

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOVASKÜLER TİP
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
ANTI-VEGF TEDAVİYE FARKLI YANITLI OLGULARIN
KLİNİK VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ECE ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÖKHAN GÜRELİK

ANKARA
NİSAN 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOVASKÜLER TİP
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
ANTI-VEGF TEDAVİYE FARKLI YANITLI OLGULARIN
KLİNİK VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ECE ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÖKHAN GÜRELİK

ANKARA
NİSAN 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beceri ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin planlanması ve yürütülmesinde eşsiz katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan Gürel' e, her daim desteklerini hissettiğim, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Berati Hasanreisoglu, Prof. Dr. Fikret Akata, Prof. Dr. Kamil Bilgihan, Prof. Dr. Şengül Özdek, Prof. Dr. Onur Konuk, Doç. Dr. Ahmet Murat Hondur, Doç. Dr. Bahri Aydın, Doç. Dr. Zeynep Aktaş, Doç. Dr. Murat Hasanreisoglu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cüneyt Özmen ve Yrd. Doç. Dr. Hatice Tuba Atalay'a;

Hayatımın her döneminde aldığım kararları destekleyip yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren başta kardeşim Burcu Özdemir olmak üzere sevgili aileme; daima motivasyon kaynağım ve yaşam enerjim olan Tolga Zeydanlı'ya;

Birlikte çalışmaktan ve kendilerini tanımaktan keyif duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma; klinikte desteğini esirgemeyen tüm hemşire, teknisyen ve personellerimize en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ece ÖZDEMİR

ANKARA-2018

KISALTMALAR

ANCHOR: “Anti- VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in AMD”

CATT: “Comparison of age-related macular degeneration treatments trial”

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

FDT: Fotodinamik tedavi

FFA: Fundus florescein anjiyografi

FGF: Fibroblast growth faktör

GK: Görme keskinliği

IVAN: “The Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization”

İRS: İntraretinal sıvı

İSYA: İndosiyanin yeşili anjiyografi

KNV: Koroid neovaskülerizasyonu

KNVM: Koroidal neovasküler membran

MARINA: “Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD”

µm: Mikrometre

OKT: Optik koherens tomografi

OKTA: Optik koherens tomografi anjiografi

PED: Pigment epitel dekolmanı

PRN: Pro re nata

RPE: Retina pigment epiteli

SFK: Santral fovea kalınlığı

SRS: Subretinal sıvı

TGF β: Transforming growth faktör β

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VIEW: “VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD”

YBMD: Yaşa bağı makula dejenerasyonu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Patogenez	4
2.2. Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	5
2.2.1. Klinik Bulgular ve Tanı	5
2.2.2. Görüntüleme yöntemleri	6
2.2.3. Tedavi	11
2.2.4. Tedaviye Yanıt.....	18
2.2.4.1. Tedaviye Yanıt Üzerine Etkisi Araştırılan Faktörler.....	20
2.2.4.1.1. Klinik Non-oküler Belirteçler	20
2.2.4.1.2. Klinik Oküler Belirteçler	21
2.2.4.1.3. Morfolojik Belirteçler	22
2.2.4.1.3.1. Anjiyografik ve OKT- temelli Belirteçler	22
2.2.4.1.3.2. OKTA temelli Belirteçler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	35
3.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirmesi	36
3.3. Hastaların Gruplandırılması.....	36
3.4. OKT Değerlendirmesi.....	38
3.5. FFA ve İSYA Değerlendirmesi	39
3.6. OKTA Değerlendirmesi.....	40

3.6.1.	OKTA Kalitatif Değerlendirilmesi	41
3.6.2.	OKTA Kantitatif Değerlendirilmesi	42
3.7.	İstatiksel Analiz	44
4.	BULGULAR.....	46
4.1.	Klinik Özellikler	46
4.2.	Koroidal Neovasküler Membrana Ait Morfolojik Özellikler	49
4.2.1.	Anjiyografik ve OKT-Temelli İncelemeler	49
4.2.1.1.	Lezyon Tipi.....	49
4.2.1.2.	Başlangıç Lezyon Boyutu.....	50
4.2.1.3.	Başlangıçta OKT’ de subretinal sıvı, intraretinal sıvı, pigment epitel dekolmanı ve subretinal hiperreflektif materyal varlığı	51
4.2.1.4.	Vitreomaküler Arayüz Durumu	52
4.2.1.5.	Subfoveal Koroid Kalınlığı.....	53
4.2.2.	OKTA-Temelli İncelemeler.....	54
4.2.2.1.	Kalitatif Analiz	54
4.2.2.2.	Kantitatif Analiz	56
4.2.3.	Koroidal besleyici damar incelemeleri	62
5.	TARTIŞMA	63
6.	SONUÇ.....	76
7.	KAYNAKLAR	78
8.	ÖZET	98
9.	SUMMARY	100
10.	ÖZGEÇMİŞ	102

TABLÖLAR

Tablo 1. Tedaviye yanıt gruplarının oluşturulması.....	38
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri	46
Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri	47
Tablo 4. Tedavi öncesi lezyon boyutu	50
Tablo 5. Tedavi öncesi OKT bulguları	52
Tablo 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonunda vitreomaküler arayüz durumu	53
Tablo 7. Standardize edilmiş ölçüm parametreleri ve bireyselleştirilmiş ölçüm parametreleri ile tekrarlanan test sonuçları arasındaki uyum	57
Tablo 8. Bağımsız gözlemciler tarafından tekrarlanan test sonuçları arasındaki uyum	57
Tablo 9. Kantitatif Analiz Sonuçları.....	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu, tüm dünyada ileri yaşta görme kaybının önde gelen nedenlerindendir. Hastaların yalnızca %10-20 lik kısmında görülen neovasküler tip YBMD ise, bu popülasyonda ciddi görme kaybının büyük kısmından sorumludur.¹

Neovasküler tip YBMD, yeni oluşan olgunlaşmamış kan damarlarının koryokapillaris tabakasından dış retina katmanlarına doğru büyümesi ile ortaya çıkan patolojik koroid neovaskülarizasyonu gelişimi ile karakterizedir.² Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, vasküler endotelyal büyüme faktörünün kontrolsüz ekspresyonu suçlanmaktadır.³ Buna yönelik olarak, tedavide güncel yaklaşım intravitreal anti-VEGF uygulamalarıdır.⁴

Anti-VEGF ajanlar KNV tedavisinde oldukça başarılı olmakla birlikte, tedaviye yanıtın hastalar arasında değişkenlik gösterdiği ve düzenli tedaviye rağmen bir grup hastada persistan veya rekürren eksudasyonun izlendiği ve görme kaybının devam ettiği bildirilmiştir.^{5, 6} Ranibizumab tedavisinin etkinliğinin incelendiği MARINA ve ANCHOR çalışmalarında, 24.ayda %30 dan fazla olguda başlangıca göre 15 ve üzerinde harf kazanımı sağlanırken, yaklaşık %10 luk bir grupta 15 ve üzerinde harf kaybı ile tedaviye direnç gösterilmiştir.^{7, 8} HARBOR çalışmasında, 2 yıllık takip süresinde hastaların enjeksiyon ihtiyacının 3 ila 24 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.⁹

Hastalığın etkin yönetimi ve optimal fonksiyonel sonuçların elde edilebilmesi açısından tedavi yanıtında farklılığa yol açan biyobelirteçlerin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulması kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla literatürde hastanın yaşı, genetik altyapısı, hastalığın süresi gibi klinik özelliklerden, FFA, İSYA, OKT gibi in-vivo retinal görüntülemelerden elde edilen morfolojik belirteçlere kadar birçok faktör incelenmiştir.^{10, 11} Son yıllarda OKT anjiografinin kullanıma girmesiyle, neovasküler ağın direkt olarak görüntülenebilmesi, yeni morfolojik belirteçlerin tanımlanması açısından umut vadetmektedir. KNVM özelliklerin OKTA ile incelendiği güncel çalışmalarda, lezyon morfolojisine göre çeşitli paternler tanımlanmaya başlansa da, bu morfolojik tanımlamaların hastalığın aktivitesi ve tedavi cevabı ile ilişkisi henüz net olarak ortaya konulmamıştır.^{12, 13}

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde neovasküler tip YBMD tanısıyla takip edilen olguların anti- VEGF tedaviye fonksiyonel ve anatomik yanıtları incelenerek “tedaviye iyi yanıt” ve “tedaviye yetersiz yanıt” veren olguların selektif olarak gruplanması ve bu grupların klinik ve morfolojik özellikler açısından karşılaştırılması ve OKTA-temelli lezyon karakteristiklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

YBMD, fotoreseptör-retina pigment epitel kompleksinin nörodejenerasyonu ile karakterize, ilerleyici görme kaybına yol açan edinilmiş bir makula hastalığıdır. Hastalık, tüm dünyada ileri yaşta görme kaybının önde gelen nedenlerinden olup, gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri bireylerin %10'unu, 75 yaş üzeri bireylerin ise %25'ini etkilediği bildirilmiştir.¹⁴ Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri form YBMD prevalansı %1.47 (1.75 milyon kişi) olarak tahmin edilmekte olup, bu rakamların 2020 yılına kadar %50 oranında artması beklenmektedir.¹⁵ Yaşlanan nüfusla birlikte, Japonya, İngiltere ve İskandinav ülkelerinden bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda da hastalığın prevalansında benzer bir artış trendi söz konusudur.¹⁶⁻¹⁸

2.1.2. Sınıflandırma

Hastalığın iki temel formu vardır:

1. *Kuru (non-neovasküler / non-eksüdatif) tip*; en yaygın olanıdır ve retina pigment epitelinin aylar ve yıllar içerisinde yavaş ilerleyen disfonksiyonu, fotoreseptör kaybı ve nihayetinde coğrafik atrofi gelişimi ile karakterizedir.
2. *Yaş (neovasküler / eksüdatif) tip*; daha az sıklıkta görülmekle birlikte YBMD'ye bağlı körlüklerin % 90'ından sorumludur ve patolojik koroid neovaskülarizasyonu gelişimi ile karakterizedir.

2.1.3. Patogenezi

YBMD' nin patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörler arasındaki kompleks multifaktöriyel etkileşim sonucu oluştuğu düşünülmektedir.¹⁹

Yaşlanmayla birlikte, lipofusin içeren hücre içi artıklar, RPE hücrelerinde birikmektedir.²⁰ RPE hücreleri, fizyolojik olarak koryokapillaris tarafından elimine edilecek olan bu artıkları eksprese eder. Ancak, sıklıkla oksidatif stres ve serbest radikal oluşumunun yol açtığı düşünülen RPE disfonksiyonunun ilerlemesiyle, bu mekanizma bozulur ve hücre artıkları Bruch membranı ve RPE bazal laminası arasında birikerek druzen oluşumuna yol açar. Bunun yanı sıra, YBMD'li hastalarda koryokapillarisin incelmesinin, ekstraselüler debrinin uzaklaştırılmasını zorlaştırarak, druzen oluşumuna katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür.²¹ Biriken hücre artıkları aynı zamanda kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımına neden olarak inflamatuvar bir sürecin başlamasına ve sonuçta RPE ve fotoreseptör tabakanın dejenerasyonuna neden olur.²²

Bir başka güncel teori ise, koroid dolaşımındaki hemodinamik değişikliklerin patogenezi önemli bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir.²³ Oküler damar ağındaki aterosklerotik değişiklikler, damar rijiditesinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda postkapiller direnç ve hidrostatik basıncın artması, kendisini bazal depozitler ve druzen olarak gösteren ekstraselüler lipid eksudasyonuna neden olur.

Druzen gelişimi ile karakterize bu aşamaların daha sonra KNV oluşumunu nasıl tetiklediği tam olarak bilinmese de koryokapiller kan akımında azalma ve Bruch

membranındaki dejeneratif değişikliklerin RPE’de hipoksiye yol açarak bu süreci başlattığı düşünülmektedir.²¹ Hipoksiye yanıt olarak gelişen anjiyogenetik uyarı, başta VEGF olmak üzere FGF, TGFβ gibi birçok büyüme faktörünün artışına neden olur. Bruch membrandaki hasar ile birlikte artan anjiyogenik faktörler, anormal koroid damarlarının önce RPE altına, sonrasında da retina altına doğru büyümesiyle KNV gelişimine neden olur.

2.2. Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

2.2.1. Klinik Bulgular ve Tanı

Hastalar sıklıkla görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotom ile başvururlar. Semptomlar her iki gözde olabilmekle birlikte genellikle asimetriktir. Muayenede KNV ile birlikte eşlik eden hemoraji, pigment epitel dekolmanı, subretinal sıvı ya da lipid birikimi tespit edilebilir. Koroid neovaskülarizasyonu retina pigment epiteli altında yerleşik ise tip 1, subretinal alanda yerleşik ise tip 2 membran olarak sınıflandırılır. Tip 1 KNVM klinik olarak gri-yeşil hafif eleve lezyon olarak, Tip 2 KNV ise subretinal kabarıklık ve pigmente plak şeklinde görülebilir. Ancak bu ayrımın sadece oftalmoskopik muayene ile yapılması çoğu zaman mümkün değildir ve tanının kesinleştirilmesinde FFA, İSYA, OKT, OKTA gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

2.2.2. Görüntüleme yöntemleri

2.2.2.1. Floresein Anjiografi

Floresein anjiografi, geleneksel olarak neovasküler YBMD' nin tanısal değerlendirmesi ve koroid neovaskülarizasyonunun tespitinde altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Bunun yanısıra, günümüzde nadiren kullanılan argon laser fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi seçimi için gerekli olan anjiyografik lezyon tiplerinin belirlenmesi, antianjiojenik tedavi çağında önemini büyük ölçüde kaybetmiştir. Günümüzde FFA için temel endikasyonlar, başlangıçta tanıyı doğrulamak amacıyla OKT'ye ek olarak çekilmesi, takiben OKT'ye dayalı izlem ile birlikte klinik durumda OKT ile açıklanamayan bir değişiklik olması durumunda tekrar çekilmesi yönünde değişmiştir.^{24, 25}

FFA' da, 376 dalton molekül ağırlıklı bir hidrokarbon olan sodyum flöresein kullanılır. Flöresein kanda %80 oranında proteinlere bağlanır. Serbest kalan %20' lik kısım ise retina ve koroid dolaşımına geçerek flöresansa sebep olur. Vücuttan atılımı 24-36 saatte karaciğer ve böbrek yoluyla olur. Koroid neovaskülarizasyonu FFA paternine göre; klasik ve gizli olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır:²⁶

1. *Klasik KNV*; Erken fazlarda floresans vermeye başlayan, sınırları belirgin, bazen dantel veya tekerlek şeklinde görüntülenebilen damar ağı ile karakterize membran tipidir. Geç fazlarda sızıntı ve floresansın parlaklığı progresif olarak artar ve lezyon sınırları belirsizleşir. Bu grup, klasik komponentin lezyon alanının %50' sinden fazlasını ya da azını

oluşturmasına göre baskın klasik tip veya minimal klasik tip olarak adlandırılır.

