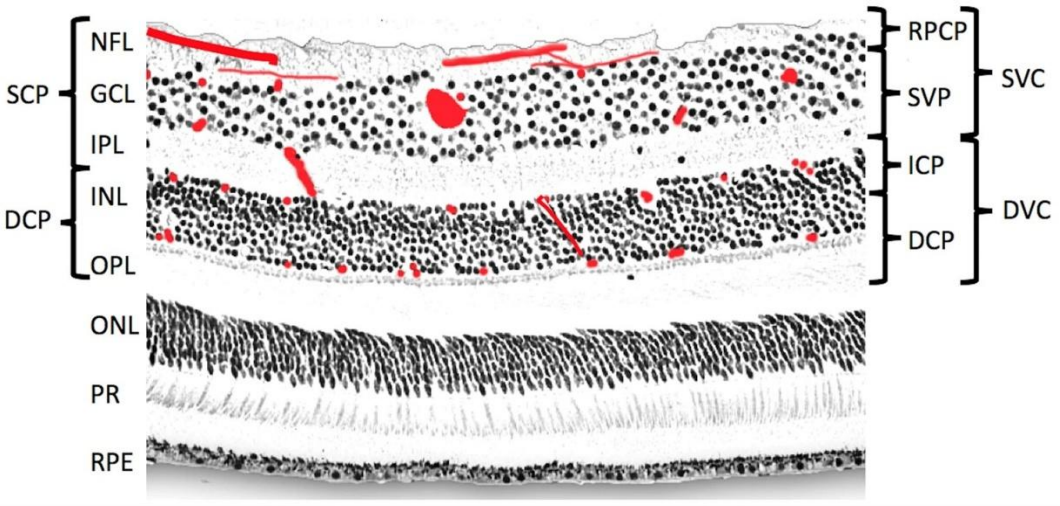
Resim 2.1. Makula anatomisi (14)

Retina, oldukça yüksek metabolizma hızına sahiptir. Retinanın dış 1/3'lük kısmı koryokapillaristen difüzyon yoluyla beslenirken iç 2/3'lük kısmı santral retinal arterden çıkan arterioller ile beslenir.

İnternal karotis arterinin oftalmik arter dalı, çok sayıda küçük dal vererek posterior silyer arterleri oluşturur. Bu arterler, optik sinirin dışında sklerayı delerek koroid dolaşımını (ve onun retinaya en yakın kısmı olan koryokapillaris dolaşımını) oluştururlar. Koryokapillaris damarları pencereli yapıdadır, RPE ve fotoreseptörlere oksijen ve besin geçişini sağlayarak dış 1/3 retinayı besler.

Oftalmik arterden köken alan santral retinal arter, optik sinirin içinde seyrederek retinaya ulaştığında her biri retinanın farklı kadranına uzanan dört arteriole ayrılır. İç limitan membranın altında, retina sinir lifi tabakasında seyreden bu damarlar, Şekil 2.1'de görüldüğü gibi çeşitli damar ağlarını oluştururlar. En içte bulunan yüzeyel kapiller pleksus (YKP), iç limitan membrandan iç pleksiform-iç nükleer tabaka bileşkesine kadar uzanır ve çoğunluğu gangliyon hücre tabakasındadır. Derin kapiller pleksus (DKP), iç nükleer tabakanın dışı ile dış pleksiform tabaka arasında yer alır. Bazı kaynaklarda iç pleksiform- iç nükleer tabaka bileşkesinde bulunan orta kapiller pleksustan (OKP) bahsedilir ancak bu katman sıklıkla derin kapiller pleksusa dahil edilir.(15) OKP ve DKP, yüzeyel vasküler pleksustan aldığı vertikal anastomozlarla beslenir. Makuladan optik diske yaklaşıldığında izlenen yüzeyel damar ağına ise radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) adı verilir. Radyal Peripapiller Kapiller Pleksus, optik diski çevreler ve çoğunlukla retina sinir lifi tabakasında seyreder.

Bu kapiller ağlar, makulaya yaklaştıkça daha yoğunlaşır, ancak fovea santralis bölgesinde bulunmazlar (Foveal Avasküler Zon). Bu vasküler yapılar, retinanın iç 2/3'ünün beslenmesinden sorumludur (16) (Silyoretinal arter; koroidden köken alan, makulayı besleyen damardır. Normal popülasyonda %6-20 arasında yer almaktadır.).



Current OCTA Nomenclature	Anatomic Layers	Proposed OCTA Nomenclature	
SCP	NFL	RPCP	SVC
	GCL	SVP	
	IPL		
DCP	INL	ICP	DVC
	OPL	DCP	

Şekil 2.1. Retinanın vasküler tabakalarının şematik çizimi (17)

SCP: Superficial Capillary Plexus, Yüzeyel Kapiller Pleksus; DCP: Deep Capillarp Plexus, Derin Kapiller Pleksus; NFL: Nerve Fiber Layer, Sinir Lifi Tabakası; GCL: Ganglion Cell Layer, Gangliyon Hücre Tabakası; IPL: Inner Plexiform Layer, İç Pleksiform Tabaka; INL: Inner Nuclear Layer, İç Nükleer Tabaka; OPL: Outer Plexiform Layer, Dış Pleksiform Tabaka; RPCP: Radial Peripapillary Capillary Plexus, Radyal Peripapiller Kapiller Pleksus; SVP: Superior Vascular Plexus, Yüzeyel Vasküler Pleksus; ICP: Intermediate Capillary Plexus, Orta Kapiller Pleksus; SVC: Superficial Vascular Complex, Yüzeyel Vasküler Kompleks; DVC: Deep Vascular Complex, Derin Vasküler Kompleks.

Venler, retinada arteriollerle birlikte seyrederek optik siniri terk eder. Santral retinal ven, üst oftalmik ven ile ya da doğrudan kavernöz sinüse boşalır. Koryokapillariste toplanan kan ise vorteks venleri aracılığıyla üst ve alt oftalmik venlere dökülür.

Retinada arter ve venler arası bağlantıyı kapillerler sağlar. Bu bölgedeki kapillerler; birbirleri arasında kesintisiz sıkı bağlantılar bulunan endotel hücreleri ve

perisitlerden oluşur. Endotel hücreleri arasındaki bu sıkı bağlantılar, iç kan-retina bariyerini oluştururlar (18).

Retina, klasik lenfatik dolaşım yapılarından yoksundur; ancak son dönemde yapılan deneysel çalışmalarda glial hücre aracılı alternatif yollarla (glimfatik sistem) metabolik atık klirensinin sağlandığı gösterilmiştir. Retinanın yüksek metabolik aktivitesi sonucu ortaya çıkan sıvı ve metabolik atıkların Müller hücreleri, RPE ve astrositler aracılığıyla aquaporin-4 (AQP4) kanalları üzerinden uzaklaştırıldığı; bu atıkların optik sinir çevresindeki perivenöz boşluklara taşınarak meningeal lenfatikler yoluyla servikal lenf nodlarına drene edildiği bildirilmiştir. (19) Bu bulgular büyük ölçüde hayvan modellerine dayanmaktadır. İnsan retinasındaki varlığı ve işlevi halen araştırılmaktadır.

2.1.3 Retina Embriyolojisi

İntrauterin hayatın 22. gününde, anterior nöral tüpün iki yan yüzeyi optik oluklar halinde gözleri oluşturmaya başlar. Optik oluklar derinleşerek optik çukurları oluşturur, bu çukurların üstleri kapanarak optik veziküller meydana gelir. Retina, optik vezikülün distal kısmındaki nöral ektodermin invajinasyonu sonucu gelişir. Fetüsün birinci ayında, optik vezikül yüzey ektoderminin yakınına gelir ve lens vezikülü oluşmaya başlar. Aynı zamanda, optik vezikülün kendi içine gömülmesiyle ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış kılıfı retina pigment epitelini, iç kılıfı ise retinanın diğer katlarını oluşturur (1).

2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu; fotoreseptör tabaka, retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillarisin yapı ve fonksiyonunun bozulduğu kronik progresif bir hastalıktır (20, 21). Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, bu hastalığın ileri formlarından biri olup temel bileşeni makular neovaskülarizasyondur (MNV) (Eski adı koroidal neovasküler membrandır.). Bruch membranı ile retina pigment epiteli arasında, subretinal alanda ya da intraretinal alanda bulunabilen bu neovaskülarizasyon; kanamaya, eksüdasyona, fibrozise sebep olabilmekte ve sonuç olarak retina dış katmanlarında hasara yol açmaktadır (22).

Bu hastalık makulayı etkileyerek ilerleyici santral görme kaybına sebep olmaktadır (23). Gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstü hasta popülasyonunda ciddi görme kaybının en önemli sebebi olan YBMD, tüm dünyada yasal körlüğün %6-9'undan sorumludur. 2014 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında, YBMD'nin 45-85 yaş arası popülasyonda tüm dünyada prevalansı %8,69 olarak bulunmuştur. Erken evre YBMD prevalansının %8,01, geç evre prevalansının ise %0,37 olduğu belirtilen bu çalışmada, 2040 yılına dek dünya genelinde yaklaşık 288 milyon insanın YBMD'den etkileneceği öngörülmüştür. Topluluklar ayrı ayrı incelendiğinde, YBMD prevalansları Avrupa'da %12,3, Latin Amerika'da %10,4, Afrika'da %7,5 ve Asya'da %7,4 olarak bulunmuştur (24, 25).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ''senil diskiform makula dejenerasyonu'' adıyla 1926 yılında Kuhnt ve Junius tarafından tanımlanmıştır (26). 1967 yılında Gass, Fundus Floressein Anjiyografide subretinal neovaskülarizasyon varlığını göstermiştir (27). Green ve ark. (28) ile Sarks ve ark. (29) 1970'lerde postmortem gözlerde yaptıkları çalışmalarda Bruch membranını geçen anormal koroidal damarları göstermiş ve bunların eksüdasyona sebep olduğu varsayımını öne sürmüşlerdir. Gass, enüklee edilmiş gözlerde bu damarlanmaların büyüme paternini incelemiş ve hastalığı damar ağının bulunduğu katmana göre sınıflandırmıştır (30).

2.2.2 Risk Faktörleri

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimi multifaktöriyel olup %71'i genetik faktörlere, %29'u çevresel faktörlere bağlanmıştır (31).

Yaş

Yaş, YBMD için en önemli ve değiştirilemez risk faktörüdür. YBMD'nin başlangıç yaşı değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 55 yaş ve üzeridir (32). Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmaların meta analizinde, YBMD prevalansının (özellikle ileri evre YBMD prevalansının) yaşla birlikte katlanarak arttığı, hatta insidansın her on yılda yaklaşık dört katına çıktığı gösterilmiştir (33, 34).

Genetik risk

YBMD'nin etyolojisinde genetik faktörler rol oynamaktadır. Aile öyküsü varlığında ileri evre YBMD riski artmaktadır. Monozigot ve heterozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda YBMD sıklığının fazla olması bu durumu kanıtlamaktadır (35).

Genetik araştırmalarda YBMD'nin çeşitli aşamaları ile ilişkili tek gen nükleotid polimorfizmleri bulunmaktadır. Kromozom 1q31'in kodladığı Kompleman Faktör H (CFH) geni ve kromozom 10q26'nın kodladığı Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2) geni, YBMD ile ilişkili lokusları içeren en önemli bölgelerdir (36).

Irklar arasında da YBMD sıklığı ve barındırdığı özellikler farklılık göstermektedir. Örneğin; Asya popülasyonunda daha az drusen, daha sık pakikoroid değişiklikler görülmektedir (Kompleman Faktör H'nin genetik mutasyonları Asya toplumlarında batı toplumlarından farklıdır) (37).

Sigara

Sigara içmek YBMD gelişiminde çok önemli, bağımsız ve değiştirilebilir risk faktörüdür; YBMD gelişme ihtimalini iki ila dört kat arttırmaktadır (38, 39). Sigara, kandaki yüksek yoğunluklu lipoproteinleri azaltıp fibrinojeni ve trombosit agregasyonunu arttırarak kan reolojisini değiştirir; kandaki antioksidan seviyesini azaltıp inflamatuar sitokinleri arttırarak oksidatif stresi arttırır (39). Sigarayı bırakmanın YBMD riskini azalttığı ve 20 yıldır sigarayı bırakmış bir kişinin YBMD gelişim riskinin hiç sigara içmeyen kişilerle benzer olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (40).

Genel vücut sağlığı

Yapılan farklı çalışmalarda hipertansiyon, ateroskleroz ve hiperkolesteroleminin YBMD gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir ancak çelişkili sonuçlar sunan çalışmalar da mevcuttur (41, 42). Obezitenin YBMD gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda yayın olmakla birlikte, aralarında kesin bir sebep sonuç ilişkisi kurulmamıştır (43).

Diyet

Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışma Grubu (The Age Related Eye Disease Study -AREDS) 2006 yılında yayınlamış olduğu raporda antioksidan ve çinko içeren gıda takviyesinin YBMD progresyonunu yavaşlattığını ve görme kaybını azalttığını belirtmiştir (44, 45) Bu rapor 2022 yılında güncellenmiş, yayınlanan AREDS-2 raporunda gıda takviyesinin formülasyonu değiştirilmiştir. AREDS-2'de beta karoten

bileşeni yerine lutein/zeaksantin eklenmiş ve omega-3 yağ asitleri ilave edilmiştir. Güncel AREDS-2 formülasyonu şu şekildedir:

- Günlük 500 mg C vitamini,
- 400 IU E vitamini,
- 2 mg okside bakır,
- 10 mg / 2 mg lutein / zeaksantin,
- 25 mg çinko oksit (46).

Dokosaheksaenoik asit (DHA)ve eikosapentaenoik asitte (EPA) gibi omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin ve zeytinyağının YBMD gelişimini azalttığı, trans yağların ise arttırdığı bilinmektedir (47). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bitkisel bir antioksidan olan resveratrolün inflamasyon, apopitoz ve anjiyogenez etkileyici özellikleri nedeniyle YBMD'ye karşı koruyucu olduğu ortaya çıkarılmıştır (48).

Alkol

Orta ve ağır düzeyde alkol tüketiminin erken evre YBMD gelişimi riskini arttırdığı bilinmektedir (49).

Güneş maruziyeti

Güneş ışığı maruziyetinin YBMD gelişimi ve ilerlemesi için risk faktörü olup olmadığıyla ilgili veriler değişkenlik göstermektedir (46). Kişinin güncel güneş maruziyeti ile YBMD gelişimi arasında doğrudan bağlantı kurulamadığı ancak geçmiş yıllardaki sekiz saat ve üzerindeki ışık maruziyetinin erken ve geç evre YBMD gelişimi ile ilişkili görüldüğü çalışmalar mevcuttur (50). Mavi dalga boyundaki ışığın retinotoksik olduğu bilgisinden yola çıkıldığında, uzun süreli güneş maruziyetinin YBMD progresyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet

Günümüzde, cinsiyetin YBMD gelişimi ve ilerlemesine etkisi hakkındaki sonuçlar tartışmalıdır. Çoğu çalışma, cinsiyetin tek başına YBMD riskini arttırmadığı sonucuna varmıştır (31, 43). Kadınlarda hormon replasman tedavisi ya da oral kontraseptif tedavinin YBMD'ye karşı koruyucu olabileceğini; erken menopoz durumunda azalan östrojenle birlikte matriks metalloproteinaz 2'nin azaldığını, RPE

ve Bruch zarındaki tip 4 kollajenin yıkımının azalmasıyla da drusen miktarının arttığını belirten yayınlar bulunmaktadır (51). Ayrıca, literatürde ileri evre YBMD prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (52).

2.2.3 Patogenez

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu; oksidatif stres, inflamasyon, anjiyogenezi içeren çok farklı mekanizmalarla oluşur (53).

Retina, insan vücudundaki metabolizma hızı ve birim başına oksijen tüketimi en yüksek dokulardandır. Oksijen metabolizmasının yüksek olması, devamlı ışık maruziyeti, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonu; retinada reaktif oksijen radikallerini arttırır ve bu oksidatif stres RPE ve nöron hasarına yol açar (20). RPE hücrelerinde otofaji azalır. Normalde RPE tarafından eksprese edilen ve koryokapillaris yoluyla temizlenen başta lipofuskin olmak üzere artık maddeler, RPE çevresinde drusen adı verilen madde birikimlerini meydana getirirler. Drusen, RPE-koryokapillaris arası madde alışverişini bozarak retina homeostasisini etkiler. Ayrıca, kompleman yolağını aktive ederek ve sitokin salınımını tetikleyerek inflamatuar yanıtı arttırır. Komplemanların aktive olduğu inflamatuar olaylar, RPE ve fotoreseptör hasarını daha da şiddetlendirir (20).

YBMD'de koryokapillaris yoğunluğu ve damar çapı da azalır (20). Bu durum RPE çevresindeki debris birikimini arttırmakta, hipoksiye ve buna yanıt olarak da anjiyogeneze sebep olmaktadır (54). Ek olarak inflamatuar hücrelerden salınan anjiyogenik faktörler de bu yolağı aktifleştirmektedir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), Transforming Growth Faktör beta (TGF- β), Fibroblast Growth Faktör (FGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımının ve Bruch Membran geçirgenliğinin artmasıyla makular neovaskülarizasyon (MNV) ve eksüdasyon gelişmektedir (55). Drusen, ayrıca RPE'nin Bruch Membranı'na bağlılığını azaltarak da oluşan bu anormal damarlanmanın subretinal alana geçişine sebep olabilmektedir (56).

2.2.4 Sınıflandırma

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, temelde ikiye grupta değerlendirilir:

1. Kuru (non-neovasküler / non-eksüdatif) tip YBMD: En sık formudur. Retina dış katmanlarında ve koryokapilleriste zaman içinde gelişen ve yavaş

ilerleyen fonksiyon bozukluğu izlenir (6). En karakteristik bulgusu drusendir. RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi de izlenebilir (57). Zaman içinde ileri evre YBMD'ye dönüşüm riski mevcuttur (58, 59).

Drusen: Bruch membranının iç kollajen tabakası ile RPE bazal membranı arasındaki ekstrasellüler matriks birikimlerine verilen addır. YBMD'nin en karakteristik ve en erken ortaya çıkan bulgusudur. Küçük drusen, yaşlanma ile de ortaya çıkmaktadır (60).

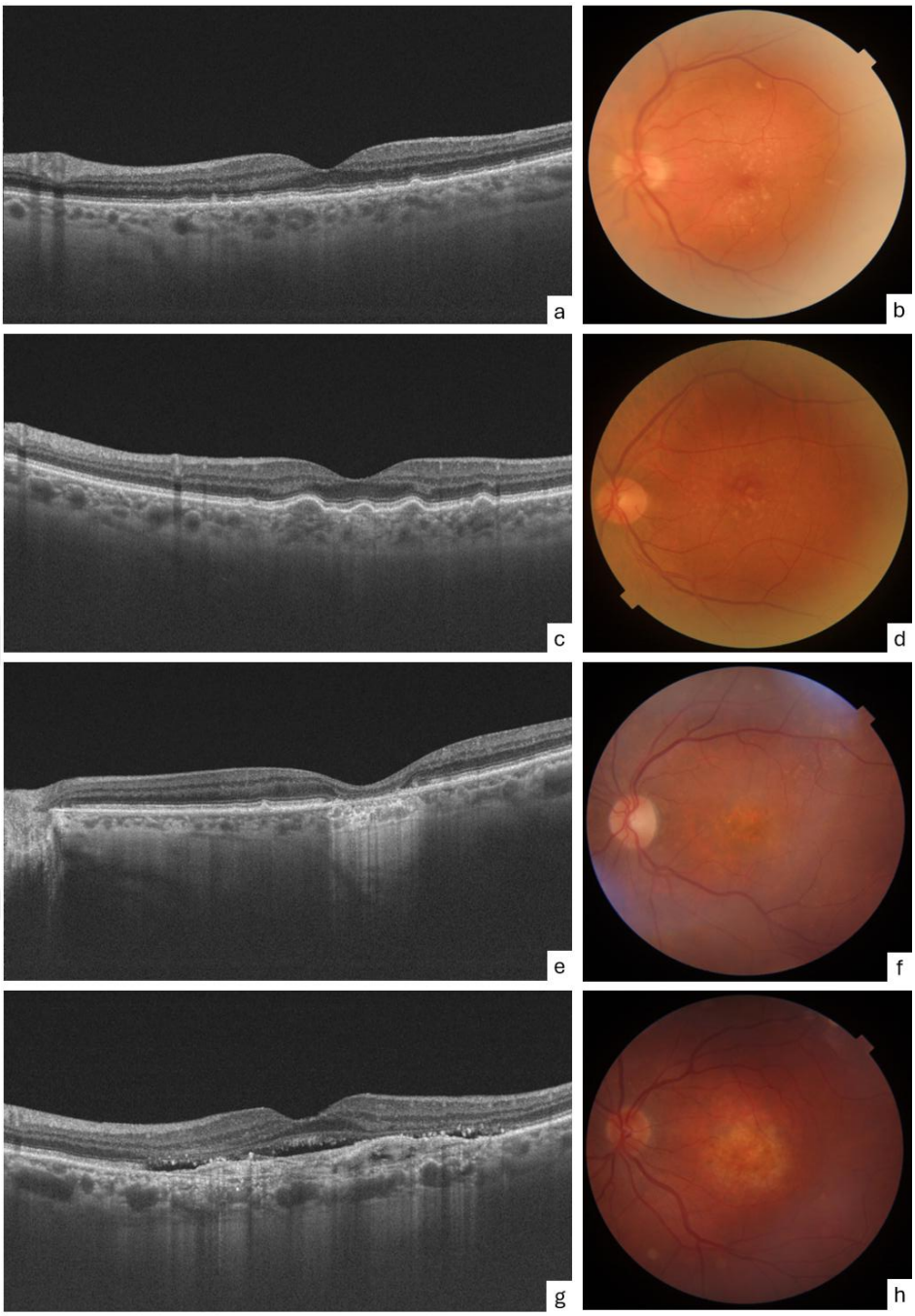
Coğrafik Atrofi (CA): Retina katmanlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı görülür. Lezyonlar fovea çevresinden başlayıp zamanla fovea merkezini tutabilir (61).

2. Yaş (neovasküler / eksüdatif) tip: Kuru tipe göre daha nadir görülen ancak daha çok görme kaybına neden olan formdur. Karakteristik lezyonu, makular neovaskülarizasyondur (62).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina bulgularına göre üç evrede değerlendirilir. Bu sınıflandırma makuladaki drusenin boyutuna ve retinadaki pigmentasyon durumuna göre yapılmaktadır:

Yaşlanmaya bağlı normal değişiklikler: Sadece küçük drusen (<63 mikrometre çaplı drusen) bulunur. Pigment değişikliği yoktur.

1. Erken evre YBMD: Çok sayıda küçük drusen veya orta büyüklükte drusen (≥63 ve ≤125 mikrometre çaplı drusen) bulunur. Pigment değişikliği yoktur. Erken evre YBMD fundus fotoğrafı ve OKT kesiti Resim 2.2a ve Resim 2.2b'de görülmektedir.
2. Orta evre YBMD: Yaygın orta drusen veya en az bir büyük druse (>125 mikrometre) bulunur. Pigment değişikliği bulunabilir. Orta evre YBMD fundus fotoğrafı ve OKT kesiti Resim 2.2c ve Resim 2.2d'de görülmektedir.
3. İleri evre YBMD: Foveayı kapsayan veya kapsamayan coğrafik atrofinin görüldüğü ileri kuru tip YBMD (Resim 2.2e, 2.2f) veya yaş tip YBMD (Resim 2.2g ve 2.2h) hastalarının dahil edildiği evredir (32).



Resim 2.2. Farklı evrelerdeki YBMD hastalarının OKT ve fundus görüntüleri
a. Erken evre YBMD OKT kesiti. RPE'yi eleve eden drusen görülmektedir. b. Erken evre YBMD fundus fotoğrafı c. Orta evre YBMD OKT kesiti. Büyük drusen görülmektedir. d. Orta evre YBMD fundus fotoğrafı e. İleri evre YBMD (coğrafik atrofi) OKT kesiti. Foveada RPE ve dış retina atrofisi ve buna bağlı artmış transmisyon görülmektedir. f. İleri evre YBMD (coğrafik atrofi) fundus fotoğrafı g. İleri evre YBMD (yaş tip) OKT kesiti. Dış retinal katlarda bozulma, subretinal hiperreflektif materyal, subretinal sıvı görülmektedir. h. İleri evre YBMD (yaş tip) fundus fotoğrafı.

2.2.5 Klinik Belirti ve Bulgular

Erken dönemde hastaların fark ettiği bir belirti bulunmayabilir. Hastalar baktığı yerin merkezinde siyah alanlar görme (santral skotom), cisimleri olduğundan büyük (makropsi) ya da küçük (mikropsi) görme, düz çizgileri kırık görme (metamorfopsi) ya da görme azalması şikayetleri ile başvurabilirler (23). Şikayetler genelde bilateral ve asimetriktir. Amsler Grid testi hastaların semptomları fark etmesine ve tariflemesine yardımcı olan, YBMD'nin erken tanısını kolaylaştıran bir testtir (63).

Fundus muayenesinde drusen, atrofi, sarı-yeşilimsi renkte makular neovasküler membran ve buna bağlı olarak hemorajiler görülebilir. YBMD'nin tanı ve takibinde görüntüleme yöntemleri esastır.