2. *Gizli (okült) KNV*; Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans olarak 2 ayrı patern tanımlanmıştır:

- Fibrovasküler PED: RPE'nin düzensiz kabarıklığı eklindedir. Floresein bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra granüler bir tarzda belirir, floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar, ancak hiçbir zaman klasik KNV'nin parlaklığına ulaşmaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya boya sensoryel retina altına sızar.
- Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans: FFA'nın geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir. Erken fazda geç fazdaki bu sızıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görülmez. Floresein boyanın verilmesinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve sensoryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur.

2.2.2.2. İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

İndosiyanin yeşili, 775 dalton molekül ağırlıklı suda çözünen ve sistemik dolaşımda %98 oranında proteinlere bağlanan bir boyadır. Proteinlere yüksek oranda

bağlandığı için koryokapillarisin fenestralarından difüzyonu sınırlıdır. Bu da İSYA' yı koroidal dolaşımı incelemek için ideal bir yöntem yapmaktadır. Bunun yanısıra, infrarede yakın dalga boyu ile floresans vermesi, pigment, sıvı, lipid ve hemorajiden daha iyi penetre olmasını sağlar. Bu sayede PED veya hemoraji nedeniyle FFA'DE bloke olan KNV' lerin ve gizli KNV' lerin tespitinde, retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskulopati olgularının tanısında oldukça değerlidir.²⁷ Ayrıca koroidal dolaşımı izlemeye ve KNV alanlarını destekleyen besleyici damarların belirlenmesinde şu an için altın standarttır.²⁸

İSYA 'da KNV; “hot spot (sıcak nokta)” veya “plak” olarak izlenebilir. Plaklar genellikle geç boyanan damarlar tarafından oluşturulur ve gizli KNV' ye işaret eder. Fokal hot spotlar ise çapı bir disk çapından küçük iyi sınırlı floresan noktalardır ve genellikle retinal anjiomatöz proliferasyon veya polipoidal koroidal vaskulopati göstergesidir.

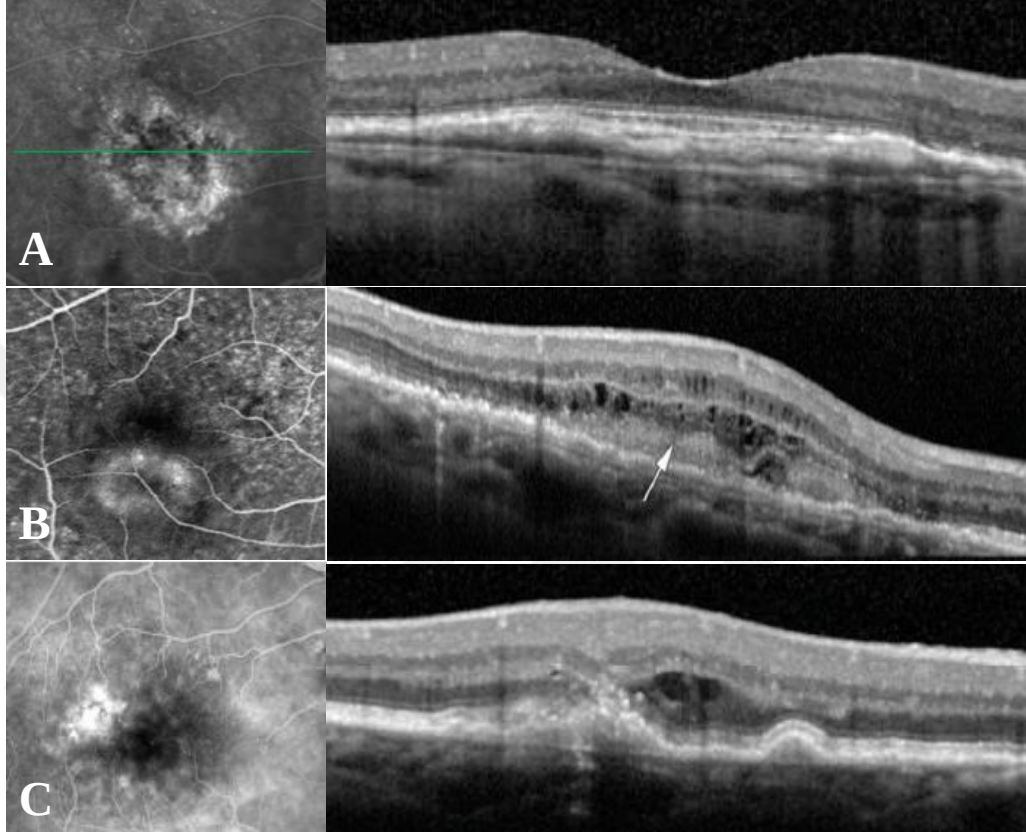
2.2.2.3. Optik Koherens Tomografi

OKT, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde ve yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen non-kontakt ve non-invaziv bir tekniktir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuları B-mod ultrasonografiye benzer şekilde kesitler olarak görüntüler.²⁹ Retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılığa sahip olması sayesinde, OKT ile histolojik kesitlere benzeyen

görüntüler elde edilebilmektedir. Bu özellikleriyle OKT, kullanıma girdiği günden itibaren hızla modern oftalmolojinin önde gelen tanı aracı haline gelmiştir.

OKT' nin tercih edilen tanı modalitesi olarak kullanıma girmesiyle birlikte, 2010 yılında Freund ve ark., modern çağda uygulanabilirliği daha pratik olabilecek güncel bir KNV sınıflandırması ortaya koymuştur.³⁰ Bu sınıflandırmaya göre lezyonlar sub-pigment epitelyal (Tip 1), subretinal (Tip 2) ve intraretinal (Tip 3) olarak ayrılmıştır. Bu tipler kabaca anjiyografik olarak okült (Tip 1) KNV, klasik (Tip 2) KNV ve retinal anjiyomatöz proliferasyona (Tip 3) karşılık gelmektedir (Resim 1).

OKT, KNV'nin yerleşim yeri ve düzeyi hakkında anjiyografiye ek tanısal bilgi sağlarken, esas kullanım yeri hastalık aktivitesinin monitorizasyonu olmuştur. OKT'nin non-invazif ve tekrarlanabilir olmasının yanısıra; retinal kalınlaşma ve ekstrasvaze olan sıvının objektif ölçümünü sağlaması, aylık takiplerde anti-VEGF enjeksiyonlarının etkinliğini ve tekrar tedavi ihtiyacını değerlendirmede rutin kullanıma girmesini sağlamıştır.³¹⁻³³ Yapılan çalışmalarda görme keskinliği ve funduskopi bulgularından bağımsız olarak, OKT'de subretinal, intraretinal veya RPE altı sıvı varlığı ve santral retinal kalınlıkta artış lezyonun aktif olduğunu ve tekrar tedavi ihtiyacını gösteren kriterler olarak kabul edilmiştir.^{34, 35}



Resim 1. A: Tip 1 KNV ile uyumlu benekli hiperfloresans ve OKT kesitinde fibrovasküler PED; **B:** Tip 2 KNV ile uyumlu dantela paterni ve OKT kesitinde RPE üzerinde hiperreflektans **C:** Tip 3 KNV ile uyumlu sınırları belirsiz hiperfloresans ve OKT kesitinde tipik retinokoroidal anastomoz görünümü

2.2.2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Eksüdasyon bulgularının değerlendirilmesinde ve hastalık izleminde vazgeçilmez bir teknik olmasına rağmen OKT' nin en büyük dezavantajı, KNV'nin drusen, hemoraji, fibrozis, RPE ve dış retinal tabakalardaki yapısal değişiklikler ile benzer yansıtıcılıkta olması nedeniyle, lezyonun esas yapısını veya perfüzyonunu göstermemesidir. Yeni bir görüntüleme teknolojisi olan OKT anjiyografinin kullanıma

girmesiyle; morfolojik (sıvı birikimi) verinin yanısıra, fonksiyonel (kan akımı) verinin tek bir OKT kesitinden elde edilebilmesi sağlanmıştır.

OKTA teknolojisi, ardışık yapısal OKT görüntülerini analiz ederek kesitsel düzlemde eritrosit hareketini ve kan akımını tespit etmektedir.^{36, 37} Bu sayede iç ve dış retinal vasküler pleksus ve aynı zamanda da koryokapillaris tabakasının vasküler morfolojisinin ayrı ayrı görüntülenebilmesi sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda koroid neovaskülarizasyonunu tespit etmede boya aracılı klasik anjiyografik yöntemlerle karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği bulunmuştur.³⁷ Özellikle non-invazif ve tekrarlanabilir olması, ve klasik anjiyografideki gibi boyanma veya sızıntı olmadığından vasküler yapının daha ayrıntılı görüntülenebilmesi, FFA' ya üstün yanlarıdır. Ancak hareket ve damar gölgelenmesi sonucu ortaya çıkan artefaktlar, segmentasyon hataları ve çok düşük ya da çok yüksek akımlı damarların görüntülenememesi, şu an için OKTA'nın dezavantajlarıdır.^{36, 38, 39}

2.2.3. Tedavi

Neovasküler tip YBMD'de antianjiojenik ilaçların kullanıma girmesiyle; görsel prognoz neredeyse körlük düzeyinden, tedavi ile birkaç sıra görme kazanımına değişim göstermiştir.⁴⁰ Bu nedenle geçmişte görme stabilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmış olan argon lazer fotokoagülasyon⁴¹ ve vertoporfin ile fotodinamik tedavi,⁴² günümüzde çok nadiren ektrafoveal lezyonlarda kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında transpupiller termoterapi ve radyasyon tedavisi, submaküler cerrahi ve maküla translokasyonu, ve pnömotik yer değiştirme

gibi cerrahi tedaviler de, günümüzde intravitreal anti-VEGF ajanların tedavide altın standart olarak kabul görmesiyle büyük oranda terkedilmişlerdir.

2.2.3.1. Anti-VEGF Monoterapi

Günümüzde, vasküler endotelial büyüme faktörünü bloke ederek indirekt antianjiyonez sağlayan 3 ana ilaç bulunmaktadır:

Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., South San Francisco CA; Novartis); tüm VEGF-A izoformlarını potent ve non-selektif olarak inhibe eden, rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen humanize fare monoklonal antikor fragmanıdır (Fab parçası). Neovasküler YBMD tedavisinde kullanımı, 2006'da Amerika'da FDA tarafından, 2008'de ise Türkiye'de onay almıştır. Ranibizumab'ın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği, temel ruhsatlandırma çalışmaları olan, çok merkezli, randomize- kontrollü, çift-kör ve prospektif MARINA ve ANCHOR çalışmalarında, aylık 0.5 mg ranibizumab ile hastaların %95'inden fazlasında görme stabilizasyonu veya artışı sağlanabildiği gösterilmiştir.⁴⁰

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY; Bayer AG); VEGF reseptör 1 ve 2' nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1' in Fc parçasının birleşimiyle rekombinan olarak oluşturulmuş bir füzyon proteindir.⁴³ VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne yüksek afinite ile bağlanır.^{43, 44} 2011 yılında FDA onayını alan aflibercept, yarı ömrünün daha uzun olması nedeniyle, etkinliğini kaybetmeden “iki ayda bir” enjeksiyon rejimi ile uygulanabilmektedir.⁴³ VIEW çalışmaları,⁴⁵ 2419 hastanın dahil edildiği, faz III randomize çift kör bir çalışma olarak

düzenlenmiş ve ranibizumab 0,5mg/ay ve aflibercept 0,5 mg/ay, 2 mg/ay ve 2mg/2 ay (3 aylık yükleme dozunu takiben) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık izlem sonunda, iki ayda bir tedaviyi de içeren tüm aflibercept tedavi kollarının, görmenin korunmasında aylık ranibizumab ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, aylık 2 mg aflibercept uygulamasının, görme keskinliği artışında aylık 0,5 mg ranibizumab ve diğer aflibercept uygulamalarına göre daha etkin olduğu görülmüştür.⁴⁵

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., South San Francisco, CA; Roche) tüm VEGF izoformlarına bağlanarak inhibe eden, rekombinan, tam uzunlukta humanize fare monoklonal antikorudur.^{46, 47} Ranibizumab ve afliberceptten farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, esasında metastatik kolon kanseri için FDA onayı alan bir ilaçtır. Ancak aynı laboratuarda (Genentech, Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan ranibizumab ile benzer yapısı ve etkileri; bununla birlikte, düşük maliyeti ile tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.^{46, 47} Neovasküler YBMD’ de bevacizumab ve ranibizumabın etkililiğinin karşılaştırıldığı CATT çalışmasında; toplam 1208 hasta, “aylık ranibizumab”, “gerektiğinde ranibizumab”, “aylık bevacizumab”, ve “gerektiğinde bevacizumab” kollarına randomize edilmiştir.³⁴ İkinci yılın sonunda her iki ilacın da görme keskinliği üzerinde benzer etkinlik gösterdiği ve ölüm ya da trombotik olaylar gibi ciddi yan etki gelişim sıklığı açısından da anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Benzer protokol ile ilaç karşılaştırılmasının yapıldığı bir başka çalışma olan 610 hastanın dahil edildiği IVAN çalışmasında da iki yılın sonundaki görsel sonuçlar bevacizumabın ranibizumab kadar etkin olduğunu

göstermiştir.⁴⁸ Sonrasında yapılan benzer etkinlik ve non-inferiorite çalışmalarında da bu bulgular desteklenmiştir.^{49, 50}

2.2.3.1.2. Tedavi protokolleri:

Anti-VEGF ajanlar, genellikle başlangıçta aylık aralıklarla uygulanır; hastalık stabilizasyonu sağlandıktan sonra, tedavi sıklığını azaltmak adına klinik duruma göre tedavi planı belirlenir.^{7, 34, 45} Bu amaçla, farklı tedavi protokolleri kullanılmaktadır:

Sabit tedavi protokolü (aylık / iki ayda bir): Hastalara düzenli olarak her ay veya yükleme dozunu takiben (ilk 3 ay aylık enjeksiyon) iki ayda bir enjeksiyon yapılır. MARINA, ANCHOR, VIEW gibi çok- merkezli, randomize klinik çalışmalarda sabit düzenli tedavi ile, diğer tedavi rejimlerine kıyasla maksimum fayda sağlandığı gösterilmiştir.^{7, 8, 45} Ancak sabit dozlama ile gereğinden fazla enjeksiyon yapılması, coğrafik atrofi gelişim riskini ve sistemik yan etkileri artırmaktadır.⁵¹⁻⁵³ CATT çalışmasında toplam anti-VEGF enjeksiyon sayısı ve PRN dozlama yerine aylık dozlama yapılması coğrafik atrofi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.⁵¹ Çalışmada ilginç bir şekilde, subretinal sıvı varlığı coğrafik atrofi gelişimi için koruyucu bulunmuş olup; yazarlar tüm vakalarda eksüdatif değişikliklerin tedavi edilmesinin gerekli olmayabileceği mesajını vermiştir.

Pro re nata (PRN) protokolü: Yükleme dozunun tamamlanmasından sonra aylık kontrollerde eksüdasyon bulgularının ve rekürrensin saptanması halinde tekrar

tedavi uygulanır. Tedavi planlaması temel olarak OKT rehberliğinde yapılmaktadır. Klinik çalışmalarda sıklıkla kabul edilen “tekrar tedavi kriterleri”; intraretinal / subretinal / sub-RPE sıvı varlığı, santral retinal kalınlıkta ≥ 100 μm artış, yeni sub / intraretinal hemoraji varlığı, görme keskinliğinde 5 harf ve üzerinde azalma olmasıdır.⁹

³⁴ Lezyon kuru ise düzenli aralıklarla takip önerilmektedir. Bu tedavi protokolü her hasta için minimum gerekli enjeksiyonun yapılmasını sağlarken, aylık inceleme zorunluluğunun hem hastaya hem doktora yük olmaktadır. Ayrıca sıvı ve kanamanın her nüksünün, potansiyel geri dönüşümsüz fonksiyonel bozukluğa neden olma ihtimali akılda tutulmalıdır.

Tedavi et ve uzat protokolü: Vizit ve enjeksiyon aralıklarını düzenli olarak uzatmaya dayalı bu protokolde, lezyon kuruyuncaya kadar aylık tedavi uygulanır, Her vizitte OKT rehberliğinde yapılan kontrolde aktivasyon yoksa tedavi yapıp ara 2 hafta uzatılır. Her vizitte lezyon kuru da olsa mutlaka tedavi yapılır ve ara en fazla 3 ay olacak şekilde uzatılır; nüks varsa tedavi yapıp, ara 2 hafta kısaltılır. Bu yaklaşım ile daha az enjeksiyon ve vizit ile iyi görsel sonuçlar elde edilebilmektedir.⁵⁴ Ancak bu protokolde de, sabit tedavi rejimlerine benzer şekilde gereğinden fazla enjeksiyon yapılması, coğrafik atrofi gelişimi gibi riskler tartışılmaktadır.⁵

2.2.3.2. Kombine Tedavi

Fotodinamik Tedavi (FDT). FDT, 2000 yılında ileri neovasküler YBMD olgularında görme kaybını etkin olarak engelleyen ilk tedavi olarak FDA onayını almıştır.⁵⁵ Yöntem, intravenöz olarak enjekte edilen fotosensitize edici ajanı (verteporfirin) aktive eden düşük enerjili ışık kullanılarak hedef dokuda vasküler komponentin oklüzyonunu sağlayarak koroidal neovaskülarizasyonun gerilemesini uyarmaya dayanır.⁵⁵ Her ne kadar spesifik olarak KNV'yi hedeflese de, küçük ve orta büyüklükteki koroidal damarların geçici kapanmasına neden olarak koroidal hipoperfüzyona ve dolayısıyla VEGF'in dolaylı artışına ve nükslere neden olabilmektedir.⁵⁵ Bunun yanı sıra anti-VEGF ajanların kullanıma girmesiyle daha iyi görsel sonuçların elde edilmesi kullanımını sınırlamıştır.⁸

Buna karşın, sonraki yıllarda, FDT'nin anti-VEGF enjeksiyon sayısını azaltmanın bir yolu olarak veya anti-VEGF monoterapisine yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak antianjiyotik tedaviyle kombine kullanımı tartışılmaya başlanmıştır.⁵⁶⁻⁵⁸ Kombine FDT ve ranibizumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin incelendiği küçük ölçekli PROTECT⁵⁷ ve TORPEDO⁵⁹ çalışmalarında, 24 aylık izlem sonunda GK'de artış veya stabilizasyon, lezyon stabilizasyonu ve minimal tekrar tedavi ihtiyacı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar temel olarak kombine tedavinin, tek başına FDT ye üstünlüğünü araştırmak üzere dizayn edilmiş olup, en büyük eksikliği anti-VEGF monoterapi uygulanan kontrol grubunun olmamasıdır. Buna karşın, Avrupa'da yürütülen Faz II non-inferiorite çalışması olan MONT BLANC, ve Amerika'da yürütülen Faz IIIb çalışması olan DENALI çalışmasında; FDT + ranibizumab kombine tedavisiyle, ranibizumab

monoterapi kıyaslanmıştır. Her iki çalışmada da bir yıllık izlem sonunda, kombinasyon tedavisi ile enjeksiyon ihtiyacı azalmış olsa da, görsel sonuçlar monoterapinin altında kalmıştır (MONT BLANC: 2,5 harf / 4,4 harf kazanımı; DENALI: 5.3 harf / 8.1 harf kazanımı).^{58, 60}

Steroidler.

Eksudatif YBMD ile ilgili histopatolojik çalışmalarda makrofajların ve diğer inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi KNV'lerin gelişiminde inflamasyonun rolünü desteklemektedir. Bu nedenle anti-VEGF monoterapiye yetersiz yanıt veren olgularda, FDT'nin yanısıra intravitreal steroidlerin de anti-VEGF ajanlar ile kombine kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla bir Faz II çalışması olan RADICAL çalışmasında; intravitreal ranibizumab, dekzametazon ve FDT üçlü kombinasyonunun etkinliği, ranibizumab ve FDT kombinasyonu, ve ranibizumab monoterapisiyle karşılaştırılmıştır. Tüm kombinasyon gruplarında tekrar tedavi ihtiyacı azalmış olmakla birlikte, 12.ayda görme kazanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (6.8 harfe karşın 6.5 harf).⁶¹ Bir başka çalışmada 6 aylık düzenli bevacizumab tedavisini almasına rağmen görme kaybının devam ettiği 25 olguya anti-VEGF tedavisinin yanısıra intravitreal triamsinolon eklenmiş; 12.ayda görme kaybının geri döndüğü ve OKT'de belirgin anatomik iyileşme izlendiği bildirilmiştir.⁶²

Antiperisit Tedavi.

Pegleranib (E10030, Fovista; Ophthotech, New York, NY, USA); neovasküler membrandaki perisit dansitesini azaltarak, anti-VEGF ajanların etkisine daha açık hale getirmeye yönelik bir “platelet-derived growth factor (PDGF)” inhibitörüdür. Faz I ve Faz II çalışmalarda umut vadeditici sonuçlar vermesine karşın;^{63, 64} ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept ile kombine uygulananının etkinliğinin incelendiği Faz III çalışmaları, 12.ayda görme keskinliği açısından monoterapiye üstünlüğü bulunmadığı gösterilerek durdurulmuştur.⁶⁵

2.2.4. Tedaviye Yanıt

Neovasküler YBMD'nin tedavisinde anti-VEGF ajanların genel başarısı tartışılmaz olmakla birlikte, tüm hastalar aynı şekilde fayda sağlamamaktadır. Bir grup hastada düzenli tedaviye rağmen persistan veya rekürren eksudasyonun izlendiği ve görme kaybının devam ettiği bildirilmiştir.^{5, 6} Birçok çalışmada tedavi yanıtında farklılığa yol açabileceği düşünülen yaş, lezyon süresi ve karakteristikleri, genetik altyapı gibi faktörler incelenmiştir.⁶⁶ Dahası, tedaviye farklı yanıtlar fonksiyonel ve morfolojik sonuçlara göre gruplandırılmaya ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Yasukawa ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde,⁵ hastaların anti-VEGF tedaviye yanıtları tipik olarak 4 alt gruba ayrılmıştır: 6 aylık takipte hiç nüks olmayan gözler tip 1; en fazla 1 kez nüks olan gözler tip 2; 2-3 kez nüks edenler tip 3; aylık tedaviye rağmen eksudasyon bulgularının gerilemediği gözler tip 4 olarak değerlendirilmiştir. SUSTAIN çalışmasında, 12 aylık izlemde olguların yaklaşık yarısı yükleme dozunu takiben ya hiç enjeksiyon gerektirmemiş (tip 1 olgu;

%20) ya da bir veya iki ek enjeksiyon (tip 2 olgu; %33) gerektirmiştir.⁶⁷ Yazarlar buna ithafen, PRN takip ile 1 ila 5 enjeksiyon gerektirecek bu gruba, aylık sabit rejim (13 enjeksiyon /yıl), iki ayda bir sabit rejim (8 enjeksiyon /yıl) ve tedavi et ve uzat rejimi (7 enjeksiyon /yıl) uygulanmasının gereksiz fazla tedavi ile sonuçlanacağına vurgu yapmışlardır. Farklı çalışmalarda da, anti-VEGF tedavi alan gözlerin çoğunun periyodik nüks aralıklarını takip ettiği gösterilmiştir.^{68, 69} Buna göre 4 aydan seyrek nüks gösteren hastaların tip 1 / 2 yanıt olarak sınıflandırılması ve esnek PRN rejimleri ile takip edilmesi önerilmiştir.^{5, 68, 69} Buna karşın, olguların %26 ila 47'sini temsil eden, sık nüks eden tip 3 olgulara aylık PRN takip ve tedavi; veya tedavi et ve uzat rejimi ile optimal aralığın belirlenmesi; veya ilaç değişimi önerilmiştir.⁵ Tip 4 gözler ise “yanıtsız (nonresponder)” olarak tanımlanmakta olup, yapılan çalışmalarda %10 ile %21 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{7, 8, 66, 67} Anti-VEGF tedaviye zayıf yanıt veren veya yanıt vermeyen olgular, öncelikle uygun tedavi protokollerinin uygulanıp uygulanmadığının, sonrasında da tanının yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Özellikle hemorajik PED veya geniş seröz PED'ler ile izlenen ve yetersiz yanıt veren olgularda PKV'den şüphelenilmeli ve İSYA ile ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Yetersiz yanıtı yol açan bir başka neden de ilaca özgü faktörler (örneğin; nötralize edici antikörlerin gelişmesi, artan klerens, taşifilaksi) olabilir. Taşifilaksi, tekrarlanan uygulamaları takiben farmakolojik ajana karşı terapötik yanıtın azalması anlamına gelir ve anti-VEGF tedavi alan olguların %2'sinde bildirilmiştir.⁷⁰ Bu olgularda, farklı anti-VEGF ajana geçilmesiyle cevabın arttığı gösterilmiştir.^{71, 72} Sonuç olarak, tip 4 olgularda, tüm bunlar gözden geçirildikten sonra gerçek cevapsızlık durumunda aylık

sabit tedavi, gerekirse diğer anti-VEGF ajanların kullanımı ve/veya FDT eklenmesi veya dikkatli izlem önerilmektedir.^{5,6}

2.2.4.1. Tedaviye Yanıt Üzerine Etkisi Araştırılan Faktörler

2.2.4.1.1. Klinik Non-oküler Belirteçler

Yaş

Neovasküler AMD gelişimi için temel risk faktörü olmasının yanısıra, geniş serili randomize prospektif çalışmaların alt grup analizleri de dahil olmak üzere çok sayıda çalışmada, artan yaş ile anti-VEGF tedaviye cevabın ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷³⁻⁷⁶ MARINA, ANCHOR ve CATT çalışmalarında en yaşlı gruptaki (> 85 yaş) hastaların, en genç gruptaki (<65 yaş) hastalara kıyasla ortalama 5 harf daha az görme kazanımı olduğu bildirilmiştir.^{73, 74, 76}

Genetik Faktörler

YBMD'nin etiyolojisinde genetik ve ailesel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Aile öyküsü varlığında ileri evre YBMD riski artmaktadır.⁷⁷ Genetik araştırmalarda YBMD' nin çeşitli aşamaları ile ilişkili tek gen nükleotid polimorfizmleri saptanmıştır. Kromozom 1q31'in kompleman faktör H (CFH) geni ve kromozom 10q26'nın age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) geni, YBMD ile ilişkili lokusları içerdiğine dair güçlü kanıtlar bulunan bölgelerdir.⁷⁸ Ancak bu mutasyonların tedavi yanıtı üzerindeki önemi, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar

vermiştir ve özellikle retinal morfolojinin prognostik önemi ile karşılaştırıldığında tedavi sonuçlarındaki bireysel değişkenliği açıklamamaktadır.^{79, 80}

Diğer Sistemik Risk Faktörleri

Chakravarthy ve ark. tarafından yayınlanan güncel bir meta-analizde,⁸¹ ileri evre YBMD gelişiminde ileri yaşa ek olarak sigara kullanımı ve aile öyküsü önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra yüksek vücut kitle indeksi, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve hipertansiyon orta derecede ilişkili; kadın cinsiyet, etnik köken (hispanik olmayan beyaz ırk), diyabet, açık iris rengi ve serebrovasküler hastalık öyküsü zayıf ilişkili risk faktörleri olarak raporlanmıştır.