2.2.6 Görüntüleme Yöntemleri

Fundus Floressein Anjiyografi (FFA)

FFA, YBMD tanı ve takibinde 1970'lerden beri kullanılmakta olan boya temelli bir görüntüleme yöntemidir ve halen MNV tespitinde altın standart yöntem kabul edilmektedir. Sodyum floressein isimli yaklaşık 380 Dalton ağırlıklı bir hidrokarbon kullanılmaktadır. Bu molekülün %80'i kanda proteinlere bağlı olarak, %20'si serbest formda dolaşmaktadır. Kontrast maddenin damardan verilmesi ile bu serbest formdaki kısım koroid ve retina dolaşımına geçerek floresans oluşturur. Sodyum floressein, büyük oranda böbrek ve karaciğerde metabolize edilmekte, 36-48 saatte idrarla atılmaktadır (64, 65). İnvaziv olması, kontrast madde nedenli kusma, alerji ve anafilaksi gibi ciddi yan etkilerinin olması, derin retina katlarının ve koroidin damarlanmasını yeterince gösterememesi ve pigment epitel dekolmanı (PED), hemoraji varlığında alt katmanların görüntüsünün bloke olması dezavantajlarındandır. Dinamik bir yöntem olması ise FFA'nın en önemli avantajıdır (66).

İleri evre YBMD formlarından biri olan ve kuru tip YBMD'nin progrese olmasıyla görülebilen coğrafik atrofi varlığında, o bölgede RPE bulunmadığından koroidin boyanması pencere defekti olarak karşımıza çıkar. Bu hiperfloresans oldukça keskin sınırlı ve parlaktır.

Diğer bir ileri evre YBMD formu olan yaş tip YBMD'de, makular neovaskülarizasyonun damar duvarı sıkı bağlantılar içermediğinden, serbest formda dolaşan sodyum floressein damar dışına sızarak hiperfloresans meydana getirir (67). Makular neovaskülarizasyon FFA görüntülerine göre şu şekilde sınıflandırılmıştır (23, 68):

1. Gizli (okült) MNV: Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ya da kaynağı belirsiz geç sızıntı olarak iki farklı hiperfloresans şekli tanımlanmıştır. Fibrovasküler PED, erken fazda sınırları belirsiz yama/benek benzeri hiperfloresans verir ancak bu floresans klasik MNV kadar parlak değildir, geç fazda genişler ve düzensiz bir şekil alır. Kaynağı belirsiz geç sızıntıda ise erken fazda bir sızıntı odağı görülmezken 2-5 dakika arasında sınırları net olmayan lekeli bir hiperfloresans gözlenir. Bu MNV'ler Bruch membranının üstünde, RPE tabakasının altında gelişmektedir.
2. Klasik MNV: Erken fazla dantel veya tekerlek benzeri parlak ve iyi sınırlı olarak görülen hiperfloresans görülür. Geç fazda bu hiperfloresansın parlaklığı ve genişliği artar, sınırları silikleşir (62). Daha nadir görülen MNV tipidir (69). MNV, RPE tabakasının üzerinde, fotoreseptör tabakanın altında gelişmektedir.
3. Mikst MNV: Hem klasik hem gizli MNV özelliklerini gösterir. Hangi özelliklerinin daha belirgin olduğuna bakılarak baskın klasik ya da minimal klasik MNV olarak adlandırılmıştır. Flöresein anjiyografide erken hiperfloresansa ek olarak, çevresinde daha geniş, noktasal hiperfloresans ve geç sızıntı görülür.

İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (İSYA)

İndosiyanin, sodyum floresseine göre daha yüksek molekül ağırlığında (yaklaşık 780 Dalton) ve daha fazla oranda serum proteinlerine bağlanma eğiliminde olduğundan (%98'i bağlı formdadır), floresseine kıyasla çok daha az boya koryokapillaris damarlarından dışarı sızmaktadır. Bu sebeple koroid vaskülarizasyonunu görüntülemede FFA'ya üstün kabul edilir (70). İndosiyanin, karaciğerden safra yoluna geçerek vücuttan atılmaktadır.

Gizli tip MNV'lerin, polipoidal koroidal vaskülopatide (PKV) poliplerin ve retinal anjiyomatöz proliferasyonda (RAP) koryoretinal anastomozların görüntülemesinde oldukça faydalıdır ve sıcak nokta (hot spot) ya da plak şeklinde hipersiyanesans gözlenir (68, 71). Bazı gizli MNV'lerin İSYA'da şemsiye şeklinde lezyon santralindeki bir besleyici damardan her yöne dallanan bir lezyon olarak ya da tırmık şeklinde lezyonun kenarından bir yöne doğru dallanan bir yapı olarak da gözlendiği yayınlar mevcuttur (72).

Fundus Otofloresans (FOF)

Tanıya destek olan görüntüleme yöntemlerindendir. Hızlı, kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilirdir. FOF temelde RPE'nin durumu hakkında bilgi vermektedir.

Coğrafik atrofi bölgesinde çoğunlukla belirgin hipootofloresans izlenir, sınırında ise hipo/hiperotofloresans görülebilir. Atrofi sınırındaki hiperotofloresans, atrofi alanının büyümekte olabileceğini göstermektedir (73). Klasik MNV'lerde lezyon RPE'nin üstünde olduğundan çoğunlukla hipootofloresans izlenirken, okült MNV'de FOF görüntüsü değişkenlik göstermektedir (74).

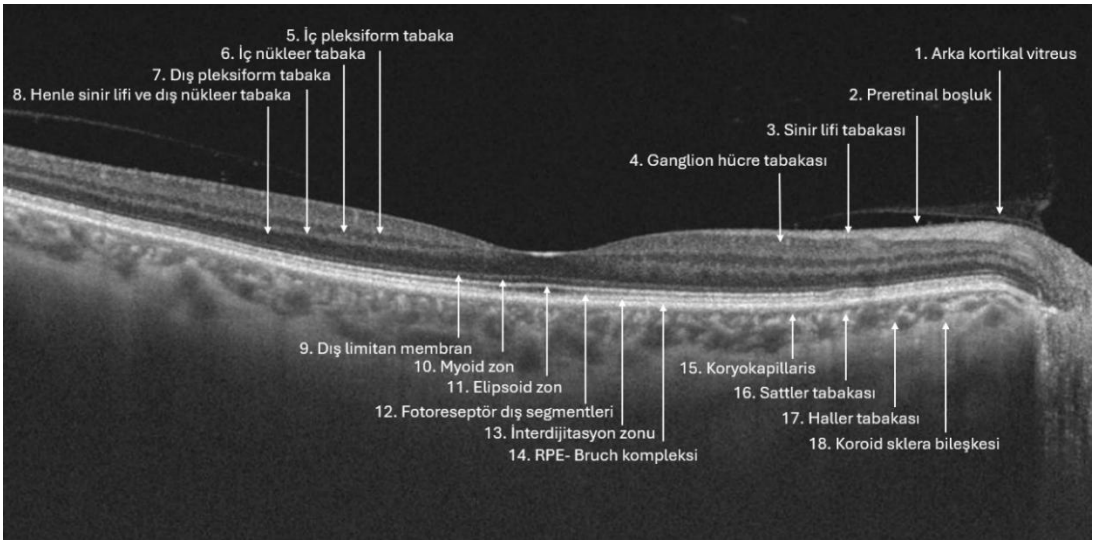
Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, retinanın kesitsel ve *en-face* (C-tarama) görüntülenmesine imkân veren hızlı, göze temas gerektirmeyen, girişimsel olmayan ve çok kez tekrarlanabilen bir görüntüleme yöntemidir. OKT'nin insan gözünü görüntülemek için ilk klinik kullanımı 1991 yılındadır (75). O günden bugüne OKT'nin çözünürlük kalitesi, çekim hızı ve görüntüleyebildiği alan artmıştır. Günümüzde OKT, retina katmanlarının mikrometre seviyesinde ve yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar.

Dokuya *spectral domain* OKT (SD-OKT) cihazlarında yaklaşık 800 nanometre, *swept source* OKT (SS-OKT) cihazlarında ise yaklaşık 1050 nanometre dalga boyunda kızılötesi ışık gönderilir, geri yansıyan ışınların gecikme zamanı ve şiddetine göre dokunun katmanları kesitsel olarak görüntülenir (76). Retina katmanlarının OKT bazlı isimlendirmesi hakkında ortak fikir birliğinin oluşturulması amaçlı yapılan bir toplantı ve onun sonucunda yayınlanmış uluslararası nomenklatür

yayınında, arka kortikal vitreustan başlayarak koroid-sklera birleşme yerine kadar toplam 18 katman, tabakaların hiporeflektif ya da hiperreflektif oluşlarına göre isimlendirilmişlerdir (77). Bu katmanlar içten dışa aşağıdaki gibi sıralanmakta olup OKT görüntüsü üzerinde Resim 2.3'te gösterilmiştir:

1. Arka kortikal vitreus hiperreflektiftir.
2. Preretinal boşluk hiporeflektiftir.
3. Sinir lifi tabakası (RSLT) hiperreflektiftir.
4. Gangliyon hücre tabakası hiporeflektiftir.
5. İç pleksiform tabaka (İPT) hiperreflektiftir.
6. İç nükleer tabaka (İNT) hiporeflektiftir.
7. Dış pleksiform tabaka (OPT) hiperreflektiftir.
8. Henle sinir lifi tabakası ve dış nükleer tabaka (OPT) hiporeflektiftir.
9. Dış limitan membran (DLM) hiperreflektiftir.
10. Fotoreseptörlerin myoid zonu hiporeflektiftir.
11. Fotoreseptörlerin elipsoid zonu hiperreflektiftir.
12. Fotoreseptör dış segmentleri hiporeflektiftir.
13. RPE- koni interdijitasyon zonu hiperreflektiftir.
14. RPE- Bruch membran kompleksi, hiperreflektiftir, pigment epitel dekolmanı olmadıkça bu iki katman tek bir bant görünümündedir.
15. Koryokapillaris iç koroidde orta reflektivitededir.
16. Sattler tabakası orta koroidde hiporeflektif merkezli, yuvarlak ya da oval şekilli hiperreflektif yapılardır.
17. Haller tabakası dış koroidde hiporeflektif merkezli, oval şekilli hiperreflektif yapılardır.
18. Koroid-sklera bileşkesi, dış koroidde yuvarlak şekilli yapılardan, belirgin daha hiperreflektif tabakaya keskin bir geçiş içerir.



Resim 2.3. OKT katmanları

YBMD'de karşılaşılan başlıca OKT bulguları şunlardır: drusen, pigment epitel dekolmanı (PED), intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS), subretinal hiperreflektif materyal (SHRM), hiperreflektif nokta (HRN), dış retina atrofisi, RPE ve dış retina atrofisi.

Drusen: RPE bazal membranı ile Bruch membranı iç kollajen tabakası arasındaki ekstrasellüler madde birikimlerinin neden olduğu lezyonlardır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun erken dönemdeki en karakteristik bulgusu olmakla birlikte, küçük drusen (<63 mikrometre çaplı drusen) normal yaşlanmada da görülmektedir. RPE altındaki birikintiler; bazal lineer birikimler ve bazal laminer birikimlerdir. Bazal lineer birikimler RPE bazal membranının altında; bazal laminer birikimler ise üstünde yer alır. Subretinal drusenoid birikimler (retiküler psödodrusen ya da psödodrusen) drusenle karışabilen ancak farklı olarak RPE'nin üzerinde bulunan ve ileri YBMD'ye dönüşüm açısından risk taşıyan lezyonlardır (78).

Pigment epitel dekolmanı (PED): RPE ile Bruch membranı arasındaki ayrılma sonucu oluşan kubbe şekilli RPE elevasyonlarıdır. Birden çok yumuşak drusenin birleşmesiyle oluşan, çapı 350 mikrometreden geniş, orta-yüksek hiperreflektivite gösteren lezyonlara drusenoid PED adı verilir. Fibrovasküler PED'in yüzeyi düzensiz ve nodülerdir, iç yansıtıcılığı heterojendir, neovasküler infiltrasyon ve beraberindeki fibrotik dokudan oluşur. Seröz PED'in içi hiporeflektif

yapıdadır, sıklıkla kenarında MNV dokusu mevcuttur. Hemorajik PED, içindeki hemoraji nedeniyle yüksek hiperreflektiviteye sahiptir ve derininde yoğun optik gölgelenmeye neden olur (79).

İntraretinal sıvı (İRS): Retinada kalınlık artışıyla birlikte, retinal katlar arasındaki kistoid boşluklara verilen addır.

Subretinal sıvı (SRS): Fotoreseptör tabaka ile RPE arasındaki sıvı birikimidir.

Subretinal hiperreflektif materyal (SHRM): Subretinal tabakadaki materyal birikimidir, SRS'ye kıyasla daha hiperreflektif görünümdedir.

Dış retina atrofisi: OKT'de elipsoid ve interdijitasyon zon kaybı ve dış nükleer tabakada incelme olarak görülür. Sıklıkla uzun süredir var olan SRS alanlarında, subretinal drusenoid birikimlerin gerilemesiyle ya da geniş drusenin üzerinde meydana gelmektedir.

RPE ve dış retina atrofisi: Retina pigment epiteli, elipsoid ve interdijitasyon zonlarının yokluğu ile karakterizedir. RPE hücre ölümü ile koroid-retina arası madde alışverişi artar. 250 mikrometreden küçük ya da büyük çapta olmasına göre inkomplet ya da komplet (coğrafik atrofi) olarak sınıflandırılabilir (62).

OKT, YBMD'nin tanısında, tipinin ve evresinin tayininde, tedaviye başlama kararında ve tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesinde çok önemli rol oynar (80).

OKT'de lezyonların bulunduğu katmanı değerlendirerek yapılan güncel MNV sınıflaması, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre:

- Tip 1 MNV: Koroidden kaynaklanıp Bruch membranını delen ve retina pigment epiteli altında yer alan, heterojen reflektivitedeki materyal birikimi ile RPE elevasyonuna neden olan lezyonlardır. FFA temelli sınıflandırmadaki gizli (okült) MNV'ye karşılık gelmektedir.
- Tip 2 MNV: Koroidden kaynaklanıp retina pigment epiteli ile fotoreseptör tabaka arasındaki bölgeyi infiltre etmiş lezyonlardır. Subretinal hiperreflektif materyalle ve nörosensöryel retinanın RPE'den ayrılması ile ilişkili olabilir. FFA temelli sınıflandırmadaki klasik MNV'ye karşılık gelmektedir.

- Tip 1 + Tip 2 MNV (mikst tip MNV): RPE'nin hem altında hem üstünde yer alıp her iki tip MNV'nin de özelliğini taşıyan neovasküler lezyonlardır.
- Tip 3 MNV: Retinal dolaşımdan (derin kapiller pleksustan) köken alan, dış retinal bölgeye ilerleyen lezyonlardır (57).

Bu sınıflandırma, FFA'ya göre yapılan MNV sınıflandırmasına göre sırasıyla okült MNV, klasik MNV, baskın/minimal klasik MNV ve retinal anjiyomatöz proliferasyon isimlendirmelerine uymaktadır (81, 82). OKT'de subretinal sıvı varlığı başta olmak üzere, intraretinal sıvı ve artmış santral retinal kalınlık lezyonun aktivitesini ve tedavi gereksinimini belirlemede en önemli OKT bazlı belirteçlerdir (83, 84).

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA)

OKTA, sabit arka plan üzerinde hareket eden eritrositlerin oluşturduğu hareket kontrastını tespit ederek morfolojik ve fonksiyonel değerlendirme sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Koroid ve retinanın mikrovasküler yapısını görüntüleyebilmek için 2006 yılında SD-OKT cihazının üzerine yapılan birtakım yenilikçi eklentiler sonucunda üretilmiştir (85). OKTA kullanılarak yayınlanan ilk YBMD vaka serileri 2014 yılında Jia ve ark. (83) ile Moult ve ark. (86) tarafından yayınlanmıştır.

Retina ve koroidin yapısının detaylı incelenebilmesi için dokulardan yansıyan dalgaların amplitüdünü, fazını ya da her ikisini kullanan *speckle-pattern* temelli OKTA geliştirilmiştir. Böylece, damar içindeki hem aksiyel hem transvers akımlar aynı duyarlılıkla saptanabilmektedir (87). Günümüzde kullanılan OKTA cihazları, saniyede 70.000 ila 100.000 A-scan görüntüsü alarak statik dokular ile hareketli vasküler yapılar arasındaki kontrastı (*motion contrast*) tespit eder ve *vasküler dekorelasyon sinyali* oluşturarak retina ve koroid mikrovasküler yapılarının üç boyutlu haritasını çıkarır (83). OKTA cihazının tarama hızı ne denli büyükse, bir noktadan o kadar fazla ardışık B-scan alınır ve *signal-to-noise* (sinyal/gürültü) oranı o kadar artar (gürültü azalır). Eritrosit gibi hareketli yapıların oluşturduğu hareket kontrastı kesitsel OKT görüntüleriyle birleştirilerek üç boyutlu bir veri oluşturulur. Bu üç boyutlu veri küpünden cihaz tarafından otomatik oluşturulan ya da kişi tarafından sınırları manuel ayarlanabilen segmentasyon aracılığıyla çeşitli kesitler

oluşturulur ve böylece retinanın istenen derinliğindeki yatay kesitini (karşıdan görünümünü) gösteren *en-face* görüntü meydana getirilir.

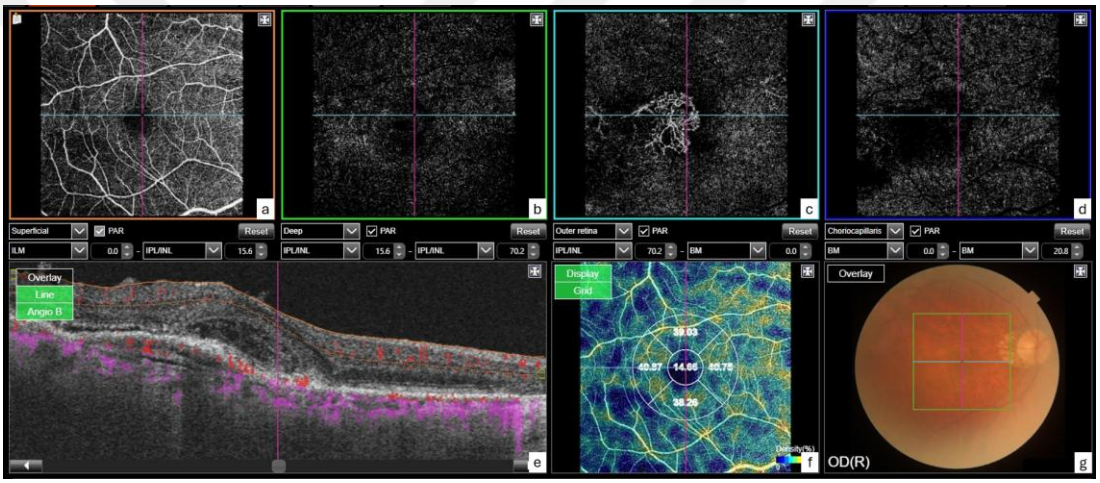
OKTA, retinadaki farklı katmanlardaki kan akımını göstererek retina dokusunun damarlanması hakkında kantitatif ve kalitatif veri sağlar (88, 89). SD-OKTA ile SS-OKTA'nın YBMD tanısı koyma yönünden kıyaslandığı çalışmada, SS-OKTA'nın daha duyarlı olduğu bulunmuştur (90). SS-OKTA'da MNV alanının daha geniş hesaplandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (91). SS-OKTA'da, cihazın daha uzun dalga boylu ışık göndermesi ve azalmış duyarlılık kaybı nedeniyle retina pigment epitelinden geçen ışık ve derinlik penetrasyonu daha yüksektir. Ayrıca, OKT ışınının güç seviyesi daha yüksek olduğundan daha derin katmanlardaki düşük sinyalleri tespit etme ihtimali daha yüksektir (92).

OKTA cihazları arasında farklılıklar olmakla birlikte, elde edilebilen temel kantitatif veriler; farklı katmanlardaki damar yoğunluğu / damar dansitesi (*vessel density*), akım alanı (*flow area*), foveal avasküler zon (FAZ) alanı, FAZ çapı ve FAZ dairesellik indeksidir (93).

TOPCON DRI OCT Triton^{TM} 3D Plus SS-OCTA cihazı 1050 nm dalga boyunda bir ışık kaynağına ve saniyede 100.000 A-tarama hızına sahiptir. Bu cihaz ile kesitsel ve *en-face* görüntü elde edilmektedir (94). Cihazda kullanılan Optik Koherens Tomografi Oran Analizi (Optical Coherence Tomography Angiography Ratio Analysis – OCTARA^{TM}) isimli görüntü işleme teknolojisi, aynı pozisyonda kaydedilen çok sayıdaki OKT taraması arasındaki vasküler akış sinyallerinin farkını kaydetmektedir. Bu teknoloji, mikrovasküler yapıda düşük kan akışının tespiti için yüksek hassasiyet göstermektedir. Cihazda bulunan projeksiyon artefaktı kaldırma (PAR – Projection Artefact Removal) seçeneği, yüzeyel kapiller pleksus damarlarından kaynaklanan artefaktı ortadan kaldırarak, daha derindeki katmanlardan daha doğru görüntü elde edilmesini sağlamaktadır. SMARTTrack^{TM} bakış takip sistemi ise göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktları en aza indirmekte ve çekim süresini kısaltmaktadır. IMAGEnet 6.0, TOPCON DRI OCT Triton cihazına bağlı yarı otomatize analiz yapan bir yazılımdır. Retinanın farklı derinlik segmentlerinde ve beş farklı alt kadranda damar yoğunluğu verisi sağlamaktadır.

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) şemasına göre 1 mm çapındaki merkezi halka foveal bölge; 1 mm ile 3 mm'lik halkalar arasındaki bölge de parafoveal bölge olarak adlandırılır. Parafoveal halkanın dörde bölünmesiyle de üst, alt, nazal ve temporal parafoveal kadranlar elde edilir. Damar dansitesi, damarlar tarafından işgal edilen alanın incelenen alana oranı alınarak hesaplanır (94, 95).

OKTA cihazlarının kendi segmentasyon yazılımları aracılığıyla retina dört ana segmentte değerlendirilir: yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina (DR) ve koryokapillaris (KK). OKTA cihazı arayüzü Resim 2.4'te gösterilmiştir:



Resim 2.4. TOPCON TRITON SS-OKTA cihazı arayüzü (Yaş Tip YBMD hastasına ait OKTA görüntüsü)

a. Yüzeyel kapiller pleksus en-face görüntüsü (Retinal arteriol ve venüller görülmektedir.) b. Derin kapiller pleksus en-face görüntüsü c. Dış retina en-face görüntüsü (Sağlıklı bireylerde avasküler olması beklenen bu tabakada, yaş tip YBMD hastasında makular neovaskülarizasyon gözlenmektedir.) d. Koryokapillaris en-face görüntüsü e. Üzerine akım bilgisi bindirilmiş OKT kesiti (RPE tabakasının altında akımı gösteren alanlar kırmızı boyanmıştır. Bu kesitte geniş tabanlı bir pigment epitel dekolmanı, subretinal hiperreflektif materyal, subretinal sıvı ve intraretinal sıvı görülmektedir.) f. Yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi renklendirilmiş ve ETDRS şeması eklenmiş görüntüsü g. Fundus fotoğrafı.

OKTA'nın diğer görüntüleme yöntemlerine göre bazı avantaj ve dezavantajları bulunur. Avantajları; hastaya kontrast madde enjeksiyonu gerektirmemesi ve buna bağlı olarak anafilaksi başta olmak üzere sistemik yan etkilere sahip olmaması, çekim süresinin kısa olması, morfolojik bilgiye ek olarak fonksiyonel veri de sağlaması, tekrarlanabilirliği, klasik anjiyografik yöntemlerin aksine sızıntı gözlenmesi beklenen lezyonların derinindeki katmanları net göstermesi ve mikrovaskülarizasyonu her katmanda ayrı ayrı değerlendirebilmesidir. Bu açılardan OKTA FFA'ya üstün kabul edilmektedir. Bulunduğu katman itibariyle derinde yer alan Tip 1 MNV'yi erken ve detaylı tespit etmede OKTA'nın FFA'ya üstün olduğu düşünülmektedir (96, 97). Literatürde bu iki görüntüleme yönteminin kıyaslandığı çok sayıda çalışma mevcuttur (88, 98).

OKTA'nın başlıca dezavantajları ise; hareket ve damar gölgelendirmelerinin artefakt oluşturması, segmentasyon hataları, sınır değerlerin altında ya da üstünde akım hızına sahip damarları net görüntüleyememesi ve klasik kontrast madde gerektiren anjiyografik yöntemlerin aksine statik olmasıdır (18, 83, 98-100).

OKTA çekimi sırasında çeşitli artefaktlar oluşabilmektedir. Yanlış pozitif ya da yanlış negatif yorumlamaları önlemek için değerlendirme yaparken bu artefaktlara dikkat edilmeli ve OKTA görüntüleri diğer multimodal görüntülemelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Hareket artefaktı: OKTA teknolojisi, statik dokulardaki hareketi algılama prensibi üzerine kurulu olduğundan hastanın hareketlerine duyarlıdır. Nefes alıp verirken ya da fiksasyonun bozulmasıyla gözde meydana gelen hareketler nedeniyle görüntüde beyaz çizgiler oluşabilir. Buna bağlı olarak damarlar kesikli veya çift olarak izlenebilir. Hasta gözlerini kapattığında ise hiç hareket algılanamadığından siyah çizgiler oluşur. Son yıllarda OKTA cihazlarına göz takip yazılımları eklenmektedir. Bu sistemler göz kırpmayla ve küçük sakkadlarla oluşan artefaktları engellemektedir (101).