2.2.4.1.2. Klinik Oküler Belirteçler

Başlangıç Görme Keskinliği

Tedavi başlangıcındaki görme keskinliği düzeyi, antianjiyojenik tedavide görme keskinliği sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Başlangıç görmesi daha düşük olan hastalar, daha yüksek olan hastalara kıyasla genellikle daha büyük GK kazanımı göstermektedir. MARINA ve CATT çalışmalarında, başlangıç görme keskinliği en yüksek olan (> 20/40 Snellen) hastalar ile, GK daha zayıf olan (<20/100 Snellen) hastalar arasında ortalama görme kazanımlarında yaklaşık 10 harflik bir fark olduğunu bildirilmiştir.^{73, 76} VIEW çalışmasında, retinal morfolojik parametrelerin etkisinin de dahil edildiği regresyon analizlerinde, başlangıçta 52 harfin altında kalan her bir harf için yaklaşık 0,65 harf daha fazla görme kazanımı olduğu

gösterilmiştir.⁸² Bununla birlikte bu sonuçlar değerlendirilirken, tedavi ile görme kazanımının bir tavan etkisinden etkilendiği unutulmamalıdır. Bu nedenle neovasküler YBMD’ de tedavi sonuçlarını bildiren bilimsel çalışmaların, sadece GK değişimini değil, mutlak GK sonuçlarını bildirmesi, karşılaştırması ve tartışması çok önemlidir. Aslında, daha yüksek başlangıç görme keskinliğine sahip hastalar, daha düşük GK kazanımına (hatta GK kayıplarına) rağmen, genellikle daha yüksek nihai GK sonuçları elde etmektedir.⁸³

2.2.4.1.3. *Morfolojik Belirteçler*

2.2.4.1.3.1. Anjiografik ve OKT- temelli Belirteçler

Lezyon Tipi

KNV tiplerinin geleneksel sınıflandırmasının Anti-VEGF tedavi cevabı üzerine etkisinin incelendiği bazı çalışmalar, minimal klasik ve klasik lezyonların kötü GK sonuçları ile ilişkili olduğunu ve bu lezyonların okült lezyonlardan daha fazla enjeksiyon gerektirdiğini bildirmiştir.^{68, 76} Ancak diğer çalışmalar bu bulguları doğrulamamıştır.⁸⁴ Buna ek olarak RAP lezyonlarında, anti-VEGF tedavi ile daha fazla görme kazanımı elde edildiği bildirilmiştir;⁷⁶ bununla birlikte bu durum RAP lezyonlarında başlangıç görme düzeylerinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. OKT ‘ye dayalı sınıflamaların esas alındığı daha küçük çalışmalarda, Tip 3 (RAP) lezyonların, daha az tedavi gerektirmekle birlikte tedaviye anatomik yanıtının da daha iyi olduğu raporlanmıştır.^{85, 86 87} Bununla birlikte Tip 3 neovaskülerizasyona genellikle intraretinal değişiklikler eşlik etmektedir ve geri dönüşümsüz nörosensoryal

hasarı önlemek için erken agresif tedaviye ihtiyaç vardır. Ayrıca, RAP lezyonlarının yüksek oranda coğrafik atrofi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{88, 89} Bu nedenlerle, bu lezyon tipinin uzun dönemde tedavi başarısı sınırlı olabilir.⁹⁰

Lezyon Boyutu

Majör faz III çalışmaların post-hoc analizleri de dahil olmak üzere birçok çalışma, anjiyografik olarak belirlenen KNV lezyon büyüklüğü ve görme keskinliği sonuçları arasında önemli bir negatif ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sadece klasik KNV lezyonları olan gözlerin yer aldığı ANCHOR'da, başlangıç lezyon boyutu en küçük olan (≤ 1 disk alanı) hastaların görme kazanımı, en büyük olanlara (≥ 4 disk alanı) göre yaklaşık 10 harf daha fazla olmuştur.⁷⁴ Okült lezyonlarla ilgili olarak MARINA çalışmasında da, daha az güçlü kanıtlar olmakla birlikte benzer sonuçlar gösterilmiştir.⁷³ Bu çalışmada başlangıç lezyon boyutundaki her 3.6 disk alanı artış için 24 aylık takibin sonunda görme kazanımı ortalamanın 5 harf altında kalmıştır. CATT çalışmasında ise, görme kazancı açısından en geniş ve en küçük KNV lezyonları arasındaki ortalama fark sadece 4 harf olarak bildirilmiştir.⁷⁶

Santral Retina Kalınlığı

OKT' de retinal değişiklikleri ölçmenin en kolay ve hızlı yolu, retina kalınlığının ölçülmesidir.⁵⁴ Santral retinal kalınlık, klinik çalışmalarda hem nicel bir sonuç değişkeni olarak, hem de tedaviye cevabı ölçme ve tekrar tedavi ihtiyacını belirlemede kullanılan bir ölçü olarak benimsenmiştir.^{35, 67} Bununla birlikte, retinal

kalınlık ölçümlerinin en büyük dezavantajı, farklı retinal kompartmanlardaki küçük morfolojik değişiklikleri yakalamaya duyarlı olmamasıdır. Buna ek olarak, görme keskinliği ilişkisi doğrusal değildir; hem aşırı kalın hem de aşırı ince retinalar düşük görme fonksiyonu ile ilişkili olabilmektedir.⁹¹ Her ne kadar kalın retina tedavi-naif safhada düşük görme keskinliği ile korele olsa da, bu korelasyon genellikle tedaviye başlandıktan sonra kaybolmaktadır.⁹² Bu nedenle tedavi cevabının izleminde tek başına yeterli değildir ve görme keskinliği ve eksudasyon bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.⁹³

Subretinal sıvı

Faz III klinik çalışmalarda, %70- %85 hastada başvuruda SRS varlığı saptanmıştır.^{91, 92} Subretinal sıvının görsel fonksiyon üzerindeki etkisine bakıldığında, birçok geniş seride takipte herhangi bir anda SRS varlığı daha yüksek görme düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.^{82, 91} Dahası, hastaların antianjiojenik tedaviden daha fazla görme kazanımı elde ettiği ortaya konulmuştur.^{82, 94} Ayrıca, SRS olan gözlerde, aylık yoğun anti- VEGF uygulamasında dahi, RPE atrofisi gelişim riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.⁹⁵

SRS varlığının, sadece görsel fonksiyon değil, tedavi ihtiyacı üzerine de olumlu etkisi bildirilmiştir.⁹⁶ Sabit sık ve seyrek enjeksiyon sonuçlarının karşılaştırıldığı bir post-hoc analizde, SRS'li gözler, tedavi rejimine bakılmaksızın benzer görme keskinliği sonuçlarına sahip bulunmuştur. Aksine, başlangıçta SRS olmayan gözlerde, seyrek tedavi, sık tedaviye göre daha olumsuz sonuçlanmıştır.⁹⁶ Bu bulgular, subretinal

sıvının eşlik etmediği lezyonların daha agresif bir hastalık alt tipini gösteriyor olabileceğini veya sıvı olan gözlerde KNV' nin VEGF' ye daha az bağımlı olabileceğini, dolayısıyla daha seyrek VEGF inhibisyonu ile kabul edilebilir bir hastalık kontrolü sağlanabildiğini düşündürmektedir. Bu anlamda, SRS'li gözler daha benign bir seyir ile “tedavi et ve uzat” rejimi için ideal adaylar olabilir.⁹⁷

İntraretinal Kistoid Sıvı

İntraretinal sıvı varlığı bugüne kadar, hem bazal GK düzeyi hem de tedavi ile GK sonuçları üzerine etkili en önemli prediktif faktör olarak kabul edilmektedir. Tedavi-naif başvuruda, İRS olan gözlerin ortalama 2 sıra daha düşük görmeye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu fonksiyonel dezavantaj tedavi süresince de devam etmektedir. Özellikle başlangıç GK gruplar arasında dengelendiğinde, tedavi ile ortalama GK değişiminin İRS olan gözlerde, olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁸²

İRS, çoğunlukla klasik KNV ya da RAP ile ilişkilidir. Okült lezyonlarda ise; neovasküler membranın sınırlı olduğu sub-RPE alanı geçerek, nörosensoryal retinayı infiltre ettiği geç evrelerde görülür.^{30, 87} Dolayısıyla İRS varlığının, hem daha agresif bir lezyon tipine, hem de kronik okült KNV' de geç evreye işaret ettiği söylenebilir. Bu anlamda, neovasküler YBMD' nin İRS gelişmeden önce, daha erken ve agresif tedavisi daha başarılı sonuçlar sağlayabilir.

Dış Retinanın Durumu

Neovasküler invazyon ve sıvı eksüdasyonu nedeniyle fotoreseptör tabaka seviyesinde oluşan ve ciddi fonksiyonel kayıplara neden olan hasar, OKT ile

hiperreflektif dış bantlarda sinyal değişikliği olarak tespit edilebilmektedir. Bu amaçla “eksternal limitan membran” ve “elipsoid zon” un incelendiği çalışmalarda, tedavi-naif hastalarda bu katmanlarda izlenen hasarın düşük görme keskinliği ile korele olduğu gösterilmiştir.^{98, 99} Ancak, SRS ve İRS gibi belirteçlerden farklı olarak, dış retinal katmanların durumu tedaviye yanıt için prediktif bulunmamıştır.¹⁰⁰ Antianjiyojenik tedavinin, fotoreseptör sinyalin restorasyonunu ve görsel fonksiyonda iyileşmeyi sağlayabildiğine dair yayınlar mevcuttur.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Subretinal Hiperreflektif Materyal

Özellikle Tip 2 (klasik) KNV'de, koroidal neovasküler kompleksin yeni damarları, başlangıçta Bruch membranına penetre olduktan sonra doğrudan subretinal alanda prolifer eder. Bu gibi durumlarda, neovasküler membran, nörosensöryal tabakalar ile RPE arasında, “subretinal hiperreflektif materyal” olarak adlandırılan, orta- hiperreflektif bir kitle olarak görülebilir.¹⁰³ KNV lezyonunun antianjiyojenik tedavi ile vasküler bileşeni tipik olarak gerilerken, fibröz komponenti kalmakta ya da çoğunlukla artmaktadır; bu da hiperreflektif, iyi sınırlanmış bir skar gelişimi ile sonuçlanmaktadır.¹⁰³ Bunun dışında hemoraji, lipid veya sıvı eksüdasyonu da subretinal hiperreflektif materyale benzer görünüme neden olabilir.¹⁰⁴

Subretinal hiperreflektif materyal varlığı, yapılan bir çalışmada, tedaviye cevapsızlık açısından prediktif bulunmuştur.¹⁰⁵ Buna ek olarak, CATT çalışmasında başlangıçta subretinal hiperreflektif materyal varlığı takipte skar gelişimi ve düşük GK ile ilişkilendirilen önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁶

Pigment Epitel Dekolmanı

PED, geniş ölçekli prospektif klinik çalışmaların hiçbirinde tekrar tedavi kriterleri arasında yer almadığı gibi; geleneksel olarak klinisyenler tarafından da tedavi kararlarında etkin bir kriter olarak kullanılmamıştır. Ancak güncel veriler, PED' in tedavi kriterleri arasına girmesi ve kantitatif ölçümler de dahil olmak üzere dikkatli izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.⁹⁷

CATT, EXCITE ve VIEW çalışmalarında başvuru sırasında %54 ila %80 oranında PED varlığı saptanmıştır. Bu rakamlar, tüm morfolojik PED alt tiplerini (seröz, fibrovasküler ve karma tip) içermektedir. Seröz PED'ler tedavi ile genellikle hızlı ve tam kaybolurken; çok daha sık görülen fibrovasküler tip kollabe olmakla birlikte kronik RPE elevasyonu olarak sebat eder.

PED olan olgularda, neovasküler lezyonun başlangıçta sub-RPE alanda sınırlı kalması ve fotoreseptör tabaka ve nörosensoryel retinanın etkilenmemesi nedeniyle görme fonksiyonu genellikle iyidir.⁹¹ Öte yandan, PED varlığı zaman içerisinde azalmış görme kazanımı ile ilişkili bulunmuştur.⁸² Bunun nedeni genellikle, yoğun anti-VEGF tedavi sonrası hastaların kısmen düzleşmiş, hiperreflektif RPE elevasyonu ve kuru nörosensöryel retina ile başvurusu ve elde edilen iyi anatomik sonuç nedeniyle tedavinin durdurulmasıdır. Takiben sub-RPE alanda yerleşik olan KNV' nin reaktivasyonu PED'in büyümesiyle kendini gösterir; ancak bu aşamada eksüdasyon bulguları olmadığı için genellikle tedavi önerilmez. Tedavinin gecikmesi ile birlikte

neovasküler büyüme ve intraretinal sıvı birikimi, nörosensöryel hasara ve görme kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle güncel literatür, PED'lerin dikkatli izlemine ve boyutlarındaki herhangi bir artışın erken tedavisini önermektedir.^{97, 107} PED'li hastalarda dikkatli olunması gereken bir husus da antianjiojenik tedavi sırasında RPE yırtığı gelişmesi riskidir. Büyük PED ile başvuran hastalar (boy > 600 µm, çap > 5 mm) bu konuda bilgilendirilmelidir.¹⁰⁸

Vitreomaküler Arayüz Durumu

Vitreusun durumunun anti-VEGF tedavi sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir.^{109, 110} Literatürdeki veriler tartışmalı olsa da, arka vitre dekolmanı olan olgularda tedavi aralıkları 12 haftada bir uzatıldığında dahi, hastalığın benign seyrettiğine dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır.¹⁰⁹ Bu etki subretinal sıvı ile benzer olup iki komponent arasında sinerji olabileceği düşünülmektedir.⁹⁶ Waldstein ve ekibinin yürüttüğü güncel bir post-hoc analizde, başlangıçta AVD ile birlikte SRS' si olan hastaların seyrek tedavi ile bile oldukça stabil görme kazanımları elde ettiği gösterilmiştir.⁹⁶ CATT çalışmasında ise vitreomaküler adhezyon olmayan gözlerin tekrar tedavi ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir.¹¹¹