Projeksiyon / akım yansıması artefaktı: Yüzeyel katmanlardaki büyük damarlardan geçen ışınlar, yansıtıcı bir yüzey olan fotoreseptör/RPE tabakasına titreşerek ulaşır ve sanki derin katmanlarda da aynı akım varmış gibi görüntü oluşturabilir. Son sönemde, cihazlara entegre edilen projeksiyon artefaktı kaldırma (Projection Artefact Removal, PAR) yazılımı aracılığıyla yüzeyel kapiller pleksusta

bulunan arteriol ve venüllerin yansımalarının daha derinde bulunan katmanlara geçişi engellenerek bu katmanlarda daha doğru analiz yapılması sağlanmaktadır (94).

Eritrosit dışı hareket eden parçacıklara bağlı yalancı pozitif akım sinyali (*suspended scattering particles in motion* = SSPiM): Eksüdatif patolojilerde bozulan kan-retina bariyerinden retina katmanları arasına sızan ve biriken lipoprotein partiküllerinin hareketi, cihaz tarafından hatalı olarak damarsal bir akım olarak yorumlanır (102).

Damarsal olmayan yalancı akım sinyali: Retina içi sert eksüda, fibrin, pigment birikimleri, bazı retinal hemoraji ve trombozlar, kistik boşlukların dış yüzeyi, fotoreseptör dış segmentlerinin uzadığı bölgeler yüksek yansıtıcı yüzeylerdir ve çok küçük göz hareketi ya da doku pulsasyonu nedeniyle buraya gelen ışınlar saçılır. Bu saçılma, cihaz tarafından akım sinyali olarak algılanabilir.

RPE atrofisi alanlarının altına ışık geçişi (back-scattering) normalden daha fazla olduğundan, normalde görüntülenemeyen koroid damarları hatalı olarak MNV olarak yorumlanabilir (77). Aksine, cihazın eşik değerlerinden düşük hızdaki ve düzensiz kan akımına sahip damar ağları (anti-VEGF tedavisi sonrası MNV etrafındaki kapiller ağ) ya da yüksek hızdaki damar ağları da (optik disk çevresindeki ana damarlar ve dış koroiddeki geniş damarlar) bazı yazılımlar (örneğin SSADA [*split-spectrum amplitude-decorrelation angiography*] yazılımı) tarafından akım sinyali olarak algılanamamaktadır (92).

Aletin optik sistemindeki ya da gözün optik ortamındaki (yoğun katarakt, vitreus hemorajisi, yoğun vitelliform birikim gibi) opasiteler nedeniyle, diğer multimodal görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi, sinyal yoğunluğu azalabilir, opasitenin bulunduğu katmanın derininde gölgelenme etkisi oluşabilir; bu durum yanlış negatif yorumlara yol açabilir. Özellikle subretinal fibrozis, hemorajik MNV, drusen varlığında koryokapillaris kesitleri daha dikkatli yorumlanmalıdır. Yanılmaları azaltmak için *en-face* ve kesitsel OKT görüntüleri birlikte değerlendirilmelidir (103).

Segmentasyon hataları: Cihazın otomatik segmentasyon algoritması sağlıklı retina için geliştirildiğinden katmanlar normalden kalın, ince veya düzensiz olduğunda segmentasyon hatalı olur ve vasküler dağılım hatalı yansıtılmış olur. Bu

durumda OKTA görüntüleri diğer multimodal görüntüler ile değerlendirilmeli veya mümkünse manuel segmentasyon yapılmalıdır.

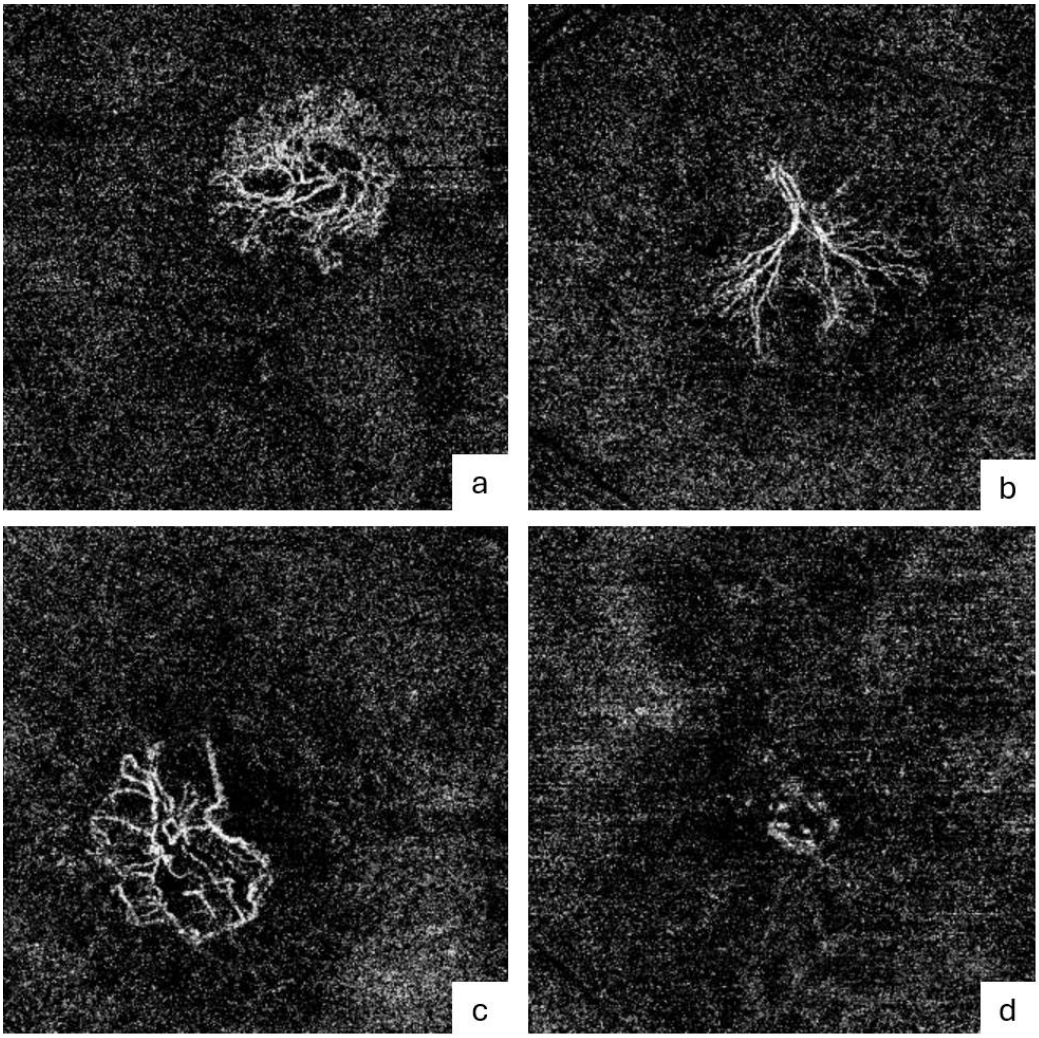
OKTA'nın MNV tespit edebilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda, sensitivitesi %86 ile %100 arasında, spesifitesi ise %82 ile %100 arasında bulunmuştur (104-107). OKTA, günlük pratikte giderek klasik anjiyografik yöntemlerin yerini almaktadır (108).

OKTA'nın vasküler ağı doğrudan görüntüleyebilmesi, MNV'nin şeklinin daha detaylı incelenmesine ve MNV şeklinin klinik evre ve tedavi yanıtıyla ilişkisini belirleyen çalışmaların ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Literatürde MNV'ler morfolojik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmıştır.

Miere ve ark., MNV'leri altı özelliğin varlığına göre daha önce literatürde yer verilen isimlendirmeleri kullanarak dört ana başlıkta değerlendirmiştir (97, 109-111):

1. **Medusa şekli:** Merkezde kalın bir besleyici damar, etrafında halkasal çevresel anastomoz, çevresinde ondan köken alan küçük damarlar (ve bazılarında da etrafında hipointens halo) bulunan damar ağıdır.
2. **Deniz yelpazesi / sea fan şekli:** Neovasküler ağın kenarında kalın bir besleyici damar ve o damardan köken alıp bir yöne doğru uzanan küçük damarların olduğu, çevresel anastomoz barındırmayan (ve bazılarında da etrafında hipointens halo bulundurabilen) damar ağıdır.
3. **Belirsiz şekilli ağ:** Belirgin bir besleyici damar ve küçük dallanmalar görülmeyen, belirgin bir şekil tanımlanamayan damar ağıdır.
4. **Budanmış ağaç şekli:** Sadece geniş çaplı damarların ve filamentöz akımın olduğu, küçük dallanmaların olmadığı lezyonlardır (109).

   Bu lezyonlara ait OKTA ile elde edilen görüntüler Resim 2.5'te sunulmuştur:



Resim 2.5. OKTA cihazından elde edilen MNV görüntüleri

a. Medusa paterni b. Sea fan (deniz yelpazesi) paterni c. Budanmış ağaç paterni d. Belirsiz patern

Sulzbacher ve arkadaşları ise MNV'leri dallanma yoğunluğuna göre yapmış olduğu sınıflandırmayla yoğun tip, gevşek tip, karma tip ve belirlenemeyen damar ağı olarak da dört grupta incelemiştir (112):

1. **Yoğun damar ağı (*dense-net*):** Yoğun kapiller dallanma içeren, hiperreflektif, ağ benzeri vasküler lezyon.
2. **Gevşek damar ağı (*loose-net*):** Geniş damar çaplı, düşük kapiller indeksli, kapiller filizlenme izlenmeyen, iyi sınırlı vasküler ağ.
3. **Karma damar ağı (*mixed-net*):** Yarısı yoğun kapiller ağ, yarısı geniş damarlı ve küçük kapiller içerikli olan vasküler ağ.

4. **Şekli belirlenemeyen damar ağı:** Ne dış retina tabakasında ne de koryokapillariste belirgin bir neovasküler damar yapısı saptanamayan yapılar.

Miere ve arkadaşları, MNV'leri tanımlamış olduğu altı özelliğin varlığı açısından değerlendirmiştir. Bu altı temel özellik aşağıdaki gibidir (109):

1. Yüksek akımlı bir damar ağı,
2. Yüksek akımlı neovasküler damar ağının merkezinde veya periferinde, görünür bir besleyici damar,
3. Yüksek akımlı neovasküler lezyon içinde ince dallar (geniş damar gövdelerinden filizlenen çok sayıda küçük kapillerler),
4. Lezyonun dış kenarında dairesel bir anastomoz veya kıvrım (loop) varlığı,
5. Filamentöz akışlı ve çevresinde dallanma olmayan, sadece büyük damar gövdelerinin olduğu vasküler yapı ve
6. Lezyon çevresi hipointens halo.

Kalitatif değerlendirmelerin yanı sıra, OKTA verilerinden elde edilen kantitatif ölçümler, neovasküler yapıların objektif olarak karakterize edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Damar dansitesi (damar yoğunluğu, *vessel density*), damarlar tarafından işgal edilmiş alanın (beyaz piksellerin) toplam alana oranının yüzde cinsinden ifadesidir (113). Bu parametre, kantitatif OKTA analizlerinde en sık kullanılan ölçüt olup, hesaplamasının nispeten kolay olması ve artefakt olasılığının görece düşük bulunması nedeniyle tercih edilmektedir (16). Damar dansitesi, yalnızca cihazın kendi yazılımı ile değil, ek yazılımlar aracılığıyla da hesaplanabilmektedir. Çekim kaynaklı kötü segmentasyon gibi artefaktlara karşı görece daha az duyarlıdır. Bazı çalışmalarda bu parametre, "damar alanı yoğunluğu (*vessel area density*)" olarak adlandırılmaktadır (113).

Makular neovaskülarizasyonların bilgisayarlı analizindeki ilerlemeler, retinal görüntüleme değerlendirmelerinin doğruluğunu arttırmaktadır. Görüntü optimizasyonuna yönelik yöntemlerden biri, gri tonlamalı OKTA görüntülerinin ikili (binary) görüntülere dönüştürülmesidir. Bu dönüşümün amacı, MNV lezyonlarını arka plandan net şekilde ayırarak görüntüdeki gürültüyü azaltmak ve böylece MNV alanının ve damar yoğunluğunun daha doğru ölçümünü sağlamaktır (114)

Vasküler yapılara ait çap, uzunluk, kıvrımlılık ve fraktal boyut gibi ileri düzey metriklerin elde edilebilmesi; daha doğru segmentasyon ve haritalama

yöntemleri ile çalışabilen, güvenilir analiz imkânı sunan yeni nesil araçların kullanılmasını gerektirmektedir (16). Bu kapsamda, Optical Coherence Tomography Angiography Vascular Analyzer (OCTAVA) gibi yazılımlar önem kazanmaktadır. Bu yazılımlar, daha detaylı analiz sunmakla birlikte, farklı cihazlardan elde edilen kantitatif verilerin standardize edilerek daha güvenilir ve tutarlı biçimde değerlendirilebilmesini de sağlamaktadır (115-117). OCTAVA, Untracht ve arkadaşları tarafından ImageJ, MATLAB ve Angiogenesis Analyser gibi paket yazılımlar kullanarak geliştirilmiş, yarı-otomatize, açık erişimli ve validasyonu (doğrulama/geçerlilik testi) yapılmış bir analiz aracıdır (116). Yazılım, OKTA cihazı tarafından oluşturulan ve dışa aktarılan görüntülerin ön işlenmesi, özelliklerinin tanımlanması, sınıflandırılması, sonuçların derlenip görselleştirilmesi ve kantitatif verilerin raporlanmasını sağlar. Böylece farklı retinal katman ve kadranlarda vasküler parametrelerin hesaplanmasını mümkün kılar. Bu parametreler arasında toplam damar uzunluğu, ortalama ve dağılımı; damar çapı ortalama ve dağılımı; dallanma noktası yoğunluğu; ortalama kıvrımlılık ve fraktal boyut gibi parametreler yer almaktadır (116, 117).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel araştırma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.05.2024 tarih ve 65 sayılı karar ile onay alındı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde, Ocak 2020 ile Ocak 2024 arasında yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı konulan makular neovaskülarizasyon nedeniyle intravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Growth Faktör (anti-VEGF) enjeksiyonu tedavisi planlanan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalındı.

Hastalara görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve pupilla dilatasyonunu takiben non-kontakt 78 D lens ile yapılan arka segment incelemelerini içeren oftalmolojik muayenenin ardından OKT, OKTA ve gerekirse FFA görüntülemeleri yapıldı. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı; klinik bulgular, OKT, OKTA ve FFA görüntülemeleri temel alınarak konuldu.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Başvuru anında 50 yaş ve üstünde olan,
- Kliniğimizde çekilmiş iyi kalitede OKT ve OKTA görüntülemesi bulunan ve OKTA'da görünür MNV'si olan,
- Dilate retina muayenesi ve görüntüleme sonucunda yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı alanlar hasta grubuna;
- Dilate retina muayenesi ve görüntüleme sonucunda herhangi bir patoloji saptanmayanlar ise kontrol grubuna alınarak çalışmaya dahil edildi.
- Bilateral yaş tip YBMD olan hastaların çekim kalitesi yüksek olan gözü çalışmaya dahil edildi.

3.2 Dışlanma Kriterleri

- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu haricinde makulayı etkileyen herhangi bir oküler patolojiye sahip hastalar (diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, hipertansif retinopati, patolojik miyopi, santral seröz koryoretinopati gibi)
- Daha önce lazer fotokoagülasyon, intravitreal veya perioküler farmakoterapi almış olanlar,

- Herhangi bir zamanda katarakt dışı göz cerrahisi ya da komplike katarakt cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Son altı ay içinde katarakt cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Makular neovaskülarizasyonu ETDRS ızgarasının dışında kalan hastalar,
- Görüntüyü engelleyen ortam opasiteleri olan, OKTA çekim kalitesi 40'tan düşük olan, dev pigment epitel dekolmanı ya da geniş subretinal / intraretinal sıvı nedeniyle segmentasyonu doğru yapılamayan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

3.3 Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, lens durumu, diğer gözünün durumu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirildi. EİDGK, logMAR'a çevrildi. FFA, OKT, OKTA görüntüleri incelendi.

3.4 FFA Değerlendirmesi

FFA görüntülemesi rutin olarak uygulanmadı ancak OKTA ve OKT'nin tanıyı doğrulamada yetersiz kaldığı durumlarda FFA'dan faydalanıldı. Mevcut FFA görüntülemeleri, tanıyı ve MNV sınıflamasının doğruluğunu desteklemek amaçlı değerlendirildi.

3.5 OKT Değerlendirmesi

Optik koherens tomografi görüntülemeleri TOPCON DRI OCT Triton 3D Plus (Topcon Corporation, Tokyo,Japan) adlı Swept Source OKT cihazıyla yapıldı. Yaş tip YBMD'nin yapısal OKT bulguları, 2020 yılında yazılmış olan uzlaşı nomenklatürü kullanılarak tanımlandı (62). OKT görüntülemeleri MNV tipi ve subretinal sıvı, intraretinal sıvı, pigment epitel dekolmanı, subretinal hiperreflektif materyal, hiperreflektif nokta varlığı açısından değerlendirildi. MNV'ler, OKT'ye dayalı sınıflandırmaya uygun olarak Tip 1 MNV, Tip 2 MNV, Tip 3 MNV ve karma tip MNV (Tip 1 + tip 2) şeklinde değerlendirildi.

3.6 OKTA Değerlendirmesi

Optik koherens tomografi anjiyografi ölçümleri TOPCON DRI OCT Triton 3D Plus SS-OCTA (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) cihazıyla yapıldı. Retina

katlarının segmentasyonu, görüntüleme yazılımı olan IMAGEnet (versiyon 1.19.11030; Tokyo, Japan) tarafından otomatik olarak yapıldı. Fovea merkez kabul edilerek çekilmiş 6mm x 6mm OKTA görüntüleri değerlendirildi. Hasta grubunda santral skotom nedeniyle ETDRS ızgarası foveayı ortalamayan çekimlerde fovea manuel olarak işaretlendi ve ETDRS ızgarası ona uygun yerleştirildi. Cihazda mevcut olan projeksiyon artefaktı kaldırma (PAR) ayarı etkinleştirilerek veri analizi yapıldı. Ayrıca hareket artefaktlarını azaltmak ve çekim süresini kısaltmak için göz takip sistemi olan SMARTtrack sistemi de aktifleştirildi.

3.6.1 OKTA'nın Kalitatif Değerlendirilmesi

Kalitatif değerlendirmeler, OKTA görüntülemesinin *en-face* kesitlerindeki MNV'nin morfolojisi, literatürdeki farklı sınıflandırmalar temel alınarak yapıldı. MNV'ler şekillerine göre medusa, deniz yelpazesi (sea fan), belirsiz şekil ve budanmış ağaç olarak; dallanma yoğunluklarına göre de yoğun damar ağı, gevşek damar ağı, karma damar ağı ve belirlenemeyen damar ağı olarak sınıflandırıldı. Ayrıca MNV'lerin sahip olabileceği besleyici ana damar, yüksek akımlı ince damar, lezyon çevresinde halo gibi özelliklerin varlığı da değerlendirildi.

Tüm bu değerlendirmeler iki farklı hekim tarafından yapıldı ve farklı değerlendirme yapılması durumunda görüntüler, iki hekim tarafından birlikte yeniden incelenerek konsensus sağlandı.

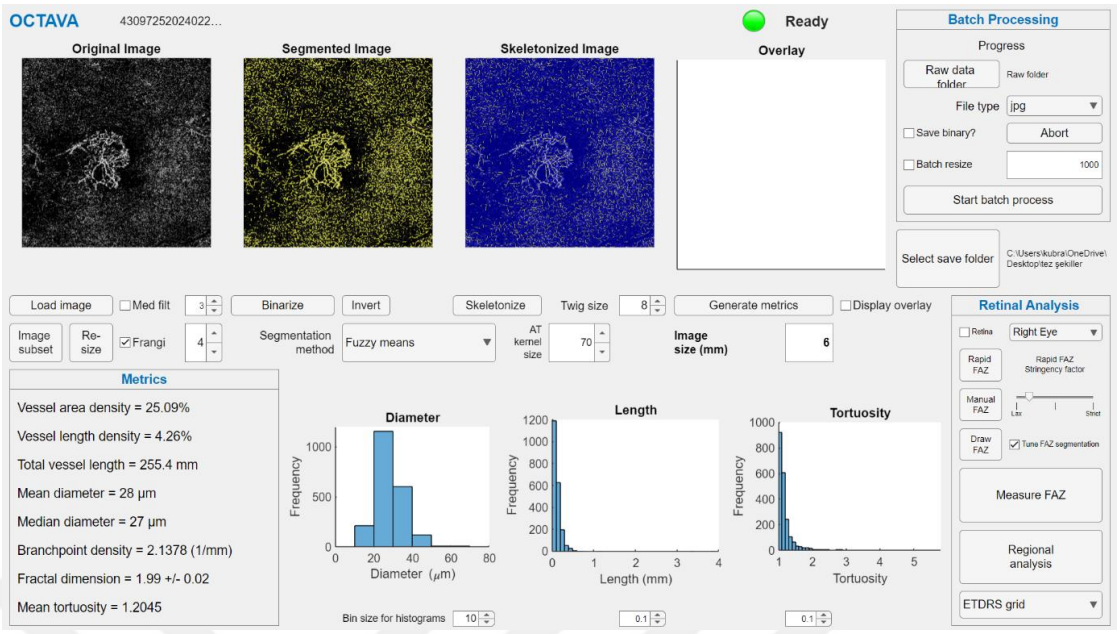
3.6.2 OKTA'nın Kantitatif Değerlendirilmesi

Kantitatif değerlendirmeler, IMAGEnet 6.0 yazılımı ve vasküler ağa ait morfolojik parametrelerin tespiti ve hesaplanmasında kullanılan OCTAVA (versiyon 2.0, Surrey Üniversitesi, Guildford, Birleşik Krallık) yazılımı olmak üzere iki farklı yöntemle gerçekleştirildi.

Retina, derinlik temelli olarak dört ayrı katmanda incelendi. Bu katmanlar; yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina (DR) ve koryokapillaristir (KK). YKP, iç limitan membran ile iç pleksiform tabaka- iç nükleer tabaka birleşiminin 15,6 µm altı arası; DKP iç pleksiform ve iç nükleer tabaka birleşiminin 15,6 µm altı ile 70,2 µm altı arası; dış retina iç pleksiform-iç nükleer tabaka birleşiminin 70,2 µm altı ile Bruch membranı arası, Koryokapillaris ise Bruch membranı ile Bruch membranı'nın 20,8 altı arasında kalan bölge olacak şekilde otomatik olarak segmente edildi. Kadranlar ise ETDRS şemasına uygun

olarak merkezdeki 1 mm çaplı merkezi daire foveal bölge, 1 mm ile 3 mm çaplı daireler arasında kalan alan dört eş kadrana ayrılarak üst, alt, nazal ve temporal parafoveal kadran olarak kabul edildi. IMAGEnet 6.0 yazılımı kullanılarak damar dansitesi bu katman ve kadranlarda ayrı ayrı değerlendirildi.

OCTAVA yazılımının arayüzü Resim 3.1'de gösterilmektedir. Retina vaskülarizasyon analizini en ideal şekilde yapmak için yazılım Utracht ve ark.'nın önerdiği şekilde optimize edildi: Görüntü boyutu 1000 x1000 piksel, dallanma boyutu (*twig size*) 8, Frangi filtresi 4 olarak ayarlandı ve bulanıklık filtresi (*fuzzy means*) aktif hale getirildi. *Fuzzy thresholding* algoritması ve *Frangi filtresi* etkinleştirildi *(Fuzzy thresholding* algoritması, OKTA görüntüleri için en doğru segmentasyonu sağlamaktadır ve retina değerlendirilmesi için tercih edilmesi önerilmektedir. *Frangi filtresi*, damar boyunca yoğunluk varyasyonlarının etkisini azaltması ve arka plan gürültüsünü baskılaması nedeniyle, genellikle anjiyografi görüntülerinin analizinde kullanılmaktadır ve böylece görüntü segmentasyonunu iyileştirmektedir.). Görüntüler OCTAVA yazılımı ile segmente edildikten sonra ikili hale getirildi (*binarization*). Ardından aynı yazılımda MATLAB'a yerleşik 3D inceltme algoritması kullanılarak iskeletleştirildi (*skeletonization*) ve her bir damar, genişliği bir piksel olacak şekilde haritalandırılarak sayısal veriler elde edildi. Bu yeni versiyon, farklı katmanlara ait yüklenen görüntülerde 6mm x 6mm'lik tüm resimde ve fovea, üst, alt, nazal ve temporal parafovea olmak üzere beş alt kadranda ve görüntünün genelinde parametreler sağlamaktadır. Bu parametreler yüzeyel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus tabakaları için değerlendirildi; dış retina ve koryokapillaris tabakalarında çapı ve uzunluğu belirgin damar yapıları görüntülenmediğinden bu tabakalarda OCTAVA analizi yapılmadı.



Resim 3.1. OCTAVA yazılımı arayüzü

OCTAVA yazılımından elde edilen parametreler şunlardır:

1. **Damar alanı yoğunluğu/ dansitesi (%):** İkili hale getirilmiş (binarized) OKTA görüntülerindeki perfüze olan damar alanının (beyaz piksellerin) toplam görüntü alanına oranıdır.
2. **Damar uzunluğu dansitesi (%):** İskeletleştirilmiş OKTA görüntülerinde damar merkez çizgisi boyunca ölçülmüş perfüze damarların toplam uzunluğunun toplam görüntü alanına oranı.
3. **Damar çapı ortalaması (µm):** İskeletleştirilmiş OKTA görüntülerinin imageJ'de lokal kalınlık algoritması uygulanmasıyla elde edilen damar çap ölçümlerinin ortalaması.
4. **Dallanma noktaları dansitesi (nodlar/mm):** Tanımlanmış düğüm (nod) sayısının toplam damar uzunluğuna oranı.