Bununla birlikte, vitreomaküler adezyon olan gözlerde fonksiyonel sonuçların, uygulanan tedavi rejimine bağlı olduğu gösterilmiştir.^{96, 109} Bu gözlerde sabit aylık tedavi protokolü ile, hatta fotodinamik tedavi de eklenerek, mükemmel görsel sonuçlar

elde edilebilmiştir.^{96, 109} Öte yandan, daha seyrek tedavi rejimleri bu gözlerde olumsuz sonuçlara neden olmuştur.¹⁰⁹

Koroid Kalınlığı

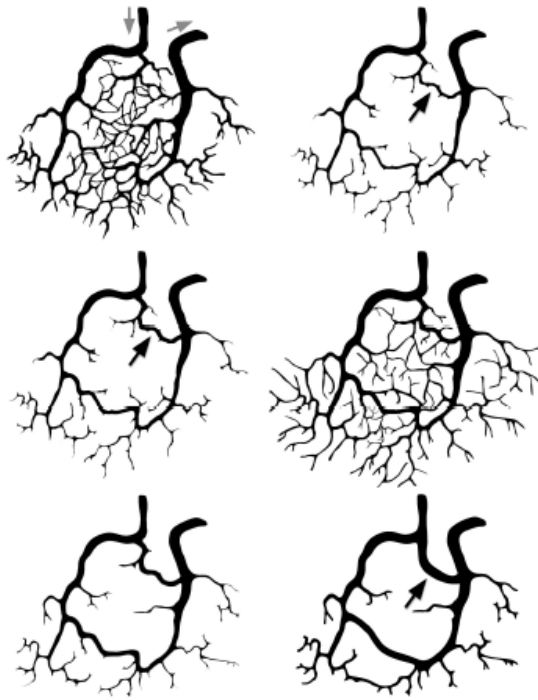
Spesifik OKT tarama protokollerinin (“enhanced depth imaging” modu) kullanıma girmesiyle daha derin dokuların görüntülenebilir hale gelmesi, neovasküler YBMD’ de koroidin durumunu inceleyen birçok araştırmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ancak koroidal parametrelerin, özellikle yaş gibi birtakım çevresel faktörlerden yüksek oranda etkilenmesi görüntüleme belirteci olarak kullanımlarını zorlaştırmaktadır.¹¹²⁻¹¹⁴

Genel olarak koroid kalınlığı, yaşla birlikte progresif olarak azalır.¹¹⁴ Çalışmalar, bu gibi karıştırıcı faktörlerin dikkate alındığında, neovasküler YBMD’ li gözlerde koroid kalınlığının genellikle normal aralıkta olduğunu bildirmiştir.¹¹⁵ Koroid kalınlığının anti-VEGF tedaviden etkilenip etkilenmediği ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda anti-VEGF tedaviden sonra belirgin koroidal incelme olduğu gösterilirken,^{116, 117} diğer çalışmalarda bu bulgular doğrulanamamıştır.^{118, 119}

2.2.4.1.3.2. OKTA temelli Belirteçler

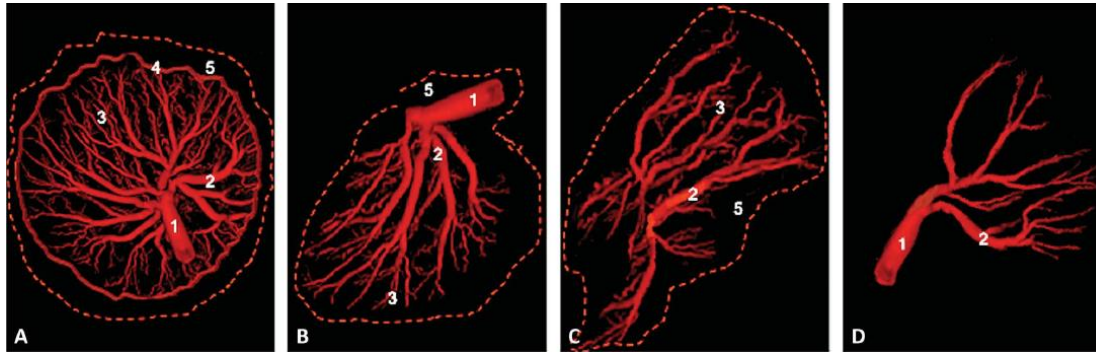
OKT anjiyografi teknolojisinin kullanıma girmesi, neovasküler ağın direkt olarak görüntülenmesini sağlayarak, lezyona ait morfolojik özelliklerin daha ayrıntılı incelenebilmesine olanak sağlamıştır. Güncel çalışmalarda, lezyon şekline göre çeşitli paternler tanımlanmaya başlanmıştır.^{12, 13, 120} Kuehlewein ve ark. tip 1 KNV'leri inceledikleri kesitsel çalışmada lezyonları; “medusa” paterni (lezyon merkezinden köken alarak her yönde uzanan damar ağı), “seafan” paterni (lezyon kenarından köken alarak her yönde uzanan damar ağı) ve “indistinct (belirsiz)” patern olarak 3 grupta sınıflandırmışlardır.¹² Benzer paternler El Ameen ve ark. tarafından tip 2 KNV'lerde de tanımlanmakla birlikte, bu grup “seafan” patern yerine “glomerül benzeri” patern tanımlamasını yapmıştır.¹³ Ancak bu morfolojik sınıflandırmaların geçerliliği ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi halen tartışmalıdır. Konuyla ilgili bir diğer önemli soru ise bir paternin tedavi ile zaman içinde aynı kalıp kalmadığı veya başka bir paterne dönüşüp dönüşmediğidir. Güncel çalışmaların çoğunda, KNV'nin anti-VEGF tedavi ile kısa dönemde geçirdiği morfolojik değişiklikler incelenmiştir.¹²¹⁻¹²³ İki enjeksiyon arasında yapılan OKTA gözlemleri ile KNV morfolojisinin döngüsel bir değişimi takip ettiği gösterilmiştir; enjeksiyondan 24 saat sonra başlayan ve 6-12 gün arasında maksimuma ulaşan ince dalların budanması ile birlikte akımın azalması, takiben 20 - 50 gün arasında değişen sürede ince damarların filizlenmesi veya yeniden açılması ile karakterize reprodüktif fazı.¹²¹⁻¹²³ Spaide ise bu döngünün her tedavide tekrarlanması ile neovasküler yapının uzun dönemdeki değişimini açıklamak üzere “arteriolizasyon” kavramını ortaya atmıştır. Buna göre periyodik antianjiyogenik tedavi ile perisitlerden yoksun ince dallar budanmakta, geriye kalan daha geniş gövde

damarları ise yüksek akımla daha da güçlenip kalınlaşmaktadır; bu da geç dönemde kapillerlerden yoksun arter benzeri kalın damarlar, bu damarlar arasında gelişen şantlar ve anastomozlar ile karakterize lezyon görünümünü oluşturmaktadır (Resim 2).¹²⁴



Resim 2. Periyodik antianjiojenik tedavi ile gelişen vasküler değişiklikler. Sol üst, yüksek VEGF yükü ile birlikte şiddetli vasküler proliferasyon; vasküler yatağa kan giriş ve çıkışı gri oklarla gösteriliyor. Sağ üst, anti-VEGF enjeksiyonunu takiben yeni büyüyen ince damarların regresyonu; perisitler ile kaplı olan daha kalın damarların etkilenmediği izleniyor (ok). Sol orta, arteriogenezis; artan kan akımı geride kalan kalın damarların daha da genişlemesine neden oluyor (ok). Sağ orta, anti-VEGF ilacının etkisinin azalmasıyla yeni kapillerlerin tekrar filizlenmesi izleniyor. Sol alt, anti-VEGF'in tekrar uygulanmasıyla ince dalların budandığı ve kalın damarların kaldığı görülüyor. Sağ alt, tekrarlanan tedaviler sonunda, aferent ve eferent damarlar arasında oluşan ince bağlantılar genişleyerek şant damarlara (ok) dönüşüyor.

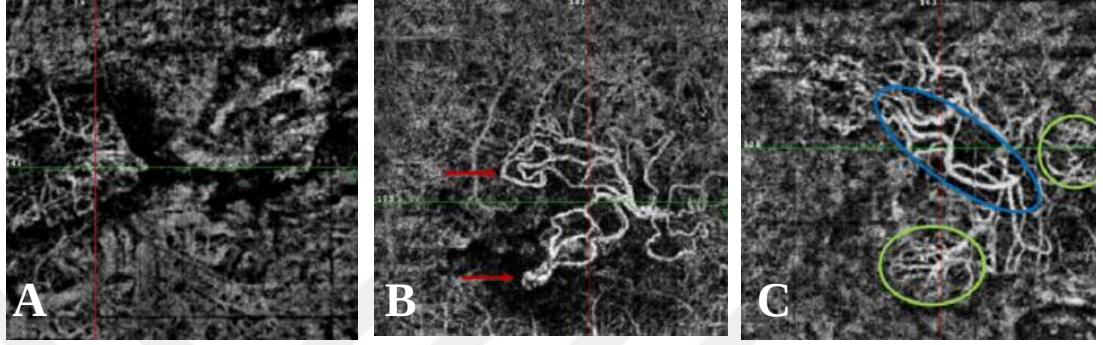
Tedavi ile gözlemlenen morfolojik değişimlerden yola çıkılarak anti-VEGF tedavinin daha etkili olabileceği immatür lezyonlar ile, daha az etkili olabileceği düşünülen kronik, matür lezyonlar tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla Miere ve ark., literatürde yüksek akımlı KNV lezyonları için tanımlanan 6 morfolojik özelliği (1-yüksek akımlı neovasküler ağın varlığı; 2-görünür bir besleyici damar varlığı; 3-ince dalların varlığı; 4-lezyon periferinde anastomoz veya marjinal loopların varlığı; 5-lezyon etrafında koyu bir halo olması; 6-dallanmaların kaybolup sadece geniş damar gövdelerinin izlenmesi) kapsamlı olarak inceleyerek KNV lezyonlarını 4 ana grupta sınıflandırmıştır: “medusa”, “seafan” ve “indistinct” olarak tanımladıkları lezyonları immatür; “budanmış ağaç” olarak tanımladıkları lezyonları matür patern olarak tanımlamışlardır (Resim 3).¹²⁰



Resim 3. A: Santral besleyici damar (1), santrifugal damar gövdeleri (2), ince dallar (3), sirküler periferik anastomoz (4), ve çevresel karanlık halo (5) gözlenebilen “medusa” paterni. **B:** Ekzentrik besleyici damar (1), ana damar gövdeleri (2), ince dallar (3), ve opsiyonel karanlık halo (5) ile karakterize “seafan” paterni. **C:** Besleyici damar izlenmeksizin ana damar gövdeleri (2) ve ince dallar (3) ile karakterize “indistinct” patern; periferik anastomoz veya karanlık halo eşlik edebilir (5) **D:** Besleyici damarın değişken olarak gözlenebildiği (1), ana damar gövdelerinin bulunduğu (2) ancak ince dalların görülmediği “budanmış ağaç” paterni.

On yedi gözün dahil edildiği bu çalışmada, ortalama 11.7 aylık takip süresi sonunda olguların %65 inde başlangıçtaki lezyon paterninin değişim gösterdiği ve bir kısmının budanmış ağaç görünümü ile birlikte daha matür bir form aldığı gözlenmiştir. Lezyon paterninin sabit kaldığı olguların daha sıklıkla immatür formda olduğu ve bu olgularda tedavi ile lezyon alanında belirgin küçülme (%34) olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, lezyon paterninin değişip matürleştiği olgularda tedavi ile lezyon alanındaki değişim minimal (%6) bulunmuştur ve yazarlar, bu olguların anti-VEGF tedaviye daha dirençli hale gelmiş olabileceğini öne sürmüştür.¹²⁰

Ancak tüm lezyonlar, bu morfolojik paternler ile sınıflandırılmamaktadır. Bu anlamda öne çıkan bir diğer sınıflandırmada lezyonlar; dallanma paterni ve ince dalların yoğunluğu göz önünde bulundurularak “dense (yoğun)” damar ağı, “loose (gevşek)” damar ağı ve “karma yoğunlukta damar ağı” olarak üç gruba ayrılmıştır (Resim 4). Yazarlar, yoğun damar ağı paternini hastalığın erken dönemlerinde daha sık gözlemlerken (ortalama 2 yıl); gevşek damar ağı paterni ise daha uzun süreli hastalık (ortalama 4.3 yıl) ile ilişkili bulunmuştur.



Resim 4. A: Yoğun tip damar ağı. **B:** Gevşek tip damar ağı. **C:** Karma tip damar ağı: Yeşil ile çevrelenmiş yoğun tip damar ağı ile mavi ile çevrelenmiş gevşek tip damar ağı.

Literatürde farklı KNV tiplerine ait morfolojik paternler, immatür / matür lezyonlara ait özellikler incelenmesine rağmen, henüz tedaviye dirençli olguların özellikleri ortaya konulmamıştır. Bugüne kadar yalnızca bir çalışmada 6 haftadan daha sık ve 6 haftadan daha daha seyrek enjeksiyon yapılan olgular “tedaviye iyi yanıtı” ve tedaviye zayıf yanıtı” olarak tanımlanmış ve lezyonların kalitatif ve kantitatif OKTA özellikleri incelenmiştir.¹²⁵ Bu çalışmada bu iki grup arasında belirgin fark saptanmamış ve Spaide’in damar abnormalizasyonu teorisinin¹²⁴ aksine “normalizasyon hipotezi” kavramından bahsedilmiştir. Yazarlar, başlangıçta anormal şekle sahip neovasküler damarların, tedavinin sıklığından bağımsız olarak, antianjiojenik ve proanjiojenik faktörlerin dengelenmesi ile birlikte daha normal bir şekle ulaşmış olabileceğini savunmuşlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 09/04/2018 tarih ve 275 sayılı yazı ile onay alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde, Ocak 2017- Ocak 2018 arasında yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder koroidal neovasküler membran tanısıyla Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü tedavisi alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 55 yaş ve üzeri,
- En az 12 ay takip süresi olan,
- Yükleme fazını düzenli tamamlamış, sonrasında önerilen PRN takip ve tedavi şemasına uyan,
- İyi kalitede OKT ve OKTA görüntüleri mevcut olan hastaların uygun olan gözleri çalışmaya dahil edilmek üzere tarandı.