3.7 İstatistiksel Analiz

Çalışma öncesinde yapılan güç analizi Cohen'in orta etki büyüklüğü esas alınarak hesaplandı. Çalışma sonlandığında elde edilen veriler ışığında posterior güç analizi ve etki büyüklüğünün tekrar hesaplanması planlandı. Çalışmada kontrol grubu ve hasta grubu için gerekli minimum örneklem hacmi, G* Power 3.1 programı

ile "ANOVA, fixed effects, omnibus, one way" methodu ile tip 1 hata %5, güven aralığı %95, ve etki büyüklüğü Cohen'in önerdiği orta dereceli etki büyüklüğü olan 0,25 kabul edilerek %80,2 güç ile her grup için 90 toplamda 180 göz olarak hesaplandı (118).

Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) uygulandı. Anlamlı fark saptanan ANOVA analizleri sonrasında, gruplar arasındaki farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey HSD post-hoc testi uygulandı. Kategorik değişkenler için gruplar arası farklar Ki-kare testi ile analiz edildi. Gerekli durumlarda, beklenen hücre frekanslarının düşük olduğu tablolarda Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin dağılım özelliklerine bağlı olarak Pearson korelasyon analizi ve Spearman sıra korelasyon analizi ile incelendi. Tüm istatistiksel analizler JASP (Version 0.19.3) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarından her birine 90 hastanın 90 gözü dahil edildi. Başlangıçta retrospektif olarak taranan hastalardan 420 yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastası tespit edildi ancak hasta grubuna dahil edilme kriterlerine uymadığından olguların büyük bir kısmı çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların 162'si daha önce YBMD nedenli intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmış hastalardı. Hastaların 68'inde YBMD'ye eşlik eden retinal patolojiler (diyabetik retinopati, koroidal nevüs, makular telenjiektazi tip 2, dejeneratif miyopi gibi) mevcuttu. 70 hastanın görüntüleri sağlıklı değerlendirmeye engel olacak düzeyde hareket ve segmentasyon artefaktı mevcuttu, bunun belirgin santral skotom ve ileri yaş sebepli uyum düşüklüğünden kaynaklandığı düşünüldü. Dev pigment epitel dekolmanı, hemorajik MNV, büyük intraretinal sıvı nedeniyle hem retina katlarının segmentasyonu hem de MNV görüntülemesi doğru yapılamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hasta gruba ait demografik veriler Tablo 4.1'de gösterilmektedir. Hasta grubun %52'si kadın (47 kişi), %48'i erkek (43 kişi); kontrol grubunun %56'sı kadın (51 kişi), %43'ü erkek (39 kişi) olup cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı (ki-kare testi p=0,549). Hasta grubun yaş ortalaması 72,37 ± 7,4; kontrol grubunun yaş ortalaması ise 72,53 ± 5,9 olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Bağımsız örneklem t testi, p=0,402).

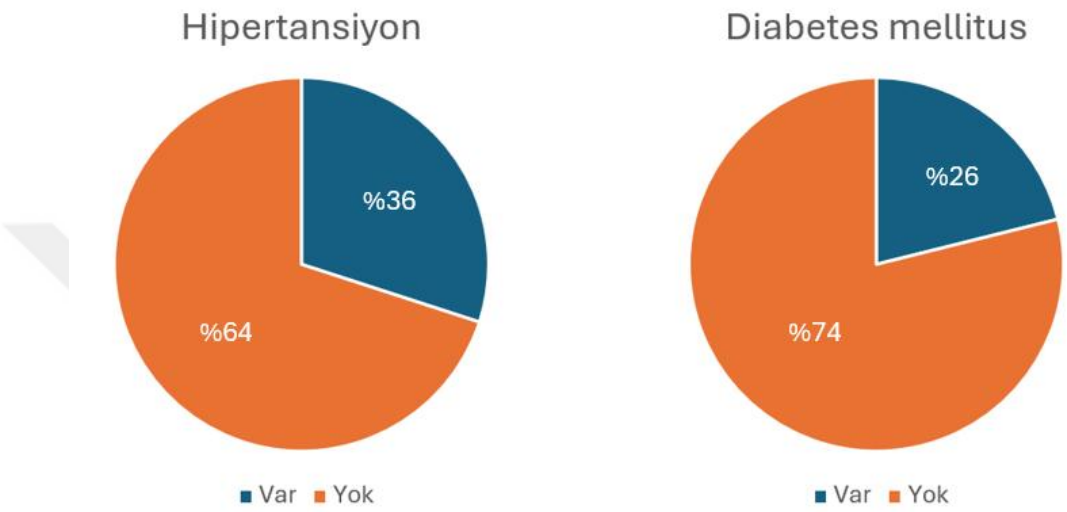
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş (ort ± SS) *	72,3 ± 7,4	72,53 ± 5,9	0,402
Cinsiyet (K/E) †	47/43	51/39	0,549

ort: ortalama *Bağımsız örneklem t testi

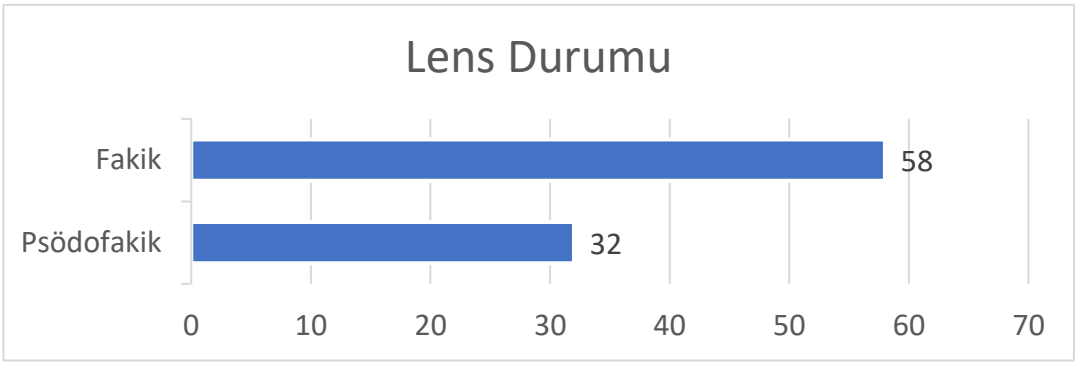
SS: standart sapma † Ki-kare testi

Hastaların anamnezleri doğrultusunda saptanan başlıca sistemik hastalıklar Grafik 4.1'de sunulmaktadır. Hasta grubun %20'sinden (18 kişi) ek hastalık bilgisi edinilemedi. Bilgi alınabilenlerin %50'sinde (36 hasta) hasta tarafından ifade edilen ek hastalık yoktu; %26'sında (19 hasta) diabetes mellitus, %36'sında (27 hasta) hipertansiyon mevcuttu.



Grafik 4.1. Hasta grubunda ek hastalık dağılımı

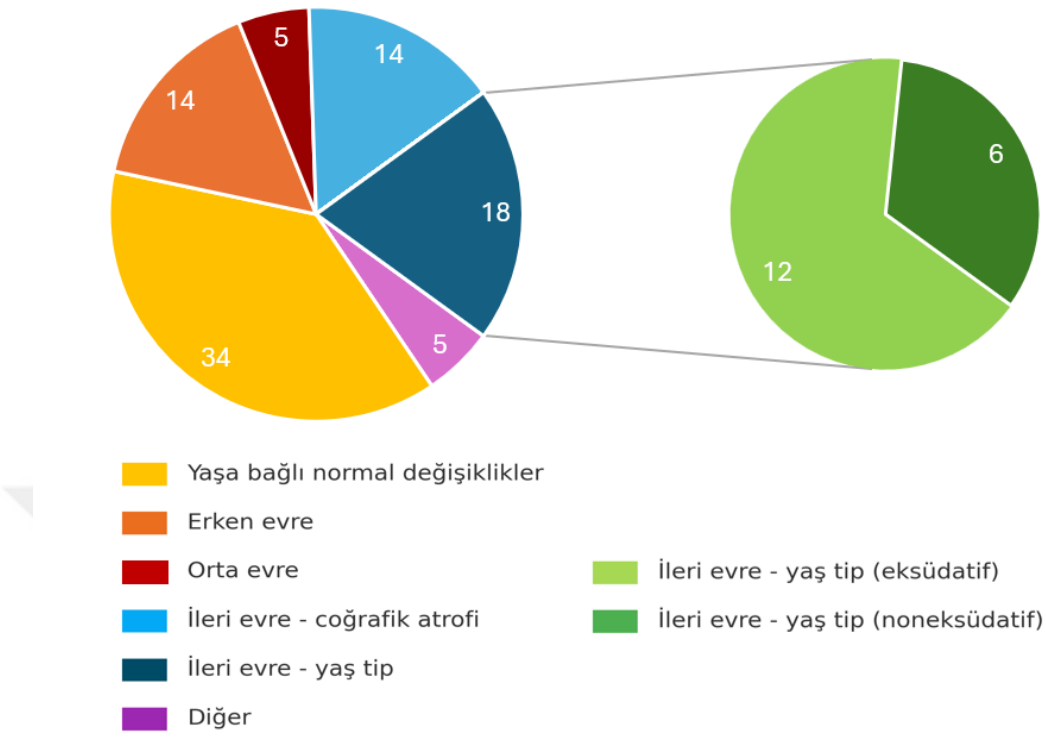
Başvuru anında hastaların %64'ü (58 hasta) fakik, %36'sı (32 hasta) psödofakikti. Hasta grubunun lens durumu Grafik 4.2'de gösterilmektedir:



Grafik 4.2. Hasta grubunda lens durumu

Görme keskinliği logMAR cinsinden 2,0 ile 0,04 arasında değişmekte olup median değer 0,61'di.

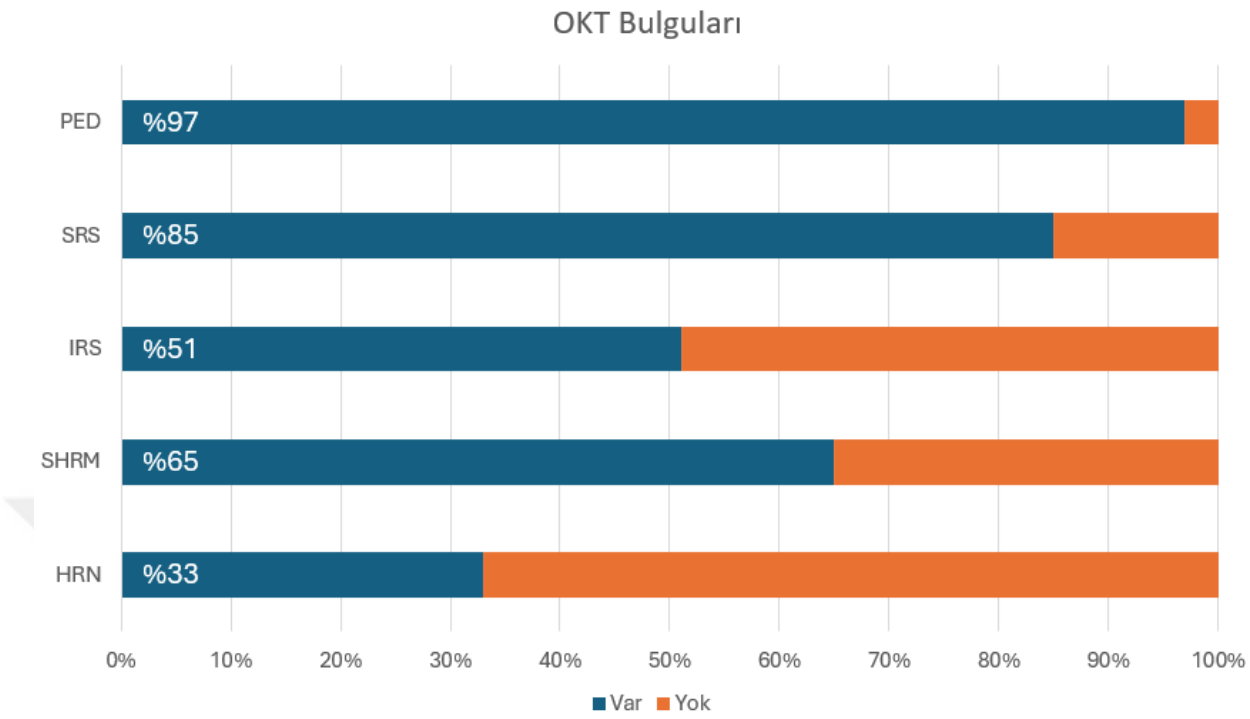
Başvuru sırasında diğer gözün arka segment bulguları da değerlendirildi. Bu bulgular Grafik 4.3'te özetlendi. Beş hastada koroidal nevüs, geçirilmiş ven dal oklüzyonu gibi YBMD harici patolojiler mevcuttu. Hastaların %60'ında (53 hasta) başvuru anında farklı boyutlarda drusen mevcuttu; tüm hastaların %38'inde (34 hasta) yaşa bağlı normal değişiklikler gözlenirken, %15'i (14 hasta) erken evre YBMD olarak, %5'i (5 hasta) ise orta evre YBMD olarak değerlendirildi. Hastaların %15'inde (14 hasta) ise coğrafik atrofi ya da skar gelişmişti. Hastaların %20'si (18 hasta) yaş tip YBMD olarak sınıflandırıldı; bu hastalarda OKTA ile tespit edilen MNV mevcuttu; bu 18 hastanın 12'sinde (%13) eşlik eden intraretinal veya subretinal sıvı mevcuttu, 6 hasta (%6,6) ise non-eksüdatif olarak değerlendirildi. Bu MNV'lerin %88'inin tip 1 MNV, geri kalanının ise tip 2 MNV olduğu tespit edildi. OKTA ile tespit edilen 18 MNV'den 3'ü medusa, 2'si deniz yelpazesi, 6'sı budanmış ağaç, 5'i belirsiz şekilli MNV olup 2'sinin şekli ise eşlik eden subretinal hemoraji nedeniyle OKTA ile tespit edilemedi.



Grafik 4.3. Hasta grubundakilerin çalışmaya dahil edilmeyen gözlerinin YBMD durumlarına göre dağılımı

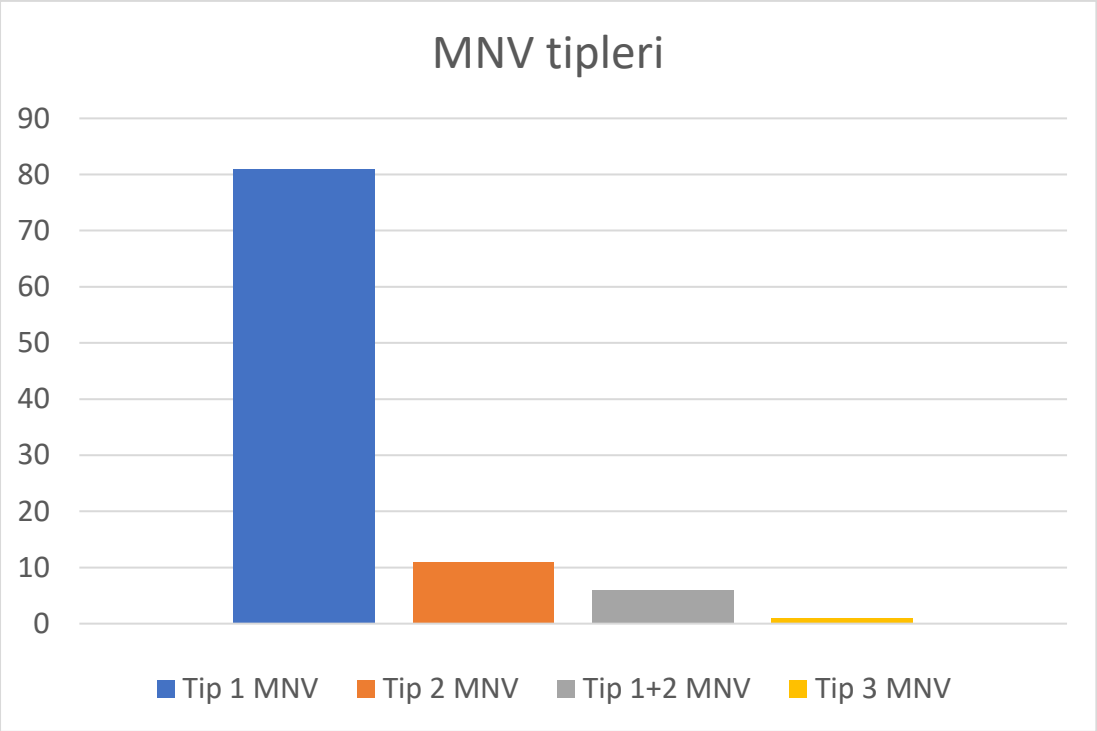
4.2 OKT Bulguları

Hasta grubun %97'sinde pigment epitel dekolmanı, %85'inde subretinal sıvı, %51'inde intraretinal sıvı mevcuttu. Subretinal hiperreflektif materyal sıklığı %65, hiperreflektif noktaların sıklığı ise %33 olarak bulundu. OKT bulgularının sıklığı Grafik 4.4'te gösterilmektedir:



Grafik 4.4. Hasta grubunda OKT bulgularının sıklığı

Hasta grubunda MNV dağılımı şu şekilde bulundu: Tip 1 MNV %81,4 (66 olgu), tip 2 MNV %11,1 (9 olgu), tip 3 MNV %1,2 (1 olgu) ve ve mikst tip (tip 1 + tip 2) MNV %6,1 (5 olgu). 9 olgunun MNV tipi mevcut görüntülemeleri ile belirlenemedi. (Grafik 4.5).

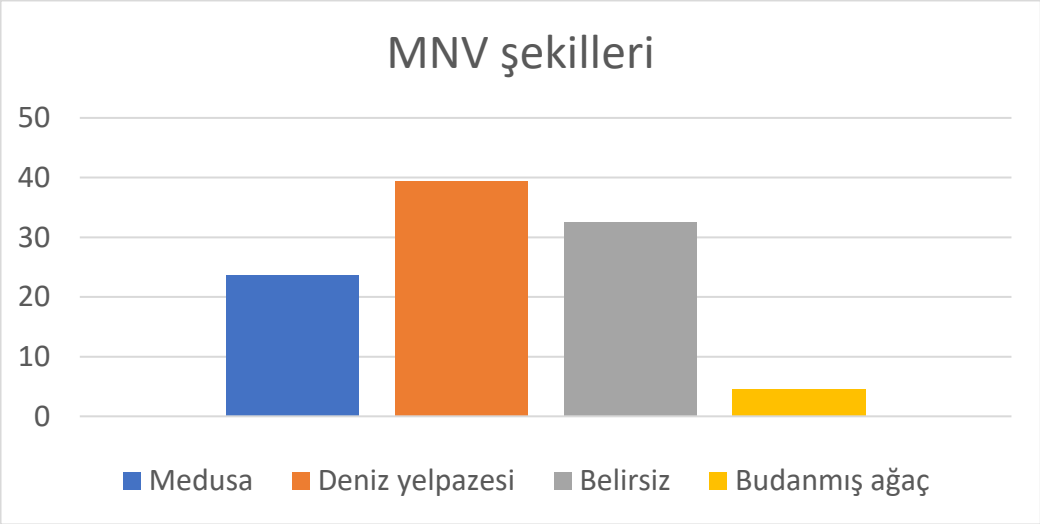


Grafik 4.5 Hasta grubunda MNV tiplerinin dağılımı

4.3 OKTA Bulguları

4.3.1 Kalitatif OKTA Bulguları

OKTA'daki lezyon görüntülerine bakılarak yapılan MNV sınıflandırması Grafik 4.6'da görülmektedir. YBMD hastalarının %23,59 medusa, %39,32 deniz yelpazesi, %32,58 belirsiz şekilli ve %4,49 budanmış ağaç MNV olarak bulundu.



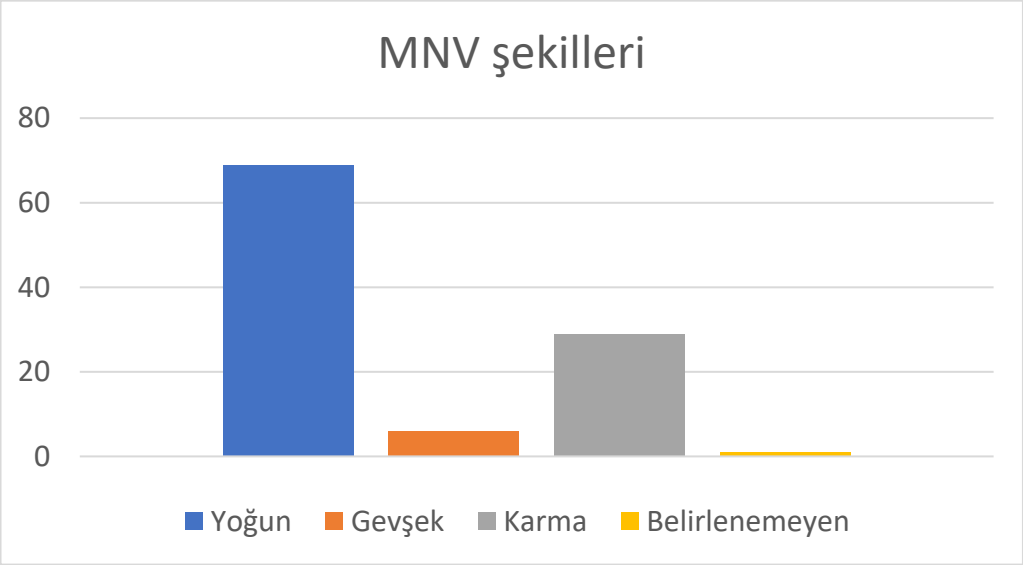
Grafik 4.6. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV şekillerinin dağılımı (Miere ve ark.'nın sınıflamasına göre)

Çalışmamızda MNV tipi ile MNV morfolojisi arasındaki dağılım incelendi. Tip 1 MNV olgularında deniz yelpazesi ve belirsiz morfolojiler en sık gözlenen paternlerdir (%40,9 ve %36,4). Tip 2 MNV olgularında medusa tipi baskındır (%66,7) ve 3 olguda deniz yelpazesi paterni görülmüştür. 5 mikst tip MNV olgusunun 4'ü deniz yelpazesi şeklinde, 1'i medusa şeklindedir (%80) ve 1 tip 3 MNV olgusu da belirsiz morfolojidedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. MNV tiplerine göre MNV morfolojilerinin dağılımı

MNV Tipi	Medusa	Deniz yelpazesi	Belirsiz	Budanmış ağaç	Toplam (n)
Tip 1	13 (%19,7)	27 (%40,9)	24 (%36,4)	2 (%3,0)	66
Tip 2	6 (%66,7)	3 (%33,3)	0 (–)	0 (–)	9
Tip 1+2	1 (%20,0)	4 (%80,0)	0 (–)	0 (–)	5
Tip 3	0 (–)	0 (–)	1 (%100)	0 (–)	1

Dallanma yoğunluğu değerlendirilerek yapılan sınıflamaya göre, MNV'lerin %69'u yoğun damar ağı, %6'sı gevşek damar ağı %24'ü karma tip damar ağı görünümünde ve %1'i belirlenemeyen vasküler yapıdaydı. Bu sınıflandırma Grafik 4.7'de gösterilmektedir:



Grafik 4.7. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV şekillerinin dağılımı (Sulzbacher ve ark.'nın sınıflamasına göre)

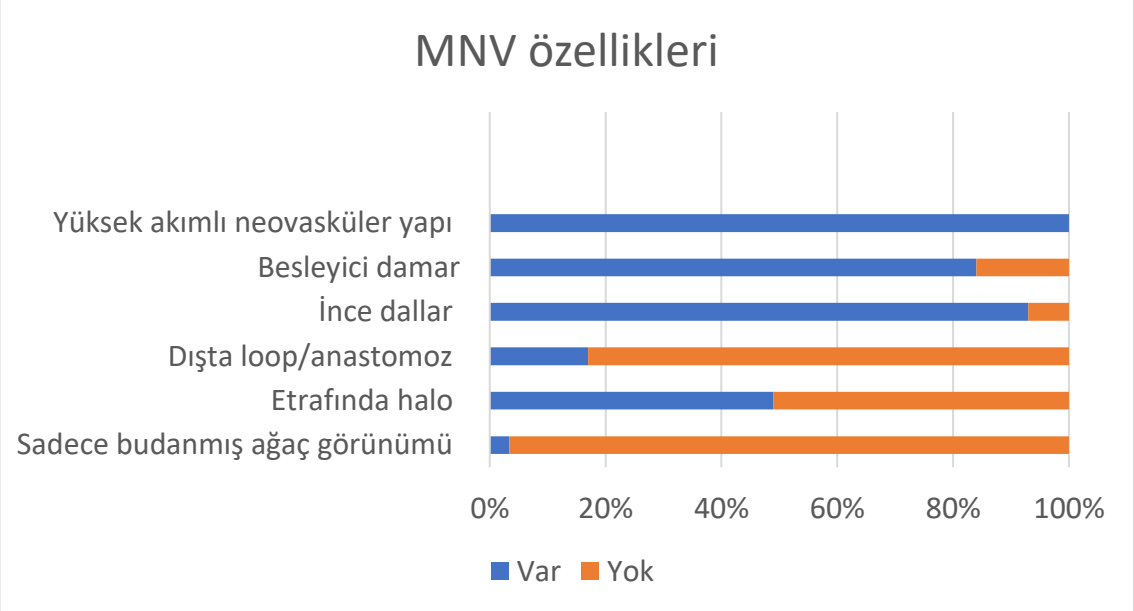
MNV olguları tiplerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer sonuç görüldü; tüm MNV tiplerinde yoğun dallanmalı damar ağı en sık karşılaşılan damar ağı paterniydi. Tip 1 MNV, tip 2 MNV, mikst tip MNV de tip 3 MNV'de sırasıyla %69,7, %55,6, %60 ve %100 oranında yoğun dallanmalı damar ağı görüldü. Bu dağılım tablo 4.3'te görülmektedir:

Tablo 4.3. MNV tiplerine göre MNV dallanma morfolojilerinin dağılımı

MNV Tipi	Yoğun	Gevşek	Karma	Belirlenemeyen	Toplam (n)
Tip 1	46 (%69,7)	2 (%3,0)	17 (%25,8)	1 (%1,5)	66
Tip 2	5 (%55,6)	1 (%11,1)	3 (%33,3)	0 (–)	9
Tip 1+2	3 (%60,0)	0 (–)	2 (%40,0)	0 (–)	5
Tip 3	1 (%100)	0 (–)	0 (–)	0 (–)	1

MNV özelliklerinin bulunma durumları ise aşağıdaki gibiydi:

- Yüksek akımlı neovasküler yapı %100'ünde,
- Besleyici damar %84,14'ünde,
- İnce dallar %93,10'unda,
- Dışta loop/anastomoz %16,27'sinde,
- Lezyon etrafında halo %49,43'ünde,
- Sadece budanmış ağaç görünümü %3,44'ünde mevcuttu. Bu özelliklerin sıklığı, Grafik 4.8'de sunulmaktadır:



Grafik 4.8. Hasta grubunda OKTA'da tespit edilen MNV özelliklerinin dağılımı (Miere ve ark.'nın tanımlamasına göre)

4.3.2. Kantitatif OKTA Bulguları

TOPCON DRI OCT Triton 3D Plus SS-OCTA cihazından elde edilen damar dansitesi verileri, ETDRS şemasına göre bölgesel olarak değerlendirildiğinde, parafoveal bölgedeki damar dansiteleri; yüzeyel kapiller pleksusta (YKP), derin kapiller pleksusta (DKP) ve koryokapillariste (KK) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,06$, $p<0,001$). MNV lezyonlarının sıklıkla yer aldığı dış retina tabakasında ise damar dansitesi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Bölgesel olarak analiz edildiğinde, hasta grubunun damar yoğunluğu kontrol grubuna kıyasla yüzeyel kapiller pleksusta üst, alt, nazal ve temporal parafoveal kadranlarda anlamlı olarak daha düşük (tümü $p \leq 0,001$), foveada ise daha yüksek izlendi ($p>0,05$). Hasta grubunun damar yoğunluğu derin kapiller pleksusta üst, alt ve nazal parafoveal kadranlarda daha düşük; temporal parafoveal kadranda ($p=0,521$) ve foveada ($p\leq0,001$) ise yüksek izlendi. Hasta grubunun damar yoğunluğu dış retina katmanında foveada ve üst ($p<0,05$), alt ($p<0,05$), temporal ($p=0,383$) parafoveal kadranda yüksek; nazal ($p=0,498$) parafoveal kadranda düşük bulundu. Hasta grubunun damar yoğunluğu koryokapillariste ise bütün alt kadranlarda daha düşük saptandı ($p\leq0,001$). Damar dansite değerleri tablo 4.4'te gösterilmektedir:

Tablo 4.4. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası damar dansitesi karşılaştırması

		Damar dansitesi			
		YKP	DKP	DIŞ RETİNA	KK
FOVEAL	HASTA	19,03±5,33	15,31±8,79	23,32±12,96	14,15±8,66
	KONTROL	17,37±3,91	9,61±4,52	21,41±6,54	29,42±5,03
	p değeri	0,051	≤0,001	0,578	≤0,001
PARAFOVEAL	HASTA	40,46±3,25	22,98±6,13	21,04±7,93	15,51±5,29
	KONTROL	42,91±2,50	24,04±3,80	18,03±2,95	20,67±2,59
	p değeri	≤0,001	0,061	<0,05	≤0,001
SÜPERİOR	HASTA	40,38±4,22	23,74±7,66	20,15±9,35	15,46±6,87
	KONTROL	43,24±2,93	24,98±4,65	16,56±3,59	19,92±3,42
	p değeri	≤0,001	0,426	<0,05	≤0,001

Tablo 4.4. ‘‘Devamı’’ Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası damar dansitesi karşılaştırması

İNFERİOR	HASTA	39,75±4,63	22,46±7,74	21,86±10,12	15,38±6,85
	KONTROL	42,51±3,48	23,52±4,35	17,41±4,02	20,97±3,19
	p değeri	≤0,001	0,157	<0,05	≤0,001
NAZAL	HASTA	40,70±3,90	22,16±7,48	20,33±9,65	16,69±6,88
	KONTROL	42,42±3,34	24,58±4,70	19,11±3,77	20,35±3,62
	p değeri	≤0,001	≤0,001	0,498	≤0,001
TEMPORAL	HASTA	41,00±4,18	23,54±6,89	21,82±9,68	14,49±7,35
	KONTROL	43,47±2,72	23,07±4,03	19,06±4,10	21,45±2,74
	p değeri	≤0,001	0,521	0,383	≤0,001

Hasta grubunda damar dansitesi ile görme keskinliği arasında korelasyon varlığı değerlendirildi (Tablo 4.5). Görme keskinliği logMAR olarak kaydedildiğinden damar dansitesi ile birçok alt kadranda negatif korele bulundu. Diğer bir ifadeyle, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar dansitesi azaldıkça, görme keskinliğinin de azaldığı görüldü ($p<0,05$). YKP’de üst parafoveal kadranda, DKP’de üst, nazal, temporal parafoveal kadranda ve parafoveal kadran ortalamasında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0,05$). Dış retina ve koryokapillaris tabakalarındaki damar dansitesi ile görme keskinliği arasında ise istatistiksel anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Damar dansitesi (%) ile görme keskinliği (logMAR) korelasyon verileri

	PEARSON KORELASYON KATSAYISI	P DEĞERİ
YKP ÜST	-0,323	0,003
DKP ÜST	-0,327	0,002
DKP NAZAL	-0,306	0,004
DKP TEMPORAL	-0,311	0,004
DKP PARAFOVEAL	-0,366	0,001

OCTAVA yazılımı ile elde edilen veriler; damar uzunluk dansitesi, ortalama damar çapı ve dallanma noktası dansitesidir.

Damar uzunluğu dansitesi, damar merkez çizgisi boyunca ölçülmüş perfüze damarların toplam uzunluğunun toplam görüntü alanına oranıdır. Hasta grubunda hem yüzeyel kapiller pleksusta hem de derin kapiller pleksusta parafoveada ve tüm parafoveal alt kadranlarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p \leq 0,001$). Foveal bölgede de bu parametre hasta grubunda hem YKP'de ($p \leq 0,001$) hem de DKP'de ($p > 0,05$) düşük bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası damar uzunluğu dansitesi karşılaştırması

		Damar uzunluğu dansitesi	
		YKP	DKP
FOVEAL	HASTA	4,13±4,25	2,48±3,74
	KONTROL	7,83±6,55	3,12±4,31
	p değeri	≤0,001	0,361
PARAFOVEAL	HASTA	5,36±1,06	3,51±0,96
	KONTROL	6,14±0,81	4,60±0,49
	p değeri	≤0,001	≤0,001
SÜPERİOR	HASTA	12,21±6,22	5,83±4,76
	KONTROL	16,13±5,60	8,30±3,92
	p değeri	≤0,001	≤0,001
İNFERİOR	HASTA	8,55±4,54	3,84±3,01
	KONTROL	10,40±4,62	5,71±2,84
	p değeri	<0,05	≤0,001
NAZAL	HASTA	5,16±1,27	3,60±1,21
	KONTROL	6,17±0,95	4,47±0,73
	p değeri	≤0,001	≤0,001
TEMPORAL	HASTA	5,41±1,15	3,45±1,27
	KONTROL	6,22±0,92	4,80±0,83
	p değeri	≤0,001	≤0,001
GENEL	HASTA	5,14±1,,84	3,34±0,84
	KONTROL	6,24±0,61	3,91±0,24
	p değeri	≤0,001	≤0,001

Ortalama damar çapı, iskeletleştirilmiş OKTA görüntülerinden elde edilen damar genişliği verilerinin aritmetik ortalamasıdır. Hasta grubunda hem yüzeyel kapiller pleksusta (inferior parafoveal kadran hariç $p<0,05$) hem de derin kapiller pleksusta (foveal bölge hariç $p\leq0,001$) değerlendirilen kadranların çoğunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası ortalama damar çapı karşılaştırması

		Ortalama damar çapı	
		YKP	DKP
FOVEAL	HASTA	24,44±4,40	23,35±7,36
	KONTROL	26,23±1,84	24,96±3,57
	p değeri	≤0,001	0,588
PARAFOVEAL	HASTA	28,05±1,43	27,36±0,96
	KONTROL	28,64±0,75	28,32±0,70
	p değeri	≤0,001	≤0,001
SÜPERİOR	HASTA	29,04±1,69	27,34±1,57
	KONTROL	29,32±1,13	28,46±0,87
	p değeri	<0,05	≤0,001
İNFERİOR	HASTA	28,85±1,63	26,77±3,31
	KONTROL	28,88±0,95	28,25±1,00
	p değeri	0,676	≤0,001
NAZAL	HASTA	27,86±1,69	27,32±1,58
	KONTROL	28,27±0,94	28,10±0,84
	p değeri	<0,05	≤0,001
TEMPORAL	HASTA	28,38±0,92	26,97±1,42
	KONTROL	26,81±1,54	28,15±0,95
	p değeri	≤0,001	≤0,001
GENEL	HASTA	29,63±1,15	27,62±0,66
	KONTROL	31,17±0,57	27,76±0,47
	p değeri	≤0,001	0,077

Dallanma noktası dansitesi, damarların kendinden daha küçük dallara ayrıldığı düğüm noktalarının sayısının toplam damar uzunluğuna bölünmesiyle elde edilir. Bu parametre, hasta grubunda tüm parafoveal alanlarda YKP'de (süperior ve inferior parafoveal kadran hariç p≤0,001) ve DKP'de (nazal parafoveal kadran hariç p<0,05) kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Foveal bölgede ise istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Farklı retina katman ve alt kadranlarında hasta ve kontrol grupları arası dallanma noktası dansitesi karşılaştırması

		Dallanma noktası dansitesi	
		YKP	DKP
FOVEAL	HASTA	0,44±0,54	0,38±0,70
	KONTROL	0,43±0,27	0,45±0,97
	p değeri	0,208	0,413
PARAFOVEAL	HASTA	2,43±0,53	1,34±0,40
	KONTROL	2,80±0,43	1,59±0,29
	p değeri	≤0,001	≤0,001
SÜPERİOR	HASTA	0,45±0,19	0,33±0,26
	KONTROL	0,47±0,17	0,40±0,18
	p değeri	0,439	<0,05
İNFERİOR	HASTA	0,55±0,23	0,29±0,24
	KONTROL	0,55±0,20	0,42±0,20
	p değeri	0,824	≤0,001
NAZAL	HASTA	2,52±0,70	1,29±0,55
	KONTROL	2,64±0,58	1,42±0,38
	p değeri	≤0,001	0,057
TEMPORAL	HASTA	2,38±0,65	1,21±0,55
	KONTROL	2,80±0,55	1,63±0,49
	p değeri	≤0,001*	≤0,001
GENEL	HASTA	2,52±0,79	1,41±0,33
	KONTROL	2,99±0,29	1,40±0,18
	p değeri	≤0,001	0,188

Bu ileri analizden elde edilen parametreler arasında iki grup arasında en anlamlı sonuçlar, damar uzunluğu dansitesi incelemesinde elde edildi.

Ek olarak, yukarıda bahsedilen morfolojiye dayanan MNV sınıflandırmaları (109, 112) ile kantitatif parametreler (damar dansitesi, damar uzunluğu dansitesi, ortalama damar çapı, dallanma noktası dansitesi) arasındaki ilişki değerlendirildi ancak istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

5.TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ileri yaşta görülen, makulayı etkileyen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır (21). Yaş tip YBMD hastalığının karakteristik lezyonu makular neovaskülarizasyondur (62). OKTA teknolojisindeki gelişmeler, makula neovaskülarizasyonunun hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirmesini daha doğru ve güvenilir hale getirmiştir. Bu çalışmada, makula neovaskülarizasyonlarına ait morfolojik özellikleri değerlendirmeyi ve elde ettiğimiz vasküler parametreler doğrultusunda, yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastaları ile sağlıklı kontroller arasında OKTA ile saptanabilen farkları ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda yaş tip YBMD hastalarında görülen OKT bulguları; pigment epitel dekolmanı (%97), subretinal sıvı (%85), intraretinal sıvı (%51), subretinal hiperreflektif materyal (%65) ve hiperreflektif noktaydı (%33). Daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD hastalarının incelendiği birçok çalışmada, en sık karşılaşılan lezyon retina pigment epiteli dekolmanı ve subretinal sıvı olmuştur. (119) Sulzbacher ve ark., yaş tip YBMD hastalarını damar yapılarına göre yoğun ve gevşek dallanmalı damar ağı olarak sınıflandırdığı çalışmasında, OKT bulgularından düz-irregüler pigment epitel dekolmanını, subretinal sıvı ve intraretinal sıvıyı yoğun dallanmalı damar ağı grubunda daha sık gözlemlemiştir (112). Literatürde farklı çalışmalarda da, yoğun dallanmalı damar ağına sahip YBMD hastalarında, OKT'ye dayalı aktivite bulgularının daha sık bulunduğu gözlemlenmiştir (100).

Tip 1 MNV, YBMD'de en sık görülen neovaskülarizasyon tipidir ve gizli (okült) MNV olarak adlandırılır. Hasta grubumuzda tip 1 MNV; tüm MNV'lerin %81'ini oluşturmaktadır. Bu oran, literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik gösterirken, bazı çalışmalarda bildirilen prevalans değerlerinden ise daha yüksektir. Jung ve ark., FFA ve OKT temelli yaptıkları sınıflandırmada, tip 1 ve tip 3 MNV'den oluşan grubun yaş tip YBMD lezyonları arasında büyük çoğunluğu (%75) oluşturduğunu tespit etmiştir(120). Coscas ve ark., OKTA ile geleneksel multimodal görüntüleme yöntemlerini kıyasladıkları çalışmada tip 1 MNV sıklığını %72 olarak; (98) Karaçorlu ve ark. ise %83 olarak bulmuştur (110). Sulzbacher ve ark. çalışmasında tedavi almamış 14 hastanın 9'unda tip 1 MNV (%64), 2'sinde tip 2 MNV ve 2'sinde ise mikst tip MNV saptamıştır (112). Daniel Ahmed ve ark.'ın

çalışmasına göre daha önce tedavi almamış MNV'lerden oluşan YBMD tanılı 156 göz arasında 72 gözde tip 1 MNV (%67,3), 9 gözde tip 2 MNV (%8,4) 11 gözde tip 3 MNV (%10,3) ve 15 gözde mikst tip MNV (tip 1 + tip 2 MNV) (%14) tespit edilmiştir (92).

Çalışmamızda MNV'ler OKT ve OKTA görüntülemelerine dayalı sınıflandırılmış olduğundan, tip 1 MNV prevalansının diğer çalışmalara kıyasla yüksek çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. Soomro ve Talks, OKTA'yı boya temelli görüntüleme yöntemleriyle kıyasladıkları çalışmada, OKTA'nın vasküler ağı göstermede FFA ve İSYA'ya göre daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (121). Kuehlewein ve ark., tip 1 MNV'nin RPE altında yer alması nedeniyle, mikrovasküler yapılarının konvansiyonel anjiografi yöntemleri ve OKT ile görüntülenmesinin zor olduğunu ifade etmiştir (97).

Özetle, tip 1 MNV en sık karşılaşılan MNV tipidir ve sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Literatürdeki farklı çalışmalar arasındaki prevalans farkının farklı yöntemler ve sınıflandırmalar kullanılmasından ve görüntüleme güçlüğünden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, yaş tip YBMD hastalarının çalışmaya alınmayan diğer gözlerinde %6,6 oranında sessiz MNV prevalansı tespit edildi. Palejwala ve ark., OKTA ile sessiz MNV'lerin tespit edilebileceğini ilk kez gösterdikleri çalışmalarında, bir gözünde eksüdatif MNV olan hastaların diğer gözünde non-eksüdatif (sessiz) MNV prevalansını %6,25 olarak bulmuşlardır (96). Literatürde OKTA temelli çalışmalarda bu sıklık, farklı çalışmalarda %2,73 ile (122) %27 (71) arasında bulunmuştur. Non-eksüdatif MNV prevalanslarının değişkenlik göstermesinin sebebinin; hastaların asıl takip edilen gözlerinin YBMD evresi ve takip sürelerinin, çalışmaya dahil edilen hasta sayılarının ve non-eksüdatif MNV tanımının çalışmalar arası farklılık göstermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. OKTA'nın klinik pratikte yaygın kullanılmasıyla bu hastalar daha kolay tespit edilebilmekte ve yakın takip edilerek erken dönemde tedaviye erişebilmektedir.

Bu çalışmada MNV lezyonlarının OKTA ile tespit edilebilen özellikleri değerlendirilirken, literatürde sıkça tanımlanan medusa, deniz yelpazesi (sea fan), belirsiz şekil ve budanmış ağaç paternlerinin olgularımızdaki dağılımı incelendi.

Tedavi gereksinimi saptanan ve ilk kez yaş tip YBMD tanısı alan olgulardan oluşan hasta grubunda, MNV'lerin %23,59'ünün medusa, %39,32'sinin deniz yelpazesi, %32,58'inin belirsiz şekilli ve sadece %4,49'unun budanmış ağaç morfolojisinde olduğu tespit edildi.

Kuehlewein ve ark., 2015'te anti-VEGF tedavisi almakta olan aktif ve inaktif tip 1 MNV içeren 33 gözü incelediği çalışmada, neovasküler membranları medusa (%55), deniz yelpazesi (%21), belirsiz şekilli (%24) olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışmada, MNV'nin aktif ya da inaktif (sessiz) olması, PED yapısı, PED büyüklüğü ve hastaların anti-VEGF enjeksiyonu sayıları ile morfolojik paternler (medusa ve deniz yelpazesi) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç, çalışmaya dahil edilen hastaların anti-VEGF tedavisinin farklı aşamasında olmasından ve literatürdeki pek çok çalışmadan farklı olarak sub-RPE birikim olan lezyonların da aktif MNV kriteri kabul edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada Kuehlewein ve ark., medusa ve deniz yelpazesi şekillerinin birbirini takip etmeyen, birbirinden bağımsız şekiller olduğunu; bir süredir var olan ve artık kronikleşmekte olan neovasküler lezyonları gösterdiğini belirtmişlerdir (97).

Literatürdeki bazı çalışmalarda MNV'ler içerdikleri damarsal yapının ince dallar ve yoğun anastomozlar ya da arteriolize olmuş kaba damarlar içermesine göre matür ve immatür olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre çalışmamızdaki lezyonların %94,5'i immatür MNV, %4,49'u matür MNV formunda bulundu. Miere ve ark., daha önce tedavi almış ve almamış olan hastalarda MNV'leri kalitatif ve kantitatif olarak inceledikleri çalışmasında, görüntüledikleri vasküler yapıları immatür (medusa, deniz yelpazesi ve belirsiz şekilli) ve matür (budanmış ağaç) olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışmada henüz tedavi almamış gruptaki tüm hastaların, bizim çalışmamızdakine benzer olarak immatür formda olduğu görülmüştür (2'si medusa 2'si deniz yelpazesi 2'si de belirsiz formdadır.). Miere ve ark. ayrıca, daha önce tedavi almamış MNV'lerin ilk evrede immatür formdayken, anti-VEGF tedavisi altında zamanla matür forma dönüştüğünü ve neovasküler ağın kapladığı alanın azaldığını; halihazırda anti-VEGF tedavisi almakta olanlarınsa çoğunlukla artık şekil değiştirmediğini, ancak kısıtlı da olsa neovasküler ağın kapladığı alanın azaldığını göstermiştir (109). Ek olarak, immatür lezyonlarda tedavi ile lezyon boyutunda azalma görülse de, lezyonların tümünde son kontrolde eksüdasyon bildirilmiştir.

Ancak, matürleşen olguların sadece üçte birinde son kontrolde eksüdasyon izlenmiştir. Bu durum, lezyon boyutunda değişiklik olmasa bile, tedavi ile bu lezyonların daha stabil hale geldiğinin ve daha az sızıntı yaptığının göstergesi olarak yorumlanabilmektedir. Pek çok çalışmada uzun filamentöz damarlardan meydana gelen ölü ağaç görünümündeki kronik, matür MNV'ler sıklıkla eksüdatif özellik göstermemekte ve tedavi gerektirmemektedir (98, 110, 123-125). Çalışmamız kesitsel vaka analizi olduğundan bu dönüşüm ve tedaviye yanıt durumları kıyaslanmamıştır; ancak hasta grubuna dahil edilen 90 eksüdatif yaş tip YBMD hastasının sadece %4,49'unun matür (budanmış ağaç) görünümde olması bu ortak görüşü destekler niteliktedir.

Liang ve arkadaşları, iyi sınırlı deniz yelpazesi morfolojisindeki damar yapılarının klinik olarak aktif hastalarda görüldüğünü, buna karşın filamenter damarlardan oluşan, sınırları belirsiz damar yapılarının hem aktif hem de inaktif olgularda izlenebileceğini bildirmiştir (126). Al-Sheikh ve ark. da aktif ve sessiz MNV'leri kalitatif ve kantitatif özellikleriyle kıyasladıkları çalışmada, neovasküler aktivite için biyobelirteç değerlendirmesi yapmıştır. Membranın morfolojik özelliklerinin (damar sonlanmalarındaki periferik arkuat yapısı ve ince, küçük, dallanan damar yapısının) her birinin kendi başına MNV'nin klinik aktivitesi için doğrudan biyobelirteç olarak değerlendirilemeyeceğini ancak bu özelliklerin birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olacağını belirtmiştir. Morfolojik özellikler, aktif ve sessiz MNV arasında farklı bulunmuş ancak aktif lezyonların anti-VEGF tedavi öncesi ve sonrası kıyaslamasında anlamlı bir değişim bulunamamıştır (89). Miere ve ark., yapmış oldukları başka bir çalışmada, tip 2 MNV'lerin anti-VEGF tedavisi altında dantelsi ve kompakt şekillerinin giderek daha gevşek yapıya dönüştüğünü, ayrıca boyutlarının ve damar dansitelerinin azalma gösterdiğini belirtmiştir (124).

Hasta grubumuzda daha önce tedavi almamış hastalarda makular neovaskülarizasyonların %63'ü keskin sınırlı (medusa + deniz yelpazesi), %32,5'i düzensiz sınırlı ve sadece %4,49'u da uzun filamentöz damarlardan oluşan matür formda bulunmuştur. Karaçorlu ve ark., daha önce hiç tedavi almamış, halen tedavi almakta olan ve geçmişte tedavi almış olan olmak üzere üç gruba ayırdığı yaş tip YBMD hastalarının MNV paternlerini de şekilsel özelliklerine göre üç sınıfa ayırmıştır: keskin sınırlı (*well-defined*), düzensiz sınırlı (*ill-defined*) ve uzun

filamentöz MNV. Bu çalışmada, anti-VEGF tedavisi almamış ve almakta olan eksüdatif (aktif) grupta en sık keskin sınırlı MNV görülürken, daha önce tedavi almış ve en az altı aydır eksüdatif olmayan grupta en sık (%59,6) uzun filamentöz damarlı MNV görülmüştür. Bu durum, yazarlar tarafından literatürde daha önce de belirtilen verilerle (123-125) uyumlu bulunmuş ve uzun, geniş çaplı filamentöz damar varlığı kronisite ile ilişkilendirilmiştir (110).

MNV tipleri şekilsel olarak analiz edildiğinde tip 1 MNV'lerde sıklıkla deniz yelpazesi (%40,9) ve belirsiz morfolojiye (%36,4), tip 2 MNV'lerde ise en sık medusa morfolojisine (%66,7) rastlanmıştır. Al-Sheikh ve arkadaşları, aktif tip 1 MNV içeren olguların en sık belirsiz paternde ve medusa paterninde olduğunu bulmuştur (89). Kuehlewein ve arkadaşları, tip 1 MNV olgularının %55'inin medusa paterninde olduğunu, %21'inin deniz yelpazesi, %24'ünün ise belirsiz şekilli olduğunu belirtmiştir. (97) Literatürdeki farklı çalışmalarda bu paternlerin dağılımı değişkenlik göstermektedir; ancak ortak bulgu, aktif MNV lezyonlarında keskin sınırlı paternlerin daha sık, budanmış ağaç formunun ise oldukça nadir görülmesidir.

Literatürdeki pek çok çalışmada benzer sınıflama kullanılsa da, alt grupların sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum sınıflandırmanın subjektif verilere dayalı olmasından ve değerlendiriciler arası kriterlerin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir. Örneğin; Miere ve ark. medusa ve deniz yelpazesi paternleri için, santralde ya da periferde yer alan ve gövdesinden küçük damarların köken aldığı görünür bir besleyici damarın olmasını koşul kabul etmektedir (109). Kuehlewein ve ark. ise görünür bir damarı belirgin olarak seçmese bile dallanmaların santralden her yöne ya da periferden bir yöne doğru yönlenmiş olmasını, lezyona bu isimlendirmeyi yapmak için yeterli kabul etmiştir (97). Bizim çalışmamızda da MNV'ler Kuehlewein ve arkadaşlarının kriterlerine uygun sınıflandırıldı.

Çalışmamızda 90 hastanın 62'sinde yoğun damar ağı (*dense-net*), 5'inde gevşek damar ağı (*loose-net*), 22'sinde karma tip damar ağı (*mixed-net*) görüldü ve 1'inde net bir damar ağı belirlenemedi. Ayrıca, MNV lezyonları alt tiplere göre değerlendirildiğinde de, tüm alt tiplerde en sık rastlanan dallanma paterni, yoğun damar ağı idi. 2017'de Sulzbacher ve ark., MNV'leri dallanma paternlerine göre sınıflandırmış, 14 naiv hastanın 12'sinde yoğun damar ağı, 1'inde gevşek damar ağı,

1’inde ise belirlenemeyen şekilli damar ağı saptamıştır. Sulzbacher’in çalışmasında tedavi almakta olan hasta grubunda, yoğun damar ağı yine en sık karşılaşılan ağ (%43) olmakla birlikte, gevşek ağ sıklığı tedavi almayanlara göre daha yüksek olmuştur. Buradan yola çıkarak, erken hastalık aktivitesini belirlemede yoğun damar ağı; ilerlemiş fibrozis dokusu veya vasküler matürleşme için ise gevşek damar ağı belirteç olarak kabul edilebilir (112). Ayrıca gevşek damar ağı olan hastaların, diğerlerine kıyasla toplam tedavi sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu durum, Karaçorlu ve arkadaşlarının da çalışmalarında belirtmiş olduğu gibi, kronisite ile ilişkilendirilmiştir (110). Mahjoub ve ark., MNV’leri aktif, tedavi görmüş inaktif ve tedavi görmemiş sessiz MNV olmak üzere üç grupta incelemiştir. OKTA ile tespit edilen 33 aktif MNV’den 23’ünde keskin sınırlı (%69,7), 8’inde düzensiz sınırlı (%24,2) ve 2’sinde uzun filamentöz damarlar (%6,1) tespit edilmiştir. Aktif lezyonların %75,8’inin yoğun dallanmalı damar ağına, %12,1’inin ise gevşek dallanmalı damar ağına sahip olduğu bulunmuştur (Aktif lezyonların %63,6'sı periferik anastomotik ark ile sonlanmaktayken, %12,1'inde “ölü ağaç” görünümü ve %24,2'sinde belirsiz sonlanma görülmüştür.) Bu çalışmada da olgular MNV alt tiplerinde ayrı ayrı değerlendirilmiş; bizim sonuçlarımıza benzer şekilde hem tip 1 MNV’de hem de tip 2 MNV’de en sık yoğun dallanmalı damar ağına rastlanmıştır (127). Xu ve ark., MNV’leri şekline göre immatür, matür, hipermatür olarak (125); Iafe ve ark. ise erken, matür ve fibrotik olarak (128) gruplara ayırmıştır.

Anti-VEGF tedavisi uygulanmamış yaş tip YBMD hastalarını içeren çalışmamızda, değerlendirilen OKTA görüntülerinin tamamında neovasküler yapıların OKTA ile saptandığı görüldü. Görüntülerin %93,10’unda ince dallar, %84,14’ünde besleyici ana damar, %16,27’sinde lezyonun dış kenarında loop/anastomoz mevcuttu. Coscas ve ark., çalışmalarında yaş tip YBMD hastalarını hem OKTA ile hem de geleneksel görüntüleme yöntemleri ile incelemişlerdir. Bu çalışmada, aktif evredeki yaş tip YBMD hastalarında deniz yelpazesi veya dantelimsi/tekerlek benzeri sınırları belirgin şekillerin; ince, immatür kapiller ve anastomozların ve periferik ark şeklinde uzanan ince damar yapılarının sık görüldüğü rapor edilmiştir. Buna karşın, budanmış/ölü ağaç morfolojisinde tanımlanan, uzun, kalın ve filamentöz şekilli, matürleşmiş damar yapılarının ise daha az sayıda olduğu bildirilmiştir. Çalışmada elde edilen bulguların OKT, FFA ve İSYA ile tespit edilen

aktivite bulgularıyla uyumlu bulunduğu ve bu hastalarda tedavi ihtiyaçlarının daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur. Coscas ve arkadaşları bu doğrultuda, OKTA'nın MNV'yi hem morfolojik hem de fonksiyonel açıdan değerlendirme imkânı sunduğunu ve bu özelliğiyle eksüdatif YBMD olgularının izlem ve tedavi karar süreçlerinde önemli bir araç olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada aktif evredeki YBMD hastalarında OKTA ile tespit edilen morfolojik özelliklerin sıklığı, çalışmamızdaki dağılımla benzerlik göstermektedir (98).

Choi ve arkadaşları, ilk kez tanı koyulan eksüdatif YBMD'leri yıllık enjeksiyon ihtiyacına göre stabil ve stabil olmayan gruplar şeklinde sınıflandırdıkları çalışmalarında, bu grupları hem kalitatif hem de kantitatif özellikler açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmada; küçük dallanan damar yapılarının tüm olgularda %71, periferik anastomoz oluşturan arkuat yapıların %53, vasküler loop'ların %28 ve lezyon çevresinde halo görünümünün ise %68 oranında izlendiği rapor edilmiştir; iki grup arasında bu kalitatif özellikler bakımından anlamlı fark izlenmemiştir (129). İnce dallanma yapısının ve lezyon çevresindeki halonun görülme sıklığı, bizim çalışmamızdakine benzerdir. Periferik anastomoz/loop sıklığı ise bizim sonuçlarımızda tespit edilenden daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun, kullanılan OKTA cihazlarının görüntü alma yöntemlerinin farklı olmasından ve tanımlanan bu özelliğin nitel bir özellik olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Solecki ve ark., bir gözde aktif YBMD nedeniyle intravitreal anti-VEGF tedavisi almakta olan hastaların, henüz tedavi almamış diğer gözlerini incelemişlerdir. MNV tespit edilen bu gözlerde eksüdatif (SRS, İRS, SHRM içerenleri) ve non-eksüdatif lezyonlar karşılaştırılmış; iki grup arasındaki anlamlı fark gösteren OKT parametrelerinin OKTA bulgularına kıyasla daha fazla sayıda olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası anlamlı fark bulunan OKTA parametreleri, dallanan damar paterni ($p=0,047$) ve hipointens halo varlığı ($p=0,042$) olmuştur. Ayrıca, OKT bulgularından PED genişliği, PED yüksekliği, MNV yüzey alanında ve EİDGK değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$) (130).

Çalışmamızda incelenen olguların %84,14'ünde, MNV lezyonunun santral veya periferik bölgesinde besleyici damar yapısı izlenmiştir. Kuehlewein ve ark., aktif ve tedavi almakta olan tip 1 MNV'lerin %72'sinde geniş besleyici damar saptamıştır ve bunu MNV'lerin uzun zamandır mevcut olmasıyla ve anti-VEGF

tedavi direnciyle ilişkilendirmiştir (97). Mahjoub ve ark. inceledikleri gözlerin sadece %28,5'inde kalın besleyici damar bulmuştur (127). Carnevalli ve ark.'ın henüz tedavi almamış sessiz MNV'li hastaları incelediği çalışmada, bu grubun heterojen yapıda olduğu ve ana besleyici damar yokluğunun eksüdatif olma açısından koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir (99). Elde edilen bulgular doğrultusunda, MNV'lerde kalın besleyici damar varlığı; erken evrede lezyonun eksüdatif seyredeceğini, ileri evrelerde ise anti-VEGF tedavisine dirençli ve uzun süren bir MNV sürecinin gelişebileceğini düşündürmektedir.

Anti-VEGF tedavisi sürecinde vasküler yeniden şekillenme (remodelling) meydana gelir; periferik kılcal damar yapıları zamanla incelip regrese olurken, geride kalan kalın damarlar daha belirgin hale gelir ve MNV giderek matür hale gelir (109, 131, 132). Kalın damar gövdelerinin tedaviye daha az yanıt verdiği, hatta bazı çalışmalarda anti-VEGF tedavisi sonrasında bu damarların çaplarında artış izlendiği bildirilmiştir (89, 97, 100, 109). Kalın ana damar gövdelerinin endotel hücrelerinin perisitler tarafından kaplı olduğu bilinmektedir (29). Perisit varlığının damar matürasyonunun bir belirteci olduğu, endotel hücrelerini koruduğu ve bu sebeple söz konusu damarların anti-VEGF tedavisine daha dirençli olduğu belirtilmektedir (97). Damarsal yapıların şeklinin tedaviyle zaman içinde değiştiği ve perisitten yoksun ince damarların kaybolup kalın damarların genişlediği gözlemlenmiştir (133). Bu durum literatürde arteriolizasyon olarak tanımlanmakta ve bu özelliklere sahip MNV'lerin matürleşmiş olduğu ifade edilmektedir (100).

Von der Emde ve arkadaşları, aktif MNV (son 12 hafta içinde intraretinal ya da subretinal sıvı ya da hemoraji gelişmiş ve anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmış), tedavi ile sessizleşmiş MNV (son 12 haftada herhangi bir eksüdasyon belirtisi göstermemiş ve enjeksiyon ihtiyacı olmayan) ve sessiz MNV (daha önce hiç eksüdasyon belirtisi göstermemiş ve tedavi almamış) hasta gruplarını kıyasladıkları çalışmalarında, aktivite kriteri belirlemek amacıyla kalitatif ve kantitatif OKTA özelliklerini incelemişlerdir. Kalitatif değerlendirmede üç temel özellik kriter olarak alınmış ve bu özelliklerin her bir MNV grubundaki prevalansı analiz edilmiştir: küçük çaplı damar yapıları ($p=0,029$), periferal arkuat formasyonu ($p=0,039$) ve lezyon çevresinde halo bulgusu ($p=0,153$). Bu üç morfolojik özelliğin tamamının sessiz MNV grubunda daha sık, tedavi almış ancak halen aktif olan MNV grubunda

ise daha düşük oranda görüldüğü rapor edilmiştir. Buradan yola çıkarak, anti-VEGF tedavisi altında OKTA ile izlenen aktivite bulgularının zaman içinde değişiklik gösterebildiğini; bu kriterlerin mevcut eksüdasyon varlığını belirlemede yeterince spesifik olmadığını, ancak daha önce uygulanmış anti-VEGF tedavisinin varlığını yansıtabileceğini ifade etmişlerdir (103).

Çalışmamızda MNV lezyonu etrafında halo görüntüsü, hastaların %49,43'ünde mevcuttu. Neovasküler lezyon etrafında koyu renkli halo varlığı, birçok çalışmada dikkat çeken bir bulgu olarak nitelendirilmiş ve MNV'yi tanımlayan kriterlerden biri olarak değerlendirilmiştir (83, 98, 124). Bu hipointens görünüm, koryokapillaris tabakasındaki vasküler yoğunluğun azalmasını ifade etmektedir. MNV lezyonlarının bu vasküler yetersizliği kompanse etmek için o bölgede oluştuğu düşünülmektedir (97, 123). En-face OKT görüntüsündeki perilezyonel hipointens görünümü MNV'ye eşlik eden halo olarak nitelemeden önce, bu görünümün intraretinal, subretinal ya da sub-RPE alandaki hemoraji, eksüdasyon ya da pigment birikimi nedeniyle oluşan maskelenmeden kaynaklanmadığından emin olmak gerekir. Bu hipointens görünümün koryokapillaristeki akım yetersizliğinden mi yoksa maskeleme etkisinden mi kaynaklandığına dair tartışmalar halen devam etmektedir (98, 134). El Ameen ve ark., tip 2 MNV'leri inceledikleri çalışmalarında, tüm aktif MNV'lerin etrafında perilezyonel halo olduğunu ve bunların koryokapillaris kesitinde daha belirgin tespit edildiğini belirtmiştir (111). Coscas ve ark., çalışmalarında aktif MNV'lerin %81'inde perilezyonel halo saptamıştır (98). Ancak aynı gruba ait başka bir çalışmada ise bu oran %54,8 hastada saptanmıştır. Ayrıca perilezyonel halo varlığının tek başına eksüdasyon gelişme olasılığı açısından yüksek risk oluşturmadığı ve tedavi başlama endikasyonu için yönlendirici olmadığı ifade edilmiştir (123). Tedavi altındaki aktif MNV'ler arasında halo sıklığını Souied %65 (135), Mahjoub %60,6 (127) bulmuştur. Solecki ve ark., eksüdatif MNV'lerde %58, non-eksüdatif MNV'lerde ise %9,1 oranında perilezyonel halo bulmuş ve bu lezyonun eksüdasyon riskini arttırdığını ifade etmiştir. Bunun, civar koryokapillaristeki vasküler azalma ya da büyümekte olan MNV lezyonunun koryokapillaristen vasküler akım çalması nedeniyle gerçekleşebileceğini öne sürmüşlerdir. Perilezyonel halo varlığı, MNV dallanma yapısı, kapiller oranı gibi

diğer özellikleriyle birlikte tanımlanmalıdır (130). Koryokapillaristeki akım değişiklikleri, MNV öncülü bulgu olarak yorumlanmaktadır.

Bu çalışmalar ışığında; uzun süredir var olan, kronik yaş tip YBMD hastalarında genellikle uzun, filamenter, kalın çaplı damarlar gözlendiği; aktif yaş tip YBMD'lerde ise sıklıkla yoğun dallanan, iyi sınırlı, ince küçük kapillerlerden oluşan, koryokapillaris tabakasında etrafında hipointens halo barındıran vasküler lezyonlar görüldüğü söylenebilir.

Morfolojik olarak farklı makular neovaskülarizasyonların özelliklerini daha iyi tanımlayabilmek ve subjektif analizle belirlenemeyen farklılıkları ortaya koyarak daha objektif sonuçlar elde edebilmek amacıyla çalışmamızda kantitatif analiz yapıldı. Bu kapsamda, OKTA cihazının sağladığı damar dansitesi parametresinden yararlanıldı. Ayrıca, OCTAVA yazılımı kullanılarak yaş tip YBMD hastalarında damar uzunluğu dansitesi, ortalama damar kalınlığı ve dallanma noktası dansitesi incelendi. Retinanın dört farklı katmanında yapılan incelemede, gruplar arası en anlamlı farklar yüzeyel kapiller pleksus ve koryokapillaris katmanlarında saptandı.

Çalışmamızda, yaş tip YBMD hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında damar dansitesi açısından anlamlı fark gözlendi. Yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP) ve koryokapillaris (KK) katmanlarının damar yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Bu farklılık, parafoveal alanda daha anlamlıydı: Hasta grubu damar dansiteleri YKP, DKP ve KK'de sırasıyla 40,46, 22,98 ve 15,51; kontrol grubu damar dansiteleri ise 42,91, 24,04 ve 20,67 olarak bulundu (sırasıyla $p \leq 0,001$, $p=0,061$, $p \leq 0,001$). Hasta grubunda ayrıca YKP tabakasında süperior, inferior, nasal, temporal parafoveal alt kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptandı. Dış retina tabakasında ise, ilgili katmanda MNV'nin yer alması nedeniyle damar yoğunluğu hasta grubunda (21,04) kontrol grubuna kıyasla (18,03) daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Qiu ve arkadaşlarının yaş tip YBMD hastalarıyla sağlıklı kontrollerin OKTA ile tespit edilen damar yoğunluklarını kıyasladıkları çalışmasında; YBMD grubunda tüm görüntüde ve parafoveal bölgede hem YKP hem de DKP damar yoğunlukları daha düşük bulunmuştur. Parafoveal alt kadranların damar yoğunlukları da YBMD grubunda daha düşük bulunmuştur. Foveal bölgede anlamlı fark bulunamamıştır ve

FAZ alanında değişiklik saptanmamıştır. Yaş tip YBMD hastalarının YBMD olmayan diğer gözlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslamasında da YKP, DKP ve KK katmanlarında daha düşük damar dansitesi elde edildiği bir trend gözlenmesine rağmen, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, koryokapillaris damar dansitesi de hasta grubunda sağlıklı gruptan daha düşük saptanmıştır (136). Bu çalışmanın bulguları, bizim çalışmamızdakilerle paralellik göstermektedir.

Can ve ark., bir gözü yaş tip YBMD diğer gözü erken ve orta evre kuru tip YBMD olan hastaların YKP ve DKP'deki damar dansitelerini ve FAZ parametrelerini kıyasladıkları çalışmada, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulmamıştır. Diğer çalışmalardan farklı çıkan bu sonucu, çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunmamasına, örneklemin dar olmasına ve çalışmaya dahil edilen yaş tip YBMD grubunda MNV'nin çoğunlukla budanmış ağaç formunda olmasına bağlamıştır (137).

Lee SC ve arkadaşları, eksüdatif ve non-eksüdatif MNV gruplarını karşılaştırdıkları, 310 gözün dahil edildiği çalışmalarında; foveal, parafoveal bölgede ve fovea merkezli 3x3 mm'lik alanın tamamını kapsayan görüntülerde, eksüdatif YBMD grubunun YKP tabakasında daha düşük damar yoğunluğuna sahip olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, erken ve orta evre YBMD hastaları arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Gruplar arasında FAZ parametreleri açısından da anlamlı ark tespit edilmemiştir. Bu bulgular doğrultusunda, makula perfüzyonunun YBMD ve MNV patogenezinde önemli bir rol oynadığı ancak fovea merkezinin perfüzyonunun bu süreçte daha az belirleyici olabileceği ifade edilmiştir (138). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yaş tip YBMD olgularında damar yoğunluğunun parafoveal bölgede daha düşük olduğu tespit edilmiş; foveada ise istatistiksel anlamlılığı daha düşük ve çelişkili bazı sonuçlar elde edilmiştir. Diğer parafoveal bölgelerin aksine, foveada YKP ($p=0,05$) ve DKP ($p\leq0,001$) tabakalarında hasta grubunda damar dansitesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Lee SC ve ark., eksüdatif ve non-eksüdatif YBMD grupları arasındaki damar yoğunluğu farkının anti-VEGF enjeksiyon sayısından etkilenmediğini bulmuşlardır. Çalışmalarının kesitsel olması nedeniyle düşük retinal damar dansitesinin mi MNV oluşma riskini arttırdığı, yoksa MNV gelişimine sekonder olarak mı damar dansitesinin azaldığı

sonucuna varılamadığını belirtmişlerdir (138). Benzer yorumu, kuru tip YBMD hastalarını inceledikleri çalışmada Narnaware ve ark., koryokapillaris tabakası hakkında yapmıştır. Bahsedilen çalışmada genç sağlıklı, yaşlı sağlıklı, erken evre YBMD, orta evre YBMD ve ileri evre kuru tip YBMD gruplarında farklı retinal katmanlardaki damar dansiteleri kıyaslanmış, koryokapillaris katmanında, diğer katmanlara kıyasla daha anlamlı azalma sonucuna ulaşılmıştır. YKP ve DKP katmanlarında anlamlı fark sadece ileri kuru tip YBMD ile genç sağlıklı grup arasında gözlenmiştir. Damar yoğunluğu azalması ve YBMD gelişimi arasındaki ilişkide hangisinin sebep hangisinin sonuç olduğunun bilinmediği belirtilmiştir (139).

Demir ve ark., eksüdatif ve non-eksüdatif YBMD'de damar yoğunluğunu karşılaştırdıkları çalışmada, iki grup arasında hem yüzeyel hem derin kapiller pleksusta tüm görüntüde ve fovea bölgesinde anlamlı farka rastlamamış; ancak parafoveal bölgede eksüdatif YBMD'de damar dansitesini daha düşük bulmuştur (YKP'de p=0,039 DKP'de p=0,001). Yapılan bölgesel analizde ise, yüzeyel tabakada üst ve alt kadranda; derin katmanda ise temporal, nasal, üst ve alt kadranda istatistiksel anlamlı düşüklük saptamıştır. Her ne kadar Demir ve arkadaşlarının bulguları ile benzer şekilde, çalışmamızda yaş tip YBMD'de damar yoğunlukları kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda yüzeyel kapiller pleksusta derin kapiller pleksusa kıyasla daha belirgin farklılık gözlendi (140).

Coscas ve arkadaşlarının, aktif ve remisyon dönemindeki yaş tip YBMD olgularında OKTA özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, damar yoğunluğu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir. (132). Benzer şekilde, Von der Emde ve arkadaşları da aktif, anti-VEGF tedavisi ile sessizleşmiş ve sessiz MNV olguları arasında damar yoğunluğu parametresi bakımından anlamlı bir farklılık saptamamıştır. (p=0,243). Ancak bu üç grup arasında yapılan karşılaştırmada, damar uzunluğu (p=0,02) ve dallanma indeksi (p<0,001) gibi ek yazılımla elde dilebilen parametrelerde anlamlı fark bulunmuştur. Damar yoğunluğu, damar uzunluğu ve dallanma indeksi ile hastaların daha önce aldığı anti-VEGF enjeksiyon sayısı arasında ters yönde bir ilişki eğilimi gözlenmiştir. YBMD'nin eksüdatif ya da non-eksüdatif olması ile ise bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada kalitatif özellikler ve kantitatif özellikler birlikte değerlendirilmiş olup, MNV'nin

aktivite belirteci olması açısından damar dansitesi en zayıf gösterge olarak belirlenmiştir (103). Bu durum, yalnızca damar dansitesi ölçümünün MNV aktivitesini değerlendirmede yetersiz kalabileceğini ve ek kantitatif parametrelerin analizine duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda da ek metriklerle desteklenen analizlerin MNV'nin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini daha iyi ortaya koyduğu görülmüştür.

Retinal damarlanmaya ek olarak koryokapillaris (KK) tabakasını da inceledik. Çalışmamızda KK tabakasında damar dansitesi, yaş tip YBMD hastalarında foveada ve tüm parafoveal alt kadranlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p \leq 0,001$). Bizim bulgularımıza benzer şekilde, yaş tip YBMD'de koryokapillaris kan akımının azalmış olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (136, 141-143). Savastano ve arkadaşları eksüdatif YBMD'de koryokapillaris tabakasındaki damar dansitesini sağlıklı (ancak yaşı anlamlı olarak daha genç olan) kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta grubunda koryokapillaris damar dansitesini daha düşük bulmuşlardır (141). Jia ve ark., MNV'ye yakın bölgede koryokapillaris dolaşımının olmadığını bulmuş; bu azalmanın coğrafik atrofiden ya da görüntüleme kaynaklı gölgelenme efektinden/artefaktından kaynaklanmadığını ve MNV oluşumuna neden olduğunu ifade etmişlerdir (83).

Bu yayınlar, koryokapillaris perfüzyon bozukluğunun hastalığın evresini yansıttığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca bazı yazarlar, MNV'nin koryokapillaris akım yetersizliğine karşı bir telafi mekanizması olarak, ölen RPE ve fotoreseptör hücrelerini kurtarmaya yönelik son bir girişim şeklinde değerlendirilebileceğini öne sürmekte ve bu hipotezin önemini vurgulamaktadır (144). Koryokapillaris, RPE ve dış retinal katların beslenmesinden sorumlu damar tabakası olduğundan YBMD patogenezini aydınlatmak amaçlı birçok çalışmada incelenmiştir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda patolojinin koryokapillaristen mi yoksa RPE'den mi başladığı konusu hala tartışmalıdır. Yaşla birlikte oksidatif stresin arttığı ve koryokapillaris kan akımının azaldığı, bunun da YBMD gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (145).

Koryokapillaris kan akımının bozulması, sadece yaş tip YBMD'de değil, daha erken evredeki YBMD'lerin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Lee B.

ve ark., erken evre YBMD'de koryokapillariste damar dansitesini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük bulmuştur (146). Luty ve ark., erken evre YBMD'de koryokapillaris perfüzyonunun azalmış olduğunu postmortem gözlerde yaptığı çalışmada göstermiştir (147). Sacconi ve ark. ile Nassisi ve ark., coğrafik atrofi alanlarının çevresinde koryokapillaris kan akımının düşük olduğunu saptamışlar ve buradan yola çıkarak sırasıyla coğrafik atrofinin ilerleyeceği yönü ve büyüme hızını öngörme konusunda fikir vereceğini ifade etmişlerdir (148, 149). Vujosevic ve ark. OKTA aracılığıyla koryokapillaris katmanındaki akım boşluklarını (*flow void*) değerlendirdikleri çalışmada, orta evre YBMD hastalarında akım boşluklarının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada ayrıca orta evre YBMD hastaları, diğer gözünde orta evre YBMD ve ileri evre yaş tip YBMD bulgusu olmasına göre de kendi arasında karşılaştırılmış ve bu akım yokluğunun, diğer gözü yaş tip YBMD olanlarda daha yüksek olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (150).

Koroid damarlanmasındaki bozukluk ile YBMD patogenezi arasındaki ilişki, retina damarlanması ile YBMD gelişimi arasındaki ilişkiden daha iyi tanımlanmıştır (138). Ayrıca literatürde silyoretinal arter varlığının, YBMD progresyonu için koruyucu olduğunu ortaya koyan yayınlar da mevcuttur (147).

Literatürde pek çok çalışmada YBMD hastalarında Foveal Avasküler Zon parametreleri (FAZ alanı, çapı ve dairesellik indeksi) incelenmiş, bu çalışmaların çoğunda YBMD grupları arasında veya YBMD ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (134, 137, 138, 146, 151-153). Shin ve ark. kuru tip YBMD grubunda, Lee SC ve ark. ise eksüdatif YBMD grubunda FAZ dairesellik indeksinin sağlıklı kişilere kıyasla hafif düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (37, 138). Lee SC ve arkadaşları, FAZ genişliğinin bireyler arasında farklılık gösterebildiğini, bu nedenle damar dansitesi ölçümlerinde parafoveal ya da tüm alan değerlerinin foveal değerlere kıyasla daha tutarlı olduğunu savunmuştur (138). Foveal bölgedeki damar yoğunluğu ve FAZ parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, literatürde bu konuda belirgin bir tutarlılık bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda FAZ parametrelerine yer vermedik.