Bu gözlerden;

- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu dışında nedenlere bağlı koroidal neovasküler membran ve polipoidal koroidal vaskulopati olguları,
- Anti VEGF tedavi dışında tedavi almış olan hastalar (Fotodinamik tedavi, lazer tedavisi, steroid, vitrektomi),

- Glokom, katarakt gibi görme azalmasına neden olabilecek ek oküler hastalığı olanlar,
- Santral coğrafik atrofi ve subretinal fibrozis olan olgular çalışmadan dışlandı.

3.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, takip süresi, tedavide kullanılan Anti-VEGF ajanların tipi, sayısı ve sıklığı, değerlendirildi. EİDGK, fundus muayenesi ve OKT bulguları her vizitte kaydedildi. FFA, İSYA ve kesitsel olarak OKTA görüntüleri incelendi. Snellen eşelinde ölçülen EİDGK değerleri istatistiksel analiz için LogMAR değerlerine çevrildi.

3.3. Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar arasından, tedavi ile görme düzeyindeki değişim ve enjeksiyon ihtiyacı göz önünde bulundurularak “Tedaviye iyi yanıt (Grup A)” ve “tedaviye yetersiz yanıt (Grup B)” veren olgular şeklinde iki grup oluşturuldu. Tedaviye yanıt kriterleri belirlenirken literatürde öne çıkan, Anti-VEGF tedaviye yanıtın değerlendirildiği, çalışmalardan yararlanıldı^{5, 6} ve bir protokol oluşturuldu (Tablo 1). Buna göre, hastalar; yükleme fazının bitiminde (primer yanıt), 1. yılın sonunda (sekonder yanıt) ve takip süresinin sonunda (uzun dönem yanıt) olmak üzere 3 ayrı dönemde değerlendirildi. Hastaların hem erken hem de geç dönemlerinin

değerlendirilmesiyle “taşiflaksi” olgularının ve “gecikmiş yanıt” veren olguların gerçek yanıtsızlardan ayrılması hedeflendi. Yükleme fazının bitiminde eksüdasyon bulgularının tamamen gerilediği, ilk yıl ve sonrasında da 4 aydan seyrek rekürrens ve enjeksiyon ihtiyacı olan, takip süresince görmenin arttığı veya korunduğu olgular Grup A’ya; yükleme fazının bitiminde eksüdasyon bulgularının sebat ettiği veya arttığı, ilk yıl her ay enjeksiyon ihtiyacı olan, sonrasında aylık tedaviye rağmen eksüdasyon bulgularının gerilemediği veya 2 aydan kısa sürede rekürrens olan, ve takip süresince görmenin progresif olarak azaldığı olgular Grup B’ye dahil edildi.

Tüm olgularda PRN takip ve tedavi şeması uygulandı. İlk 3 ay düzenli enjeksiyonu (yükleme dozu) takiben aylık kontrollerde eksüdasyon bulgularının ve rekürrensin saptanması halinde tekrar tedavi uygulandı. OKT’de intraretinal / subretinal / sub-RPE sıvı varlığı, yeni sub / intraretinal hemoraji varlığı ve görme keskinliğinde azalma olması “tekrar tedavi kriterleri” olarak kullanıldı.^{9,34} Lezyon kuru ise düzenli aralıklarla takip önerildi; “iyi yanıt” grubunda tedavi aralıkları bireysel cevaplara göre modifiye edilebilirken, “yetersiz yanıt” grubunda olguların sıkı aylık takibi önerildi. Grup B’ye alınan olguların tamamında “yetersiz yanıt” kararı verilmeden önce diğer anti-VEGF ajanlar ile tedavi uygulandı; buna ek olarak, enjeksiyon sonrası erken dönemde (2 veya 3.haftada) yanıt açısından tekrar değerlendirildi ve benzer yanıtın devam ettiği hastalar bu gruba alındı.

Tablo 1. Tedaviye yanıt gruplarının oluşturulması

		Grup A “Tedaviye iyi yanıt”	Grup B “Tedaviye yetersiz yanıt”
Primer Yanıt	Fonksiyonel	Görmenin artması / korunması	Görmede kayıp olması
	Morfolojik	İRS / SRS / hemorajinin tamamen gerilemesi	İRS / SRS / hemorajinin sebat etmesi / artması/ yeni oluşumu
Sekonder Yanıt	Fonksiyonel	Görmenin artması / korunması	Görmede kayıp olması
	Morfolojik	≥ 4 ay rekürrens	Aylık tedaviye rağmen sıvının gerilememesi
Uzun Dönem Yanıt	Fonksiyonel	Görmenin artması / korunması	Görmede kayıp olması
	Morfolojik	≥ 4 ay rekürrens	Aylık tedaviye rağmen sıvının gerilememesi veya < 2 ay rekürrens olması

İRS: intraretinal sıvı, SRS: subretinal sıvı

3.4.OKT Değerlendirmesi

Görüntülemelerde spektral domain optik koherens tomografi cihazı (Spectralis HRA 2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanıldı. OKT görüntüleri KNV tipi, santral foveal kalınlık, vitreomaküler arayüz durumu, subretinal sıvı, intraretinal sıvı ve PED varlığı, subfoveal koroid kalınlığı açısından değerlendirildi.

KNV tipi, başlangıç FFA ve OKT görüntüleri incelenerek belirlendi ve OKT temelli sınıflandırmaya uygun olarak tip 1, tip 2, tip 3, ve karma tip (tip 1+ tip 2) olarak sınıflandırıldı.

Santral foveal kalınlık, fovea merkezli 1000 µm çapında dairesel alandaki ortalama retina kalınlığı olarak alındı.³⁵ Otomatik segmentasyon hatalarını önlemek için iç (internal limitan tabaka) ve dış (RPE/Bruch membran) retina sınırları her olgu için manuel olarak kontrol edildi. Vitreomaküler arayüzün değeriendirilmesinde Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon alışma Grubu tarafından yapılan sınıflandırma kullanıldı.¹²⁶

1. *Vitreomaküler adhezyon*; perifoveal vitreus ayrılmasını takiben kalan ve foveal anatomiye bozmayan rezidü vitreoretinal yapışıklık ile karakterizedir.
2. *Vitreomaküler traksiyon*: Vitreoretinal yapışıklığın foveal anatomiye bozacak şekilde çekinti yapması durumudur.
3. *Epiretinal membran*: Retina yüzeyinde fibroblastlar proliferasyona bağılı oluşan membranlardır.
4. *Tam arka vitre dekolmanı*: Maküler bölgede tam ayrıldığı görülen vitreus arka yüzünün OCT’de izlendiğı veya USG ile teyit edilen olgular bu gruba dahil edildi.

Koroid kalınlığı ölçümlerinde EDI- OKT (enhanced depth imaging) protokolü ile çekilen görüntüleri kullanıldı. Koroid kalınlığı, subfoveal alanda RPE’ye karşılık gelen hiperreflektif hattın dış sınırından koryoskleral interfaza kadar olan vertikal mesafe alınarak ölçüldü.

3.5. FFA ve İSYA Değeriendirmesi

Floresin anjiyografi ve indosiyanin yeşili anjiyografi görüntülemeleri, Spectralis anjiyografi modülü (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanılarak yapıldı. FFA görüntüleri incelenerek KNV tipi ve başlangıç lezyon boyutu değerlendirildi. KNV alanı ve KNV'nin yanısıra seröz PED, hemoraji, bloke floresans ve skar alanının dahil edildiği tüm lezyon alanı ölçüldü.

“Yetersiz yanıt” grubuna alınacak olguların tamamında İSYA görüntüleri incelenerek olası PKV ekarte edildi. Ayrıca İSYA görüntüleri, ikincil bir analiz olarak koroidal besleyici damarların tespiti açısından değerlendirildi.

3.6. OKTA Değerlendirmesi

OKTA görüntüleri Optovue spektral domain OKT cihazı (RTVue-XR Avanti; Optovue, Inc, Fremont, CA) ile kaydedildi. 840 nm dalga boyunda ışık kullanan ve saniyede 70.000 A-tarama yapan sistemde, çekim sırasında kaçınılmaz sakkadik artefaktları en aza indirmek ve sinyal- gürültü oranını iyileştirmek amacıyla “Motion correction” ve “Split spectrum amplitude decorrelation” algoritmalarından yararlanıldı. Tüm hastalar için KNV membran merkezli 3x3 mm ve 6x6 mm çekildi. Çekim sonrası yapılacak inceleme için, KNV'nin yerleşimine bağlı olarak dış retina veya koryopakillaris kesitleri manuel olarak segmente edilerek neovasküler lezyonun en iyi ve doğru şekilde görüntülenmesi sağlandı. Kalitatif analizlerde 3x3 mm ve 6x6 mm'lik görüntüler birlikte değerlendirildi. Kantitatif analizde ise lezyonun tam görüntülenebildiği ve detay kalitesi yüksek olan görüntü kullanıldı.

3.6.1. OKTA Kalitatif Değerlendirilmesi

Kalitatif değerlendirme literatürde yer alan iki farklı sınıflandırma esas alınarak yapıldı. İlk olarak Miere ve ark. nın literatürde tanımlanan morfolojik özellikleri göz önünde bulundurarak lezyon matüritesine göre yaptığı sınıflandırma esas alındı (Resim 3):¹²⁰

1. *Medusa paterni (immatür)*: İnce dalların varlığına ek olarak; santral besleyici damar ve / veya sirküler periferel anastomoz bulunan lezyonlar
2. *Seafan paterni (immatür)*: İnce dallar ve ekzentrik besleyici damar bulunan lezyonlar
3. *Belirsiz (indistinct) patern (immatür)*: İnce dalların izlendiği ancak besleyici damar ve periferel anastomoz görülmeyen lezyonlar
4. *Budanmış ağaç paterni (matür)*: Sadece geniş çaplı damarların ve filamentöz akımın olduğu lezyonlar. Besleyici damar olabilir veya olmayabilir.

İkinci olarak Sulzbacher ve ark. nın yaptığı dallanma yoğunluğunu esas alan sınıflandırma kullanıldı (Resim 4):¹⁰²

1. *Yoğun damar ağı*: Ağ benzeri yoğun kapiller dallanmanın izlendiği lezyonlar
2. *Gevşek damar ağı*: Kapiller filizlenme göstermeyen düşük dallanma indeksi ile iyi ayırt edilebilen geniş çaplı damarların ağırlıkta olduğu lezyonlar

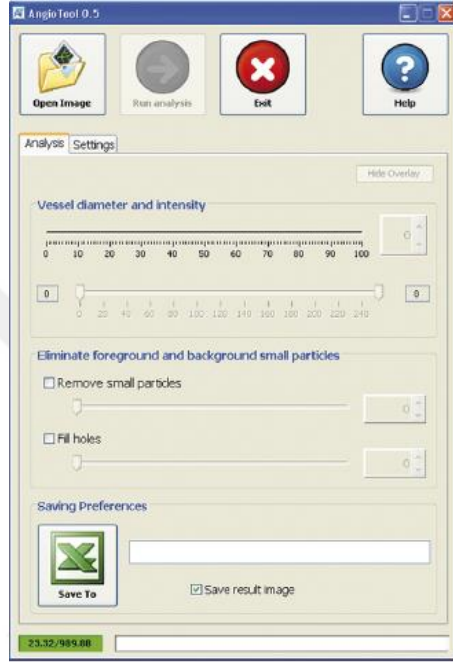
3. *Karma tip damar ağı*: Yaklaşık% 50'si büyük damar çapı-düşük dallanma indeksi, yaklaşık% 50'si yoğun kapiller dallardan oluşan lezyonlar

3.6.2. OKTA Kantitatif Değerlendirilmesi

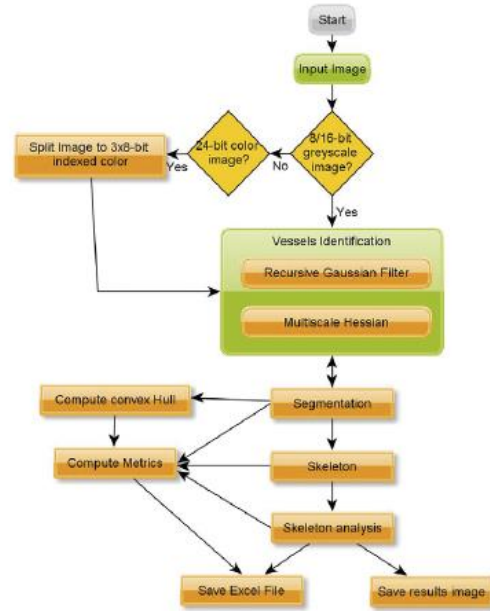
OKTA çekimi ve manuel segmentasyonla optimum görüntü eldesini takiben FIJI yazılımı (ImageJ 2.0.0, imagej.net) kullanılarak, neovasküler lezyon sınırları ayrıştırıldı. Kantitatif analizde, vasküler ağa ait çeşitli morfolojik parametrelerin tespiti ve hesaplanması için yarı otomatize, valide edilmiş bir yazılım (Angiotool 0.5a, <https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/ROB2>) kullanıldı. Bu yazılım, damar çapı ve yoğunluğu gibi kullanıcının tanımladığı parametrelere dayanarak vasküler konfigürasyonu tanımlamaktadır (Resim 5) ve programın yaratıcıları bu parametrelerin optimize edilmesini önermektedir. Bu çalışmada lezyon konfigürasyonunun belirlenmesinde iki farklı yaklaşım kullanıldı:

1. Tüm lezyonlar için aynı eşik parametreler kullanıldı (standart ölçüm).
2. Her lezyon için vasküler yapıyı en iyi oluşturacak parametreler belirlendi (bireyselleştirilmiş ölçüm).