YBMD hastalarında OKTA ile damar dansitesinin değerlendirildiği çalışmalar, çoğunlukla erken ve orta evre YBMD olgularında yapılmıştır. Toto ve arkadaşları erken ve orta evre YBMD hastalarını inceledikleri ilk çalışmalarında, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük damar yoğunluğu saptamıştır (154). Ancak devam çalışmalarında, orta evre YBMD'leri atrofi öncülü değişiklik (OPL ve INL'de çökme ve OPL sınırları içinde hiporeflektif kama şeklinde bir bant varlığı) olan ve olmayan şeklinde sınıflamış; atrofi öncülü değişiklik bulunan grupta yüzeyel kapiller ağda damar dansitesinde anlamlı azalma tespit ederken, derin kapiller ağda belirgin değişiklik bulmamışlardır (155).

Trinh ve ark. da orta evre YBMD hastalarında yaptığı çalışmada da yüzeyel kapiller pleksusta ($p<0,05$) ve derin kapiller pleksusta ($p>0,05$), kontrol grubuna kıyasla daha düşük damar dansitesi bildirmiştir. Damar dansitesindeki azalmanın hem damar sayısındaki hem de kalibrasyonundaki azalmayla ilişkili olabileceğini ifade etmiştir (156). Trinh ve arkadaşlarının orta evre YBMD'de makuladaki damar yoğunluğunun homojen mi yoksa bölgesel olarak mı değişim göstediğini araştırdığı devam çalışmasında, YKP'deki damar yoğunluğunun temporalde ve FAZ'da daha belirgin azaldığı, nazal kadranın ise korunduğu; DKP'de ise FAZ'da ve diffüz olarak her bölgede azaldığı gösterilmiştir. Optik disk çevresinde bulunan radyal peripapiller kapiller ağın YBMD'den daha az etkilendiği öne sürülmüştür (152).

Cicinelli ve arkadaşları, YBMD hastalarını retiküler psödodrusen, dış retinal atrofi ve drusen bulunma durumlarına göre sınıflandırdıkları çalışmalarında; YKP ve DKP'de damar yoğunluğunu retiküler psödodrusen ve retiküler psödodrusen + dış retina atrofisi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur. Drusen grubunda ise anlamlı düşüklük sadece YKP tabakasında saptanmıştır (151). Lee B. ve arkadaşları ise yaş tip YBMD hastalarının diğer gözlerini inceledikleri çalışmalarında, hastaları erken evre YBMD ve YBMD bulgusu olmayan şeklinde iki gruba ayırmış; erken evre YBMD grubunda YKP, DKP ve KK'de damar yoğunluklarını diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulmuştur (146). Benzer şekilde, diğer çalışmalarda da YKP'ta parafoveal bölgedeki damar yoğunluğu, YBMD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha düşük bulunmuştur (37, 153).

Buna karşın, Vaghefi ve Parisi'nin orta evre YBMD hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmalarda, YKP ve DKP katmanlarında anlamlı vasküler yoğunluk değişimi saptanmamıştır. Ancak Vaghefi ve ark., KK tabakasında anlamlı azalma bildirmiştir. Bahsedilen çalışmada şaşırtıcı şekilde YBMD grubunda YKP ve DKP katmanlarının damar yoğunluklarını benzer yaştaki kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş, bu beklenmedik sonucun cihaz ve ölçüm farklılıklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (134, 157).

Özçalışkan ve ark. orta evre YBMD hastalarını kontrol grubuyla kıyasladıkları çalışmalarında, YKP'de tüm parafoveal alanda ve süperior kadranda istatistiksel anlamlı düşüklük tespit etmişlerdir; DKP'de ise azalma eğilimi görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. YKP'taki damar yoğunluğu azalmasına ek olarak, iç retina katmanlarında da (RSLT, GHT, IPT) incelme tespit etmişlerdir. Yazarlar, YBMD'nin dış retinayla beraber iç retina katmanlarını da etkilediğini öne sürmüştür. Ancak iç retina tabakalarının etkilenmesinin mikrosirkülasyon değişiminden mi yoksa retinanın azalmış mikroperfüzyonuna bağlı olarak iç tabakalardaki metabolik aktivite azalmasından mı kaynaklandığı henüz net değildir (153). Azalmış retina damarlanmasının, iç retina katmanlarının incelmesi ve metabolik ihtiyacın düşmesi ile ilişkili olabileceği, alternatif olarak iç retina damarlanmasındaki azalmanın bu bölgede iskemiye ve incelmeye yol açabileceği de ifade edilmiştir (152). Sonuç olarak, hastalık ilerledikçe retina ve koroid damarlanması ve morfolojik yapısının belirgin şekilde değiştiği bildirilmektedir.

YBMD'nin farklı evrelerinde, retinal mikrovasküler dağılımda değişiklikler ve damar dansitesinde azalma gözlenmiştir. Bu değişikliklerin çoğunlukla yüzeyel retina katmanlarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Buna iç retinal katlarda kalınlık azalmasının eşlik ettiği de tespit edilmiş olup (37) bu durum iki ana teori ile açıklanmaktadır. İlk teori, fotoreseptör tabakasındaki hasara sekonder olarak iç retinadaki nöronlara iletilen sinyalin azalmasıyla ortaya çıkan **transnöronal dejenerasyon teorisidir** (158, 159). İkinci teori ise, retinayı besleyen iki temel vasküler dolaşım ağı arasında yer alan *watershed* bölgedeki bipolar hücrelerin, iskemiye daha yatkın olmasıyla açıklanan **postreseptör iskemi teorisidir** (154, 160). Ancak bu teoriler, henüz tam olarak açıklayıcı değildir; zira literatürde YBMD

olgularında YKP (yüzeyel kapiller pleksus) tabakasının daha sık etkilendiği bildirilmiş olup, söz konusu teoriler esasen OKP (orta kapiller pleksus) ve DKP (derin kapiller pleksus) katmanlarındaki damar yoğunluğu azalmasını açıklayabilmektedir.

Literatürde, YBMD hastalarında damar yoğunluğunun azaldığı pek çok çalışmada bildirilmiştir. Ancak çalışma sonuçları kendi aralarında farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda yalnızca YKP'de, bazılarında yalnızca DKP'de, bazılarında ise her iki tabakada damar dansitesinde azalma tespit edilmiştir. Bu farklılığın, OKTA cihazlarının çekim yöntemleri, çözünürlük düzeyleri ve segmentasyon algoritmalarındaki farklılıkların yanı sıra; çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının evreleri, lezyon büyüklükleri, eşlik eden oküler ve sistemik hastalıkları ve analiz yöntemlerindeki farklılıklardan da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (152, 161).

Damar yoğunluğundaki değişim, damarın hem uzunluğu hem de çapından etkilenmektedir. Bazı durumlarda perfüzyon azalmasına damar dilatasyonu eşlik ettiğinden, damar dansitesi değerinde belirgin bir azalma görülmeyebilir ve bu parametre tek başına damar fonksiyonundaki değişimi gösteremeyebilir. Yine de bu parametre, vasküler yoğunluğu en iyi ifade eden OKTA parametresi olarak kabul görmektedir ve bu alanda yapılan çalışmalarda en sık değerlendirilen kantitatif OKTA parametresidir. Yalnızca damar dansitesi ölçümleriyle sınırlı kalmamak ve MNV'nin yapısal özelliklerini daha kapsamlı değerlendirebilmek amacıyla ek parametrelerin analizi de önem kazanmaktadır. Bu sebeple ek parametre ve nicel analiz arayışı devam etmektedir; yeni yazılımlar kullanılarak YBMD hastalığının özellikleri nicel olarak ortaya koyulmaya çalışılmaktadır.

Çalışmamızda ek kantitatif analiz yapabilmek amacıyla OCTAVA yazılımı tercih edildi. Bu yazılım ile YKP ve DKP damar uzunluğu dansitesi, damar çapı ortalaması, dallanma noktası dansitesi parametreleri elde edildi. OCTAVA yazılımı, kullanıcıya dış retina ve koryokapillaris tabaka görüntülerinde de damar uzunluğu dansitesi, damar çapı ortalaması, dallanma noktası dansitesi parametrelerini sağlamaktadır. Ancak bu tabakalarda sınırları belirgin bir damar yapısı izlenmediğinden, bu verilerin analize dahil edilmesinin uygun olmayacağına karar verdik.

OCTAVA, tanımlanan damar segmentlerinden elde edilen tüm ölçümlerin ham verilerini sunarak ek metriklerin oluşturulmasına ve ileri istatistiksel analizlerin yapılmasına imkân tanır. Ayrıca çap, uzunluk ve kıvrımlılık verilerini histogramlar ile eşliğinde sunarak, nicel analiz sonuçlarını grafiksel bir yaklaşımla sunar. Bu yöntem, damar yoğunluğu ve ortalama çap gibi görüntüyü bir bütün olarak karakterize eden metriklerdeki değişikliklere neden olan mekanizmaların daha ayrıntılı şekilde incelenmesine olanak sağlamaktadır (117).

Klinik kullanımda OKTA'nın yaygın olarak benimsenmesinin önündeki başlıca engellerden biri, elde edilen parametrelerin tanımlanma ve hesaplanma yöntemlerindeki geniş değişkenliktir. Bu durum, vasküler ağ analizinde kullanılan çoğu yazılımın metriklerin oluşturulduğu ham verilere erişim imkânı sunmamasıyla daha da karmaşık hâle gelmektedir. Örneğin, OKTA görüntülerinin analizinde yaygın olarak kullanılan ve ek bir yazılım olan AngioTool programı, yalnızca metriklerin sayısal olarak özetini sunmakta ve tanımlanan damar segmentlerine ilişkin ayrıntılı veri sağlamamaktadır (115).

Mevcut literatür bilgisine göre, daha önce YBMD hastalarının OKTA görüntülerinin OCTAVA yazılımıyla değerlendiren yalnızca bir çalışma mevcuttur (162). Sendecki ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışmaya, YBMD olguları evre ayrımı yapılmaksızın dahil edilmiş ve genetik inceleme gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, sağlıklı kontroller ile YBMD hastaları arasında damar uzunluğu dansitesi, damar uzunluğu ortalaması, damar çapı ortalaması, kıvrımlılık ve dallanma noktası dansitesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, poligenik risk skoru ile hastalık durumu arasında ilişki kurulamamıştır. Yalnızca fraktal boyutta, damar çapı parametresinin çarpıklık (*skewness*) değerinde ve varyans değerinde anlamlı fark gözlenmiştir.

Çalışmamızda, hasta grubunda tüm foveal ve parafoveal kadranlarda yüzeyel kapiller pleksus damar uzunluğu dansitesi, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu ($p<0,05$). Derin kapiller pleksusta da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük değerler elde edildi (Fovea haricindeki diğer tüm bölgelerde $p<0,05$; foveada $p=0,361$). Bu bulgular, yaş tip YBMD hastalarının retinalarının sağlıklı insanların retinalarına kıyasla daha az perfüze olduğu şeklinde

yorumlanabilir. Literatürde, yaş tip YBMD'de bu parametrenin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı.

Damar uzunluğu dansitesi, birim alandaki toplam damar uzunluğunun sayısal değeridir. Her damarın bir piksel genişliğinde hesaplandığı iskeletleştirilmiş görüntüden elde edilir ve damarların merkezi boyunca seyreden çizgisel hattın uzunluğudur (113). Bu nedenle, bazı çalışmalarda kapiller seviyedeki perfüzyon değişikliklerini göstermede damar dansitesine göre daha hassas olduğu belirtilmiştir. Çünkü damar dansitesi, damarların kalınlıklarından da etkilenirken, damar uzunluğu dansitesi bu değişimden bağımsızdır (163). Vasküler yapılar, bulundukları dokunun oksijenasyonu ve metabolizmasına, kişinin sistemik hastalıkları ve ilaç kullanımına bağlı olarak dilate veya konstrikte olabildiğinden, damar çapı ve dolayısıyla damar dansitesi bu değişimlerden etkilenebilmektedir. Bu sebeple, çalışmamızda damar uzunluğu dansitesi, bu değişimlerden etkilenmeyen bir parametre olarak, gruplar arası en anlamlı farkın olduğu parametre olarak bulunmuştur. Benzer sonuca Trinh ve ark.'nın çalışmasında da rastlanmıştır. Trinh ve ark., orta evre YBMD'de toplam damar uzunluğunun hem yüzeyel hem derin kapiller pleksusta azaldığını tespit etmişlerdir (152).

Shin ve ark.'nın Asya popülasyonunda gerçekleştirdiği çalışmada, perfüze vasküler yapılarının toplam uzunluğunun birim alana oranı (çalışmada damar dansitesi olarak adlandırılmış, ancak literatürdeki terminoloji ile uyum sağlamak amacıyla damar uzunluğu dansitesi olarak ifade edildi), kuru tip YBMD hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır (37).

Told ve ark., ardışık üç doz intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu planlanan hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası OKTA görüntülerini kıyaslamıştır. Enjeksiyon öncesi toplam damar uzunluğu ve toplam dallanma noktası sayısı, ilk enjeksiyondan sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış, ancak bu değişiklik ikinci ve üçüncü enjeksiyonlardan sonra gözlenmemiştir. Çalışmada damar dansitesinin, anti-VEGF tedaviye damar uzunluğu dansitesi kadar duyarlı olmadığı belirtilmiştir. OKTA parametreleri arasında özellikle damar alanı, toplam damar uzunluğu ve toplam dallanma noktası sayısının MNV aktivitesinin göstergesi olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca, toplam damar uzunluğunun anti-VEGF tedavisi sonrası damarlarda budanma ve vasküler loop oluşumuyla birlikte yeniden

artabileceği, başlangıçtaki toplam damar uzunluğunun ise retina kalınlığı ile korele olduğunu bildirmişlerdir (164).

Faatz ve ark., dış retinadaki MNV yapılarını inceledikleri ve ardışık üç doz anti-VEGF tedavisi yanıtlarına göre hastaları aktif ve inaktif olarak sınıfladıkları çalışmalarında; aktif grupta MNV'lerin toplam damar uzunluğunu, vasküler segment sayısını ve fraktal boyutlarını istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Bu parametrelerin anti-VEGF tedavisiyle azaldığını ve ayrıca bu parametrelerdeki azalmanın da OKT'de ölçülen subfoveal kalınlıkla da korele olduğunu ifade etmişlerdir (165).

Damar uzunluğu dansitesine ilişkin bulgular, retinal mikrovasküler yapının YBMD'de belirgin şekilde etkilendiğini ortaya koyarken, damar morfolojisinin diğer bir önemli göstergesi olan damar çapı ortalamasının değerlendirilmesi de bu değişimin doğasını anlamak açısından önemlidir.

Çalışmamızda, OCTAVA yazılımı kullanılarak elde edilen damar çapı ortalaması, YKP ve DKP tabakalarında YBMD grubunda parafoveal kadranda (sırasıyla 28,05 µm ve 27,36 µm) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında (sırasıyla 28,64 µm ve 28,32 µm) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu azalma, mevcut damarların incelmesine bağlı olabileceği varsayılmaktadır. Dolayısıyla, YBMD'deki mikrovasküler değişikliklerin yalnızca damar dansitesiyle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda damar morfolojisini de etkilediği düşünülmektedir. Literatürde YBMD hastalarında damar çapını OKTA ile değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve araştırmalarda, yöntemsel farklılıklar ve hasta popülasyonlarındaki değişkenlikler nedeniyle birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu bağlamda, sadece tedavi-naiv hasta grubunu içermesi nedeniyle, çalışmamızın bu alandaki bilgi birikimine önemli katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Pek çok çalışmada YBMD hastalarının damar çapları sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanmış; çalışmaların bir kısmında kontrol grubuna kıyasla daha geniş, bir kısmında ise farksız ya da daha dar olduğu rapor edilmiştir. Toplum tabanlı boylamsal çalışmalarda ise YBMD hastalarının venül çapları ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (166-168). Bir başka çalışmada erken evre YBMD hastalarında arteriollerde sınırlı daralma izlenmiş, geç evre YBMD'de ise belirgin

daralma rapor edilmemiştir (169). Bu farklılıkların, çalışma grupları arasındaki çevresel ve genetik özellikler, kardiyovasküler hastalık yatkınlığı, ölçüm yöntemleri ve analiz edilen vasküler katmanların değişkenlik göstermesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

Trinh ve ark. da orta evre YBMD hastalarında damar çapını sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptamış ve bu durumu var olan damarların incelmesi ya da konstriksiyonuyla açıklamıştır (152).

Nivison-Smith ve ark., orta evre YBMD hastalarında optik diskten ayrılan arteriol ve venül çaplarını fundus fotoğraf ve en-face OKT görüntülerinden faydalanarak ölçmüştür. Bu çalışmada YBMD grubunda arteriol iç ve dış çapları ve venül iç çapları kontrol grubuna kıyasla daha büyük bulunmuş, venül dış çaplarında anlamlı fark elde edilememiştir (170).

Tanaka ve arkadaşlarının çalışmasında, retinal damar çapı, perfüze olan damardaki kan akış hızı ile orantılı bulunmuştur. MNV'lerde geniş damarlarda hızlı akım, ince damarlarda yavaş akım saptanmıştır. Yüzeyel retinal damarlardaki ortalama akım hızı, YBMD grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (171).

Yaş tip YBMD hastalarının periferik kan örnekleri incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla daha fazla sayıda dolaşan endotel hücresi, endotel progenitör hücre ve vazokonstriktör bir peptid olan Endotelin-1 (ET-1) molekülü tespit edilmiştir. Hasarlı bölgelerdeki proinflamatuar mikroçevreye maruz kalan endotel progenitör hücreler, o bölgede hızlı ve kontrolsüz damar proliferasyonuna, dolayısıyla MNV gelişimine yol açabilir. Endotel hasarı varlığında, endotel hücrelerinin bulundukları yerden ayrılıp kan dolaşımına geçtikleri bilgisinden yola çıkarak, yaş tip YBMD'ye endotel fonksiyon bozukluğunun eşlik edebileceği ileri sürülmüştür (172).

Anti-VEGF tedavisi altındaki neovasküler lezyonlarda zamanla ince damar dallarının kaybolması ve kan akımının kalın damarlarda yoğunlaşması sonucu, matür MNV'lerde ortalama damar çapının artması beklenmektedir (100, 173).

Çalışmamızda hasta grubunda dallanma noktası dansitesi, parafoveal kadranda YKP ve DKP'de daha düşük bulundu. Birim alandaki dallanma noktalarının yoğunluğunu gösteren bu değer, neovasküler kompleksin küçük ince

damarlar oluşturma sıklığını ve dolaylı olarak da kompleksliğini göstermektedir (117, 131).

Sendecki ve ark., yaş tip YBMD hastalarını kontrol grubuyla kıyasladıkları çalışmada OCTAVA yazılımı kullanarak yaptıkları değerlendirme sonucunda gruplar arasında dallanma noktası dansitesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır (162). Von der Emde ve ark. aktif, tedaviyle sessizleşmiş ve sessiz MNV'leri kıyasladıkları çalışmada sessiz MNV'lerde dallanma indeksini (mm^2'ye düşen bağlantı noktası sayısı) diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulmuş; anti-VEGF enjeksiyon sayısı arttıkça dallanma noktalarının azaldığını bildirmiştir (103).

Trinh ve ark., orta evre YBMD'de dallanma noktası sayısının hem yüzeyel hem derin kapiller ağda azaldığını ve oluşan dallanmalardaki damar segmentlerinin uzunluğunun YBMD grubunda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Damarların bağlantı noktalarının ve dallanma sayısının azalmasına paralel olarak damar segmentlerinin uzunluğunun artması, bu parametreler arasındaki yapısal olarak ters orantılı ilişkiyle açıklanabilir (152).

Choi ve ark., eksüdatif YBMD'leri intravitreal anti-VEGF ihtiyaçlarına göre stabil (yükleme dozu sonrası yılda üçten az enjeksiyon ihtiyacı olan) ve stabil olmayan (yükleme dozu sonrası yılda üçten fazla enjeksiyon ihtiyacı olan) olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışmada gruplar arası dallanma noktası dansitesinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiş ancak sonlanma noktası dansitesi, stabil olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (129). Told ve ark., yaş tip YBMD hastalarında intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu öncesi ve sonrası kaydedilen OKTA görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmada, dallanma noktası dansitesi ve toplam dallanma noktası sayısının, MNV damarlarının tomurcuklanmasının göstergesi olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada toplam dallanma noktası sayısı anti-VEGF enjeksiyonu sonrası erken dönemde azalma yönünde değişim göstermiş ancak dallanma noktası dansitesinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (164).

Schranz ve ark., tedavi almamış eksüdatif YBMD olgularında, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu öncesi MNV özellikleri ve retinal sıvı miktarı arasındaki ilişkiyi analiz ettiği çalışmalarında, damar sonlanım noktası sayısı ile retinal sıvı hacmi (İRS+SRS) arasında pozitif korelasyon saptamış ancak damar dallanma

noktası ile anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda, MNV'nin eksüdatif olup olmamasının tek başına MNV'nin vasküler yapısıyla açıklanamayacağını öne sürmüşlerdir (119).

Farklı OKTA çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmesinin pek çok sebebi bulunmaktadır. Bunlar arasında cihazların görüntüleme yöntemlerindeki, damar tespit algoritmalarındaki ve katman segmentasyonundaki farklılıklar; çalışma tasarımlarındaki değişkenlikler, hastaların santral görme düzeylerinin düşük olması nedeniyle çekim uyumunun zayıf kalması, santralizasyon sorunları ve buna bağlı olarak görüntü kalitesinin ve ölçüm tekrarlanabilirliğinin azalması sayılabilir. Ayrıca, OKTA görüntülerinde çeşitli artefaktların bulunması, ölçüm güvenilirliğini olumsuz etkileyebilmektedir.

Optik koherens tomografi anjiografi, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tanı ve takibinde invaziv fundus floressein anjiografisi ve indosiyanin yeşili anjiografisine duyulan ihtiyacı büyük oranda sınırlayabilecek, umut vadeden bir görüntüleme yöntemidir. Gelecekte bu hastalığın değerlendirilmesi ve tedavi kararında daha da yol gösterici olacaktır. Bazı teknik sınırlamaları bulunsa da, son on yıldaki teknolojik gelişmeler, OKTA'nın klinik önemini artırmıştır. Bu yöntem, yakın gelecekte hastaların takip ve tedavi ihtiyaçlarının kişiselleştirilmesine katkı sağlayabilir. Yapay zeka ve derin öğrenme algoritmalarının entegrasyonu ile birlikte otomatik analizlerin kullanılması, araştırmacı kaynaklı yanlılığı en aza indirebilir; ek parametreler sağlayarak riskli grupların, tedavi başlama ve sonlandırma zamanlamasının daha erken ve objektif şekilde belirlenmesine yardımcı olabilir.

Çalışmanın başında pek çok hasta, daha önce anti-VEGF tedavisi almış olması, OKTA çekim kalitesinin düşük veya segmentasyonunun hatalı olması, yoğun fibrozis, dev pigment epitel dekolmanı veya hemorajik MNV'ye bağlı gölgelenme artefaktı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu durum örneklem sayısının daralmasına yol açtı. Çalışmamız tedavi almamış YBMD hastaları ile benzer yaştaki sağlıklı kontrol grubunu kıyaslayan kesitsel bir analiz olduğundan, hastalığın progresyonu hakkında bilgi vermemektedir. YBMD'nin vasküler yapısında ilişkin değerli bilgiler elde edilmekle birlikte, çalışmanın prospektif olmaması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların daha önce intravitreal tedavi almama koşulu da göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki hasta sayısı literatürdeki benzerleriyle kıyaslandığında yeterlidir. Makular neovaskülarizasyonu incelerken hem kantitatif hem kalitatif özelliklerin incelenmesi ve kantitatif değerlendirme sırasında cihazın sunduklarına ek olarak detaylı parametreler sağlayan bir yazılımın kullanılması; çalışmayı daha objektif kılmış ve kalitatif analizle ortaya koyulamayacak küçük farkların açığa çıkmasını sağlamıştır. Çalışmanın bir diğer güçlü yönü, henüz anti-VEGF tedavisinin etkisine maruz kalmamış tedavi-naiv yaş tip YBMD olgularını incelemesidir. Literatürde OCTAVA kullanılarak yaş tip YBMD hastaları ile kontrol grubunun OKTA özelliklerinin kalitatif ve kantitatif yönlerden karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, çalışmamızın özgünlüğünü ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaş tip YBMD hastalarını sağlıklı kontrol grubundan ayıran, OKTA ile saptanabilen çok sayıda vasküler parametre belirlenmiştir. Optik koherens tomografi anjiografi, yüksek güvenilirlik ve tutarlılıkla retina yapılarındaki ince farklılıkları göstermede başarılı olmuştur. Yaş tip YBMD hastalarında, retinanın yüzeyel retina katmanlarının damar yoğunluğu, damar uzunluğu, damar çapı ve kompleksliğinde azalma tespit edilmiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının ve sağlıklı grubun retinaları birbirinden farklı yapıdadır. Bu çalışmada optik koherens tomografi anjiografi tekniği ile bu iki grubun farklı retina katmanlarındaki morfolojik ve anjiografik özellikleri incelendi.

Optik koherens tomografi anjiografi, invaziv olmayan, güvenli ve tekrarlanabilir bir retina görüntüleme tekniğidir. Retinayı farklı katmanlara ayırarak yüksek çözünürlüklü anjiografiler sunar ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda meydana gelen mikrovasküler değişimlerim analizini kolaylaştırır. OKTA, makular neovaskülarizasyonun tespitinde yüksek duyarlılık göstermekte; sessiz ve fibrotik lezyonlar içindeki vasküler kan akışının değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Günlük pratikte hasta tanı, takip ve tedavi yönlendirmesinde kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan bu tekniğin dezavantajlarından biri, segmentasyon sınır değerlerinin standart olmaması ve parametrelerin isimlendirmelerinde cihazlar arası değişkenlik gözlenmesidir. Bu sebeple, cihazlar arası kantitatif ölçüm farklılıklarını azaltacak standardize ve evrensel bir yazılıma ihtiyaç duyulmaktadır. OCTAVA, farklı OKTA cihazlarından elde edilen görüntüler üzerinde ileri analiz yaparak ek parametreler oluşturan evrensel ve standardize bir yazılımdır.

Bu çalışmada, 90 sağlıklı ve 90 yaş tip YBMD hastası OKTA ile ve OCTAVA yazılımıyla incelendi. Tedavi almamış ve yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı koyulan bireylerde damar dansitesi, makular neovaskülarizasyonun bulunduğu dış retina katmanında yüksek; yüzeyel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve koryokapillaris tabakalarında ise (çoğu alt kadranda) düşük saptandı. Hasta grubunda, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar uzunluğu dansitesi, damar çapları ve dallanma noktası dansitesi de kadranların çoğunda düşük bulundu. Özetle, yaş tip YBMD hastalarında retina dış katmanlarındaki makular neovaskülarizasyona yüzeysel retina katmanlarında damar yoğunluğunda, uzunluğunda, çapında ve kompleksliğinde azalma eşlik etmektedir. Bu değişikliklerin YBMD

patogenezinde neden mi yoksa sonuç mu olduğu konusu hâlâ tartışmalıdır. Gelecekte, OKTA teknolojisinin ve yeni yazılımların geliştirilmesiyle, bu alanda yapılacak daha geniş örneklem ve uzun süreli takip verilerini içeren prospektif çalışmalarla yaş tip YBMD'nin vasküler özellikleri daha iyi anlaşılacak ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Ophthalmology. Retina. 2022–2023 ed. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2022.
2. Li W. Age Related MAcular Degeneration. Age-Related Macular Degeneration: Elsevier; 2022. p. iv.
3. Masland RH. The fundamental plan of the retina. Nat Neurosci. 2001;4(9):877-86.
4. Pradeep T, Mehra D, Le PH. Histology, Eye. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
5. Wässle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. Physiol Rev. 1991;71(2):447-80.
6. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. Medical Clinics. 2021;105(3):473-91.
7. Yanoff M. Structure of the neural retina. Elsevier Health Sciences; 2014. p. 419-23.
8. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. Prog Retin Eye Res. 2010;29(1):1-18.
9. Remington LA. Clinical Aanatomy and Phisiology of The Visual System. Elsevier, Missouri; 2012.
10. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Progress in retinal and eye research. 2010;29(2):144-68.
11. Hogan MJ. Histology of the human eye: an atlas and textbook. (No Title). 1971:187.
12. Kolb H, Fernandez E, Nelson R. Webvision: the organization of the retina and visual system [Internet]. 1995.
13. Besharse J, Bok D. The retina and its disorders: Academic Press; 2011.
14. D. H. Photograph of the retina of the human eye, with overlay diagrams showing the positions and sizes of the macula, fovea, and optic disc. Brighton & Hove, UK2014.
15. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative Analysis of Three Distinct Retinal Capillary Plexuses in Healthy Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(12):5548-55.
16. Taylor TRP, Menten MJ, Rueckert D, Sivaprasad S, Lotery AJ. The role of the retinal vasculature in age-related macular degeneration: a spotlight on OCTA. Eye. 2024;38(3):442-9.
17. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved

Optical Coherence Tomography Angiography. Scientific reports. 2017;7:42201.

18. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA ophthalmology. 2015;133(1):45-50.

19. Uddin N, Rutar M. Ocular Lymphatic and Glymphatic Systems: Implications for Retinal Health and Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(17).

20. Li W. Pathogenesis of age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration: Elsevier; 2022.

21. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2008;358(24):2606-17.

22. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol. 2003;48(3):257-93.

23. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2012;379(9827):1728-38.

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

25. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017;6(6):493-7.

26. Junius P. Die scheibenförmige Entartung der Netzhautmitte: Degeneratio maculae luteae disciformis. (No Title). 1926.

27. Gass J. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. 3. Senile disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967;63:617.

28. Green WR, Key 3rd SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1977;75:180.

29. Sarks S. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. The British journal of ophthalmology. 1973;57(12):951.

30. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. American journal of ophthalmology. 1994;118(3):285-98.

31. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2010;10:31.

32. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(4):844-51.

33. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, et al. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. American journal of ophthalmology. 2015;160(1):85-93.e3.

34. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. Ophthalmology. 2012;119(3):571-80.

35. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. Arch Ophthalmol. 2005;123(3):321-7.

36. DeAngelis MM, Silveira AC, Carr EA, Kim IK, editors. Genetics of age-related macular degeneration: current concepts, future directions. Seminars in ophthalmology; 2011: Taylor & Francis.

37. Shin YI, Kim JM, Lee MW, Jo YJ, Kim JY. Characteristics of the Foveal Microvasculature in Asian Patients with Dry Age-Related Macular Degeneration: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Ophthalmologica. 2020;243(2):145-53.

38. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture-genes and environment-predict onset and progression of macular degeneration. Progress in retinal and eye research. 2014;40:1-15.

39. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108(4):697-704.

40. Myers CE, Klein BE, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2014;121(10):1949-55.

41. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology. 2000;118(3):351-8.

42. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2003;110(4):636-43.

43. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. Progress in retinal and eye research. 2016;54:64-102.

44. JP S. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007;125:1225-32.

45. Group A-REDSR. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-

related macular degeneration and vision loss: AREDS report No. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417-36.

46. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω-3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. JAMA ophthalmology. 2022;140(7):692-8.

47. Chong EW-T, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology. 2009;127(5):674-80.

48. Hua J, Guerin KI, Chen J, Michán S, Stahl A, Krah NM, et al. Resveratrol inhibits pathologic retinal neovascularization in Vldlr−/− mice. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(5):2809-16.

49. Zhang J, Mitsuhashi T, Matsuo T, Yorifuji T, Hamada J, Liu Y. Alcohol consumption and age-related macular degeneration: a systematic review and dose–response meta-analysis. Current eye research. 2021;46(12):1900-7.

50. Schick T, Ersoy L, Lechanteur YT, Saksens NT, Hoyng CB, Den Hollander AI, et al. History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration. Retina. 2016;36(4):787-90.

51. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. American journal of ophthalmology. 2006;141(1):79-87.

52. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. The British journal of ophthalmology. 2012;96(5):752-6.

53. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? Ophthalmic research. 2015;54(2):64-73.

54. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. Neurobiology of aging. 2014;35(11):2562-73.

55. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. British journal of ophthalmology. 1997;81(2):154-62.

56. Shirinifard A, Glazier JA, Swat M, Gens JS, Family F, Jiang Y, et al. Adhesion failures determine the pattern of choroidal neovascularization in the eye: a computer simulation study. PLoS Comput Biol. 2012;8(5):e1002440.

57. Ma J, Desai R, Nesper P, Gill M, Fawzi A, Skondra D. Optical coherence tomographic angiography imaging in age-related macular degeneration. Ophthalmology and eye diseases. 2017;9:1179172116686075.

58. Miller JW, Bagheri S, Vavvas DG. Advances in Age-related Macular Degeneration Understanding and Therapy. US Ophthalmic Rev. 2017;10(2):119-30.

59. Budakoglu Ö IE. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenersyonunda Patogenez. In: Sema Oruç Dündar HÖ, Nurten Ünlü, Zeliha Yazar, editor. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2022. p. 39-45.

60. Ardeljan D, Chan C-C. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. Progress in retinal and eye research. 2013;37:68-89.

61. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2018;125(3):369-90.

62. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. Ophthalmology. 2020;127(5):616-36.

63. Crossland M, Rubin G. The Amsler chart: absence of evidence is not evidence of absence. British Journal of Ophthalmology. 2007;91(3):391-3.

64. Bressler NM, Bressler SB. Neovascular (exudative or "wet") age-related macular degeneration. Retina Fifth Edition: Elsevier Inc.; 2012. p. 1183-212.

65. Schachat AP, Thompson JT. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and the management of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2015;122(2):222-3.

66. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG, editors. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. Seminars in ophthalmology; 2011: Taylor & Francis.

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

68. Group MPS. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol. 1991;109:1242-57.

69. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. The British journal of ophthalmology. 2007;91(9):1173-6.

70. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 1995;15(2):100-10.

71. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen C-L, et al. Optical coherence tomography angiography of indocyanine green angiographic plaques in asymptomatic intermediate age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2016;123(6):1309.

72. Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, Haruyama M, Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. Acta Ophthalmol. 2013;91(6):e474-81.

73. McBain VA, Townend J, Lois N. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. British journal of ophthalmology. 2007;91(4):491-6.

74. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. International journal of retina and vitreous. 2016;2:1-25.

75. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. science. 1991;254(5035):1178-81.

76. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. Optometry and Vision Science. 2000;77(7):347-56.

77. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN• OCT consensus. Ophthalmology. 2014;121(8):1572-8.

78. Erol N. Drusen. In: Sema Oruç Dündar HÖ, Nurten Ünlü, Zeliha Yazar, editor. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. Ankara: Anadolu Kitabevi; 2022. p. 55-62.

79. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. Retina. 2013;33(9):1735-62.

80. van Velthoven ME, Verbraak FD, Yannuzzi LA, Rosen RB, Podoleanu AG, De Smet MD. Imaging the retina by en face optical coherence tomography. Retina. 2006;26(2):129-36.

81. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? : LWW; 2010. p. 1333-49.

82. Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, Ongchin SC, Msutta S, Chang KT, et al. Relationship between angiographic and optical coherence tomographic (OCT) parameters for quantifying choroidal neovascular lesions. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010;248:175-84.

83. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121(7):1435-44.

84. Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab. Ophthalmology. 2009;116(5):947-55.

85. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. Opt Express. 2006;14(17):7821-40.

86. Moult E, Choi W, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, et al. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014;45(6):496-505.

87. Özmert E. Retina ve Koroidea Hastalıklarında OCT Anjiyografi. Ankara: Arkadaş Yayınevi; 2019 2019.

88. Arrigo A, Romano F, Aragona E, Di Nunzio C, Battista M, Bandello F, et al. Optical coherence tomography angiography can categorize different subgroups of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2020;40(12):2263-9.

89. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers Of Neovascular Activity In Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2018;38(2):220-30.

90. Told R, Ginner L, Hecht A, Sacu S, Leitgeb R, Pollreisz A, et al. Comparative study between a spectral domain and a high-speed single-beam swept source OCTA system for identifying choroidal neovascularization in AMD. Scientific reports. 2016;6:38132.

91. Miller AR, Roisman L, Zhang Q, Zheng F, Rafael de Oliveira Dias J, Yehoshua Z, et al. Comparison Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiographic Imaging of Choroidal Neovascularization. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(3):1499-505.

92. Ahmed D, Stattin M, Haas AM, Kickinger S, Gabriel M, Graf A, et al. The Diagnostic Capability of Swept Source OCT Angiography in Treatment-Naive Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration. J Ophthalmol. 2021;2021:6695918.

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

94. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-source optical coherence tomography Angio™(Topcon Corp, Japan): technology review. OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases. 2016;56:13-7.

95. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. Investigative ophthalmology & visual science. 2016;57(9):Oct211-23.

96. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection Of Nonexudative Choroidal Neovascularization In Age-Related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2015;35(11):2204-11.

97. 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. American journal of ophthalmology. 2015;160(4):739-48.e2.

98. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. Retina. 2015;35(11):2219-28.

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

100. Spaide RF. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. American journal of ophthalmology. 2015;160(1):6-16.

101. Lauermann JL, Treder M, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N, Alten F. Impact of eye-tracking technology on OCT-angiography imaging quality in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255(8):1535-42.

102. Kashani AH, Green KM, Kwon J, Chu Z, Zhang Q, Wang RK, et al. Suspended Scattering Particles in Motion: A Novel Feature of OCT Angiography in Exudative Maculopathies. Ophthalmol Retina. 2018;2(7):694-702.

103. von der Emde L, Thiele S, Pfau M, Nadal J, Meyer J, Möller PT, et al. Assessment of Exudative Activity of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration by OCT Angiography. Ophthalmologica. 2020;243(2):120-8.

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

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

106. Faridi A, Jia Y, Gao SS, Huang D, Bhavsar KV, Wilson DJ, et al. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. Ophthalmol Retina. 2017;1(4):294-303.

107. Souedan V, Souied EH, Caillaux V, Miere A, Ameen AE, Blanco-Garavito R. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. International ophthalmology. 2018;38(3):1051-60.

108. Cicinelli MV, Rabiolo A, Sacconi R, Carnevali A, Querques L, Bandello F, et al. Optical coherence tomography angiography in dry age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2018;63(2):236-44.

109. Miere A, Butori P, Cohen SY, Semoun O, Capuano V, Jung C, et al. Vascular remodeling of choroidal neovascularization after ANTI–VASCULAR endothelial growth factor therapy visualized on optical coherence tomography angiography. Retina. 2019;39(3):548-57.

110. Karacorlu M, Sayman Muslubas I, Arf S, Hocaoglu M, Ersoz MG. Membrane patterns in eyes with choroidal neovascularization on optical coherence tomography angiography. Eye. 2019;33(8):1280-9.

111. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, Miere A, Srour M, Quaranta-El Maftouhi M, et al. Type 2 Neovascularization Secondary To Age-Related Macular Degeneration Imaged By Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2015;35(11):2212-8.

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

113. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, Zawadzki RJ, Sampson DD. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. Light Sci Appl. 2022;11(1):63.

114. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. Ophthalmology. 2017;124(7):944-52.

115. Zudaire E, Gambardella L, Kurcz C, Vermeren S. A computational tool for quantitative analysis of vascular networks. PloS one. 2011;6(11):e27385.

116. Untracht GR, Matos RS, Dikaios N, Bapir M, Durrani AK, Butsabong T, et al. OCTAVA: An open-source toolbox for quantitative analysis of optical coherence tomography angiography images. PloS one. 2021;16(12):e0261052.

117. Untracht GR, Durkee MS, Zhao M, Kwok-Cheung Lam A, Sikorski BL, Sarunic MV, et al. Towards standardising retinal OCT angiography image analysis with open-source toolbox OCTAVA. Scientific reports. 2024;14(1):5979.

118. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods. 2007;39(2):175-91.

119. Schranz M, Told R, Hacker V, Reiter GS, Reumueller A, Vogl WD, et al. Correlation of vascular and fluid-related parameters in neovascular age-related macular degeneration using deep learning. Acta Ophthalmol. 2023;101(1):e95-e105.

120. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. American journal of ophthalmology. 2014;158(4):769-79.e2.

121. Soomro T, Talks J. The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. Eye. 2018;32(4):661-72.

122. Querques G, Sacconi R, Capuano V, Carnevali A, Colantuono D, Battista M, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. Eur J Ophthalmol. 2021;31(6):3164-76.

123. 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. The British journal of ophthalmology. 2019;103(9):1342-6.

124. Miere A, Semoun O, Cohen SY, El Ameen A, Srour M, Jung C, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Features Of Subretinal Fibrosis In Age-Related Macular Degeneration. Retina. 2015;35(11):2275-84.

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

126. Liang MC, de Carlo TE, Baumal CR, Reichel E, Waheed NK, Duker JS, et al. Correlation Of Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography And Clinical Activity In Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Retina. 2016;36(12):2265-73.

127. Ahmed M, Syrine BM, Nadia BA, Anis M, Karim Z, Mohamed G, et al. Optical coherence tomography angiography features of macular neovascularization in wet age-related macular degeneration: A cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2021;70:102826.

128. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Dev Ophthalmol. 2016;56:45-51.

129. Choi M, Kim SW, Yun C, Oh J. OCT Angiography Features of Neovascularization as Predictive Factors for Frequent Recurrence in Age-Related Macular Degeneration. American journal of ophthalmology. 2020;213:109-19.

130. Solecki L, Loganadane P, Gauthier AS, Simonin M, Puyraveau M, Delbosc B, et al. Predictive factors for exudation of quiescent choroidal neovessels detected by OCT angiography in the fellow eyes of eyes treated for a neovascular age-related macular degeneration. Eye. 2021;35(2):644-50.

131. Roberts PK, Nesper PL, Gill MK, Fawzi AA. Semiautomated Quantitative Approach To Characterize Treatment Response In Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Real-World Study. Retina. 2017;37(8):1492-8.

132. Coscas F, Cabral D, Pereira T, Geraldes C, Narotamo H, Miere A, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography biomarkers for neovascular age-related macular degeneration in remission. PloS one. 2018;13(10):e0205513.

133. Marques JP, Costa JF, Marques M, Cachulo ML, Figueira J, Silva R. Sequential Morphological Changes in the CNV Net after Intravitreal Anti-VEGF Evaluated with OCT Angiography. Ophthalmic research. 2016;55(3):145-51.

134. Vaghefi E, Hill S, Kersten HM, Squirrell D. Quantification of Optical Coherence Tomography Angiography in Age and Age-Related Macular Degeneration Using Vessel Density Analysis. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020;9(2):137-43.

135. Souied EH, El Ameen A, Semoun O, Miere A, Querques G, Cohen SY. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 2 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Dev Ophthalmol. 2016;56:52-6.

136. Qiu Y, Sun T, Xu F, Gao P, Tang G, Peng Q. Correlation of vascular change and cognitive impairment in age-related macular degeneration patients. Am J Transl Res. 2021;13(1):336-48.

137. Can GD, Gelisken O. Evaluation of Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone in Unilateral Exudative Choroidal Neovascularization by Optical Coherence Tomography Angiography. Beyoglu Eye J. 2022;7(2):83-8.

138. Lee SC, Tran S, Amin A, Morse LS, Moshiri A, Park SS, et al. Retinal Vessel Density in Exudative and Nonexudative Age-Related Macular Degeneration on Optical Coherence Tomography Angiography. American journal of ophthalmology. 2020;212:7-16.

139. Narnaware SH, Bansal A, Bawankule PK, Raje D, Chakraborty M. Vessel density changes in choroid, chorio-capillaries, deep and superficial retinal plexues on OCTA in normal ageing and various stages of age-related macular degeneration. International ophthalmology. 2023;43(10):3523-32.

140. Demir M, Akpolat C, Ucak T, Yilmaz Z, Ozyurek EBA. Comparison of Optical Coherence Angiography Measurements in Patients with Neovascular and Non-Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2022;56(1):107-12.

141. Savastano MC, Rizzo C, Gambini G, Savastano A, Falsini B, Bacherini D, et al. Choriocapillaris Vascular Density Changes: Healthy vs. Advanced Exudative Age-Related Macular Degeneration Previously Treated with Multiple Anti-VEGF Intravitreal Injections. Diagnostics (Basel). 2021;11(11).

142. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. Prog Retin Eye Res. 2018;67:30-55.

143. Luo M, Zhao X, Zhao N, Yuan M, Yang J, Dai R, et al. Comparison of choriocapillary flow density between fellow eyes of polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. BMC Ophthalmol. 2020;20(1):162.

144. Christenbury JG, Phasukkijwatana N, Gilani F, Freund KB, Sadda S, Sarraf D. Progression Of Macular Atrophy In Eyes Wıth Type 1 Neovascularızatıon And Age-Related Macular Degeneratıon Receiving Long-Term Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Optical Coherence Tomographic Angiography Analysis. Retina. 2018;38(7):1276-88.

145. Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration. Eye. 2017;31(1):10-25.

146. Lee B, Ahn J, Yun C, Kim SW, Oh J. Variation of Retinal and Choroidal Vasculatures in Patients With Age-Related Macular Degeneration. Investigative ophthalmology & visual science. 2018;59(12):5246-55.

147. Lutty GA, McLeod DS, Bhutto IA, Edwards MM, Seddon JM. Choriocapillaris dropout in early age-related macular degeneration. Experimental eye research. 2020;192:107939.

148. Nassisi M, Tepelus T, Nittala MG, Sadda SR. Choriocapillaris flow impairment predicts the development and enlargement of drusen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(10):2079-85.

149. Sacconi R, Corbelli E, Carnevali A, Querques L, Bandello F, Querques G. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN GEOGRAPHIC ATROPHY. Retina. 2018;38(12):2350-5.

150. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. Quantitative choriocapillaris evaluation in intermediate age-related macular degeneration by swept-source optical coherence tomography angiography. Acta Ophthalmol. 2019;97(6):e919-e26.

151. Cicinelli MV, Rabiolo A, Sacconi R, Lamanna F, Querques L, Bandello F, et al. Retinal vascular alterations in reticular pseudodrusen with and without outer retinal atrophy assessed by optical coherence tomography angiography. The British journal of ophthalmology. 2018;102(9):1192-8.

152. Trinh M, Kalloniatis M, Nivison-Smith L. Vascular Changes in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Quantified Using Optical Coherence Tomography Angiography. Transl Vis Sci Technol. 2019;8(4):20.

153. Ozcaliskan S, Artunay O, Balci S, Perente I, Yenerel NM. Quantitative analysis of inner retinal structural and microvascular alterations in intermediate age-related macular degeneration: A swept-source OCT angiography study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;32:102030.

154. Toto L, Borrelli E, Di Antonio L, Carpineto P, Mastropasqua R. Retinal Vascular Plexuses' Changes In Dry Age-Related Macular Degeneration, Evaluated By Means Of Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2016;36(8):1566-72.

155. Toto L, Borrelli E, Mastropasqua R, Di Antonio L, Doronzo E, Carpineto P, et al. Association between outer retinal alterations and microvascular changes in intermediate stage age-related macular degeneration: an optical coherence tomography angiography study. The British journal of ophthalmology. 2017;101(6):774-9.

156. Trinh M, Kalloniatis M, Nivison-Smith L. Radial Peripapillary Capillary Plexus Sparing and Underlying Retinal Vascular Impairment in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. Investigative ophthalmology & visual science. 2021;62(4):2.

157. Parisi V, Ziccardi L, Costanzo E, Tedeschi M, Barbano L, Manca D, et al. Macular Functional and Morphological Changes in Intermediate Age-Related Maculopathy. Investigative ophthalmology & visual science. 2020;61(5):11.

158. Borrelli E, Abdelfattah NS, Uji A, Nittala MG, Boyer DS, Sadda SR. Postreceptor Neuronal Loss in Intermediate Age-related Macular Degeneration. American journal of ophthalmology. 2017;181:1-11.

159. Sullivan R, Penfold P, Pow DV. Neuronal migration and glial remodeling in degenerating retinas of aged rats and in nonneovascular AMD. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(2):856-65.

160. Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptoral hypothesis. Eye. 2007;21(6):689-96.

161. Mastropasqua R, Evangelista F, Amodei F, D'Aloisio R, Pinto F, Doronzo E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Neovascularization: A Comparison Between Different OCTA Devices. Transl Vis Sci Technol. 2020;9(11):6.

162. Sendecki A, Ledwoń D, Tuszy A, Nycz J, Wąsowska A, Boguszewska-Chachulska A, et al. Association of Genetic Risk for Age-Related Macular Degeneration with Morphological Features of the Retinal Microvascular Network. Diagnostics (Basel). 2024;14(7).

163. Chu Z, Lin J, Gao C, Xin C, Zhang Q, Chen CL, et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. J Biomed Opt. 2016;21(6):66008.

164. Told R, Reumueller A, Schranz M, Brugger J, Weigert G, Reiter GS, et al. OCTA Biomarker Search in Patients with nAMD: Influence of Retinal Fluid on Time-Dependent Biomarker Response. Current eye research. 2023;48(6):600-4.

165. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gutfleisch M, Pauleikhoff D, Lommatzsch A. Changes in the OCT angiographic appearance of type 1 and type 2 CNV in

exudative AMD during anti-VEGF treatment. BMJ Open Ophthalmol. 2019;4(1):e000369.

166. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and the risk of incident age-related macular disease: the Rotterdam Study. Ophthalmology. 2005;112(4):548-52.

167. Liew G, Kaushik S, Rochtchina E, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ. Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2006;113(9):1481-7.

168. Xu L, Wang S, Li Y, Jonas JB. Retinal vascular abnormalities and prevalence of age-related macular degeneration in adult Chinese: the Beijing Eye Study. American journal of ophthalmology. 2006;142(4):688-9.

169. Jeganathan VS, Kawasaki R, Wang JJ, Aung T, Mitchell P, Saw SM, et al. Retinal vascular caliber and age-related macular degeneration: the Singapore Malay Eye Study. American journal of ophthalmology. 2008;146(6):954-9.e1.

170. Nivison-Smith L, Faiza A, Roy T, Trinh M. Retinal vessel diameters in intermediate age-related macular degeneration using en face optical coherence tomography. Clinical & experimental optometry. 2025;108(1):27-32.

171. Tanaka F, Mino T, Moriguchi Y, Nagahama H, Tamura M, Oshima Y, et al. Developing quantitative analysis program of blood flow velocity according to vessel diameter for neovascular age-related macular degeneration using OCTA-VISTA. Scientific reports. 2024;14(1):16352.

172. Machalinska A, Safranow K, Dziedziejko V, Mozolewska-Piotrowska K, Paczkowska E, Klos P, et al. Different populations of circulating endothelial cells in patients with age-related macular degeneration: a novel insight into pathogenesis. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(1):93-100.

173. Wang L, Jiang H, Grinvald A, Jayadev C, Wang J. A Mini Review of Clinical and Research Applications of the Retinal Function Imager. Current eye research. 2018;43(3):273-88.