Buna ek olarak, testin tekrar edilebilirliğinin ve güvenilirliğinin incelenmesi açısından kantitatif analiz iki farklı gözlemci tarafından optimize edilmiş parametreler ile tekrarlandı.



Resim 5. Angiotool yazılımı çalışma prensibi



Parametrelerin vasküler yapıyı en iyi gösterecek şekilde optimizasyonu sonrası, Angiotool programı damar ağını segmente ederek ve iskeletleştirerek, vasküler yapıya ait şu morfolojik özellikleri analiz etmektedir:¹²⁷

- *Total lezyon alanı.* KNV'nin kapladığı toplam alan
- *Damar alanı.* KNV alanı içinde OKTA' da akım sinyali gözlenen alan
- *Damar alanı yüzdesi*
- *Bağlantı sayısı ve bağlantı yoğunluğu*
- *Toplam ve ortalama damar uzunluğu*
- *Sonlanma noktası sayısı*

- *Ortalama laküarite.* Lezyon heterojenitesini gösteren bir ölçüt. Yüksek laküarite değerleri lezyonun daha heterojen, boşluklu yapıda olduğunu gösterirken, düşük laküarite değerleri daha homojen lezyon konfigürasyonuna işaret eder.

3.7. İstatiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen veriler veritabanına kaydedilerek IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı ve p düzeyi 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sürekli verilerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygunluk Kolmogrov-Smirnov testi, Histogram ve P-P grafikleri ile değerlendirildi. “Tedaviye iyi yanıt” ve “tedaviye yetersiz yanıt” grupları arasında nümerik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda; normalite sonucuna göre bağımsız örneklem T-testi veya Mann-Whitney U testlerinden biri seçildi; kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise Pearson ki-kare, Fischer’s exact test veya Yate’s düzeltmeli ki-kare testlerinden uygun olan kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, incelenen parametre üzerinde etkisi olabilecek “ortak değişken”lerin varlığı halinde ANCOVA (analysis of covariance) analizi yapıldı.

OKTA temelli kantitatif analizlerin güvenilirliği, tekrar edilebilirliği ve tutarlılığı için sınıf içi korelasyon katsayılarından (Intraclass coefficient) yararlanıldı. Standart ve bireyselleştirilmiş ölçüm parametreleri ile tekrarlanan test sonuçları

arasındaki uyum ve farklı gözlemciler arası uyum sınıf içi korelasyon katsayıları kullanılarak test edildi ve 0,80 ve üzerindeki değerler yüksek güvenilir olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

“Tedaviye iyi yanıt” grubunda (Grup A) 22 göz, “Tedaviye yetersiz yanıt” grubunda (Grup B) 19 göz olmak üzere çalışma kriterlerine uygun olan 41 hastanın 41 gözü çalışmaya dahil edildi.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 41 hastanın 19’u (%46,3) kadın, 22’si (%53,7) erkekti. Yaş ortalaması Grup A’da $71,57 \pm 9,82$ (55-94), Grup B’de $70,72 \pm 7,65$ (59-81) idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,20$, $p=0,367$, sırasıyla). Takip süresi her iki grupta da benzer olup, Grup A’da $46,8 \pm 22,84$ (18-89) ay, Grup B’de $49,9 \pm 19,8$ (20-84) ay idi ($p=0,71$). Olguların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

	Grup A	Grup B	P değeri
Yaş, yıl (ort $\pm$ SD)	$71,57 \pm 9,82$	$70,72 \pm 7,65$	0,200*
Başlangıç yaşı, yıl (ort $\pm$ SD)	$68,73 \pm 9,57$	$67,33 \pm 7,88$	0,120*
Cinsiyet (K/E)	11/11	8/11	0,367†
Takip Süresi, ay (ort $\pm$ SD)	$46,8 \pm 22,84$	$49,9 \pm 19,8$	0,713*

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek

*Mann Whitney U

†Ki-Kare

4.1. Klinik Özellikler

Yapılan toplam enjeksiyon sayısı Grup A'da $9 \pm 3,2$ (2-23) iken; Grup B'de $27,4 \pm 11,1$ (16-46) olup, Grup B'de anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0,001$). Ortalama enjeksiyon sıklığı Grup A'da $5 \pm 1,89$ (4-52) ay, Grup B'de $1,11 \pm 0,18$ (1-1,7) ay idi. Tedavi süresi boyunca Grup A'daki olguların 15'i sadece ranibizumab, 4'ü sadece aflibercept, 3'ü bevacizumab ve ardından ranibizumab tedavileri almıştır. Grup B'deki olguların tamamında yanıt yetersizliği nedeniyle ilaç değişimi yapılmıştır; 7 olguda bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept tedavileri; 12 olguda ranibizumab ve aflibercept tedavileri uygulanmıştır.

Başlangıç EİDGK Grup A'da ortalama $0,48 \pm 0,31$ (1,3-0) logMAR, Grup B'de ortalama $0,36 \pm 0,25$ (1,3-0) logMAR düzeyinde idi. Başlangıç SFK ise Grup A'da ortalama $362,6 \pm 61,1$ (271-458) μm , Grup B'de ortalama $388,7 \pm 114,6$ (240-630) μm idi. Final EİDGK Grup A'da ortalama $0,19 \pm 0,12$ (0,7-0), Grup B'de ortalama $0,64 \pm 0,28$ (1,3-0,3) logMAR düzeyinde; final SFK Grup A'da ortalama $256,6 \pm 30,1$ (203-316) μm , Grup B'de ortalama $341,4 \pm 64,2$ (253-479) μm idi. Görme düzeyi ve santral fovea kalınlığı açısından gruplar arasında tedavi öncesi anlamlı bir fark saptanmaz iken ($p = 0,167$, $p = 0,675$, sırasıyla); tedavi sonunda bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

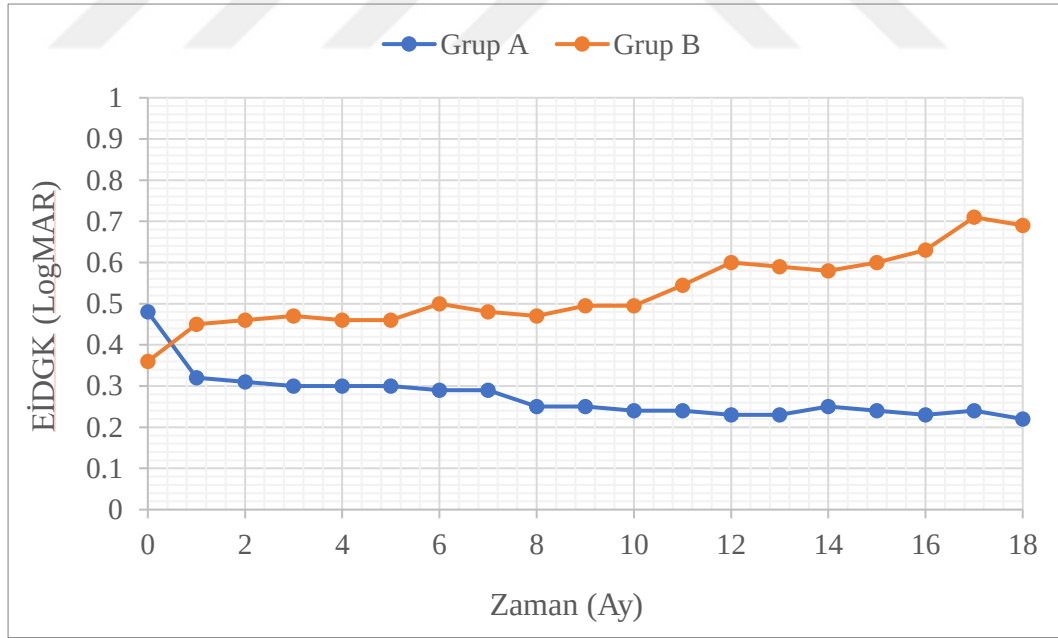
Olguların klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Görme düzeyinin ve santral foveal kalınlığın tedavi ile zaman içinde her iki gruptaki değişimi Grafik 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

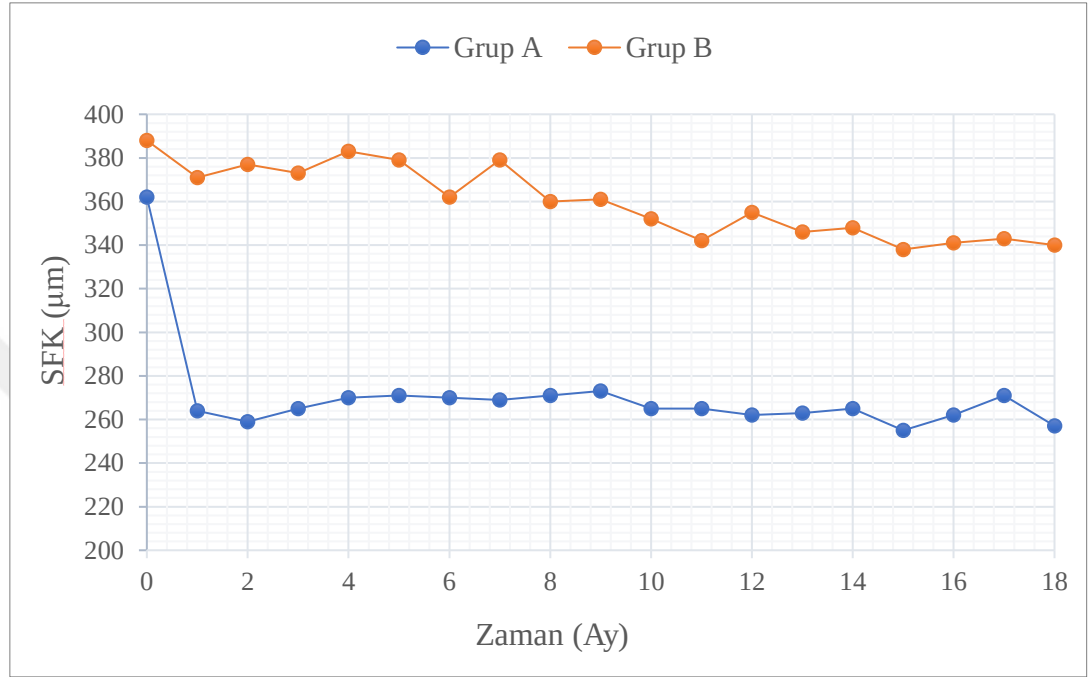
	Grup A	Grup B	P değeri
Enjeksiyon Sayısı (ort ± SD)	9 ± 3,2	27,4 ± 11,1	< 0,001*
Enjeksiyon Sıklığı, ay (ort ± SD)	5 ± 1,89	1,11 ± 0,18	< 0,001*
Başlangıç EİDGK, logMAR (ort ± SD)	0,48 ± 0,31	0,36 ± 0,25	0,167*
Final EİDGK, logMAR (ort ± SD)	0,19 ± 0,12	0,64 ± 0,28	< 0,001*
Başlangıç SFK, µm (ort ± SD)	362,6 ± 61,1	388,7 ± 114,6	0,675*
Final SFK, µm (ort ± SD)	256,6 ± 30,1	341,4 ± 64,2	< 0,001*

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

*Mann Whitney U



Grafik 1. En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin zamana göre değişimi



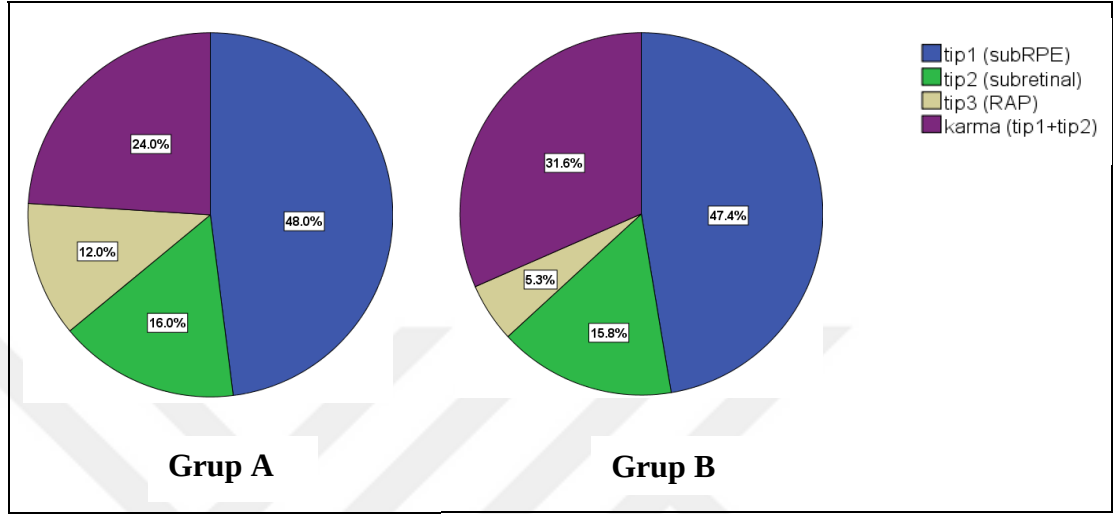
Grafik 2. Santral foveal kalınlığın zamana göre değişimi

4.2. Koroidal Neovasküler Membrana Ait Morfolojik Özellikler

4.2.1. Anjiyografik ve OKT-Temelli İncelemeler

4.2.1.1. Lezyon Tipi

KNVM tipinin gruplar içindeki dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Buna göre her iki grupta da en sık tip 1 membran (sub-RPE) mevcuttu. Bunu takiben sırasıyla karma tip (tip 1+2), tip 2 (subretinal) ve tip 3 (RAP) membran görüldü. Gruplar arasında lezyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,895$, ki kare testi).



Grafik 3. Koroidal neovasküler membran tipinin gruplar içindeki dağılımı

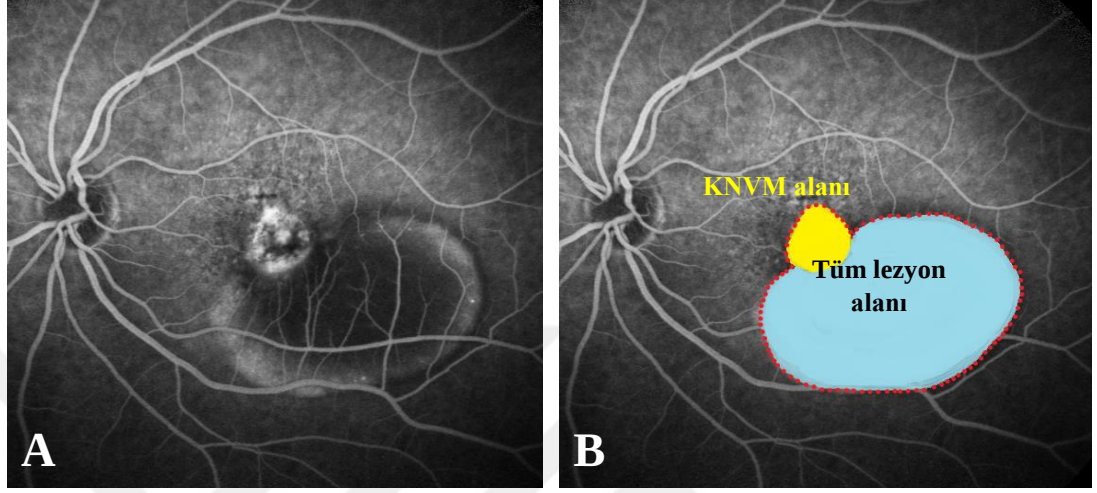
4.2.1.2. Başlangıç Lezyon Boyutu

Ortalama KNVM alanı, Grup A’da $2,15 \pm 1,7 \text{ mm}^2$ iken, grup B’de $5,80 \pm 5,1 \text{ mm}^2$ idi ($p=0,037$). Benzer şekilde tüm lezyon alanı da Grup B’de Grup A’ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geniş bulundu ($12,26 \pm 11,8 \text{ mm}^2 / 3,97 \pm 3,8 \text{ mm}^2$, $p=0,016$) (Tablo 4). Lezyon boyutunun FFA üzerinden hesaplanması ile ilişkili olgu örneği Resim 6’da gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavi öncesi lezyon boyutu

	Grup A	Grup B	P değeri
KNVM Alanı, mm^2 (ort $\pm$ SD)	$2,15 \pm 1,7$	$5,80 \pm 5,1$	0,037*
Total Lezyon Alanı, mm^2 (ort $\pm$ SD)	$3,97 \pm 3,75$	$12,26 \pm 11,81$	0,016*

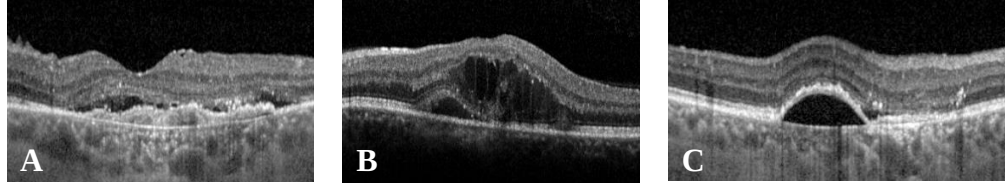
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *Mann Whitney U



Resim 6. A: Klasik (Tip 2) membran ve eşlik eden pigment epitel dekolmanının izlendiği FFA görüntüsü **B:** İzole KNVM alanı (sarı boyalı alan) ve tüm lezyon alanının (kırmızı çizgi ile çevrili alan) hesaplanması

4.2.1.3. Başlangıçta OKT’ de subretinal sıvı, intraretinal sıvı ve pigment epitel dekolmanı varlığı

Tedavi öncesi OKT kesitleri, başlangıçta SRS, İRS, PED veya seröz PED varlığı açısından incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,28$, $p=0,52$, $p=0,27$, $p=0,40$, Tablo 5). OKT bulgularına ait olgu örnekleri Resim 7’ de gösterilmiştir.



Resim 7. Tedavi öncesi OKT bulgularına ait olgu örnekleri. **A:** fibrovasküler pigment epitel dekolmanı ve subretinal sıvı **B:** intraretinal sıvı **C:** seröz pigment epitel dekolmanı

Tablo 5. Tedavi öncesi OKT bulguları

	Grup A (% , grup)	Grup B (% , grup)	P değeri
Subretinal Sıvı			
Var	20 (90,9)	19 (100)	0,515*
Yok	2 (9,1)	0 (0)	
İntraretinal Sıvı			
Var	6 (27,3)	6 (31,6)	0,282*
Yok	16 (72,7)	13 (68,4)	
PED			
Var	17 (77,3)	17 (89,5)	0,271*
Yok	5 (22,7)	2 (10,5)	
Seröz PED			
Var	4 (18,2)	5 (26,3)	0,40*
Yok	18 (81,8)	14 (73,7)	

PED: pigment epitel dekolmanı

*Ki kare testi

4.2.1.4. Vitreomaküler Arayüz Durumu

Vitreomaküler arayüz durumu incelenirken, 41 gözden arka hyaloidin tam yapışık ya da tam dekole olduğu OKT ile ayırt edilemeyen ve USG kaydı olmayan 4 olgu (%9.76) değerlendirmeye alınmadı.

Grup A’da başlangıçta 20 olgunun 11’inde (%55) arka hyaloidin tam ayrılmış olduğu, 9’unda (%45) ise vitreomaküler adhezyon olduğu izlendi. Grup B’de ise 17 olgunun 3’ünde (%17.6) arka hyaloidin tam ayrılmış olduğu, 12’sinde vitreomaküler adhezyon (%70.6), 1’inde (%5.9) vitreomaküler traksiyon, 1’inde (%5.9) epiretinal membran olduğu görüldü. Takipte Grup A’da olguların %44.4’ünde, Grup B’de %42.9’unda arka hyaloidin ayrılması ile birlikte, son kontrolde Grup A’da 20 olgunun 15’inde (%75), Grup B’de 17 olgunun 9’unda (%52.9) tam AVD izlendi. Başlangıçta tam AVD oranı Grup A’da belirgin olarak fazla iken ($p=0,02$), takipte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$, Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonunda vitreomaküler arayüz durumu

	Grup A	Grup B	P değeri
Başlangıç			
AVD olan (% , grup)	11 (55)	3 (17,6)	0,020*
AVD olmayan (% , grup)	9 (45)	14 (82,4)	
Final			
AVD olan (% , grup)	15 (75)	9 (52,9)	0,161*
AVD olmayan (% , grup)	5 (25)	8 (47,1)	

*Ki kare

4.2.1.5. Subfoveal Koroid Kalınlığı

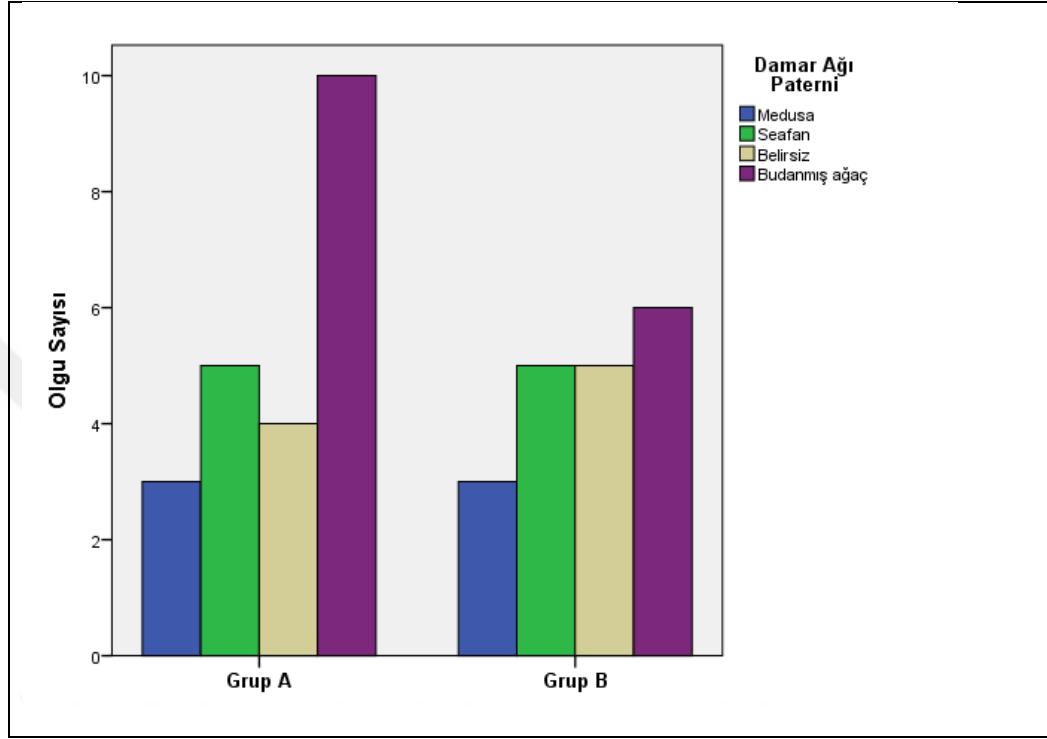
Subfoveal koroid kalınlığı Grup A’da ortalama $209.8 \pm 73.2 \mu\text{m}$, Grup B’de ortalama $195.6 \pm 55.3 \mu\text{m}$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,917$, Mann Whitney U testi). İkinci aşamada koroid kalınlığı üzerinde etkisi olabilecek yaş ve enjeksiyon sayısı değişkenleri “ortak değişken” alınarak ANCOVA (analysis of covariance) analizi yapıldı. Ortak değişkenlerin etkisi kontrol altına alındığında da gruplar arasında subfoveal koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi (sırasıyla $p= 0,86$, $p= 0,75$).

4.2.2. OKTA-Temelli İncelemeler

4.2.2.1. Kalitatif Analiz

Lezyon matüritesine göre yapılan sınıflandırmaya göre:

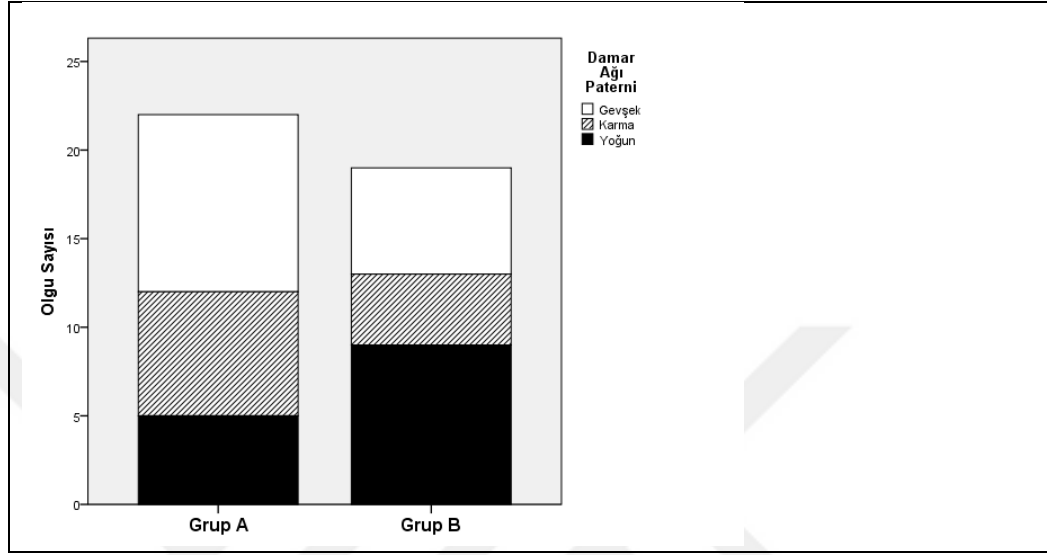
Grup A’da 22 gözün 12’sinde (%54,5) immatür KNV tipleri izlenirken (3 medusa; 5 seafan; 4 belirsiz patern); matür KNV tipi olarak kabul edilen “budanmış ağaç” paterni 10 gözde (%45,5) görüldü. Grup B’de ise 19 gözün 13’ünde (%68,4) immatür tip lezyon (3 medusa; 5 seafan; 5 belirsiz patern); buna karşın, 6’sında (%31,6) matür tip lezyon saptandı (Grafik 4). İmmatür KNV tipleri Grup B’de daha sıklıkla izlenmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,56$).



Grafik 4. Lezyon matüritesine göre damar ağı paterninin gruplar arasındaki dağılımı

Dallanma oranına göre yapılan sınıflandırmaya göre:

Grup A’da 22 gözün 5’inde (%22,7) yoğun tip; 10’unda (%45,5) gevşek tip; 7’sinde (%31,8) karma tip damar ağı mevcuttu. Grup B’de ise 19 gözün 9’unda (%47,4) yoğun tip; 6’sında (%31,6) gevşek tip; 4’ünde (%21,1) karma tip damar ağı mevcuttu (Grafik 5). Bu sonuçlara göre, Grup A’da daha sıklıkla gevşek tipte damar ağı yapısı izlenirken, Grup B’de daha çok yoğun damar ağı tipinde lezyonlar mevcuttu; ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,25$).



Grafik 5. Dallanma oranına göre damar ağı paterninin gruplar arasındaki dağılımı

4.2.2.2. Kantitatif Analiz

4.2.2.2.1. Kantitatif analiz yönteminin güvenilirliği ve tutarlılığı

Kantitatif analiz her lezyon için hem standardize edilmiş ölçüm parametreleri, hem de bireyselleştirilmiş ölçüm parametreleri ile tekrarlandı. İki farklı yaklaşım ile elde edilen ölçümlerde sınıf içi korelasyon katsayıları tüm parametreler için $> 0,80$ idi (Tablo 6). Benzer şekilde iki farklı gözlemci tarafından yapılan ölçümlerde sınıf içi korelasyon katsayıları tüm parametreler için $> 0,80$ olup, test yüksek güvenilirlik ve tekrar edilebilirliğe sahipti (Tablo 7). Bu nedenle, bu çalışmada sadece bireyselleştirilmiş kantitatif analiz sonuçlarına yer verilmiştir.

Tablo 7. Standardize edilmiş ölçüm parametreleri ve bireyselleştirilmiş ölçüm parametreleri ile tekrarlanan test sonuçları arasındaki uyum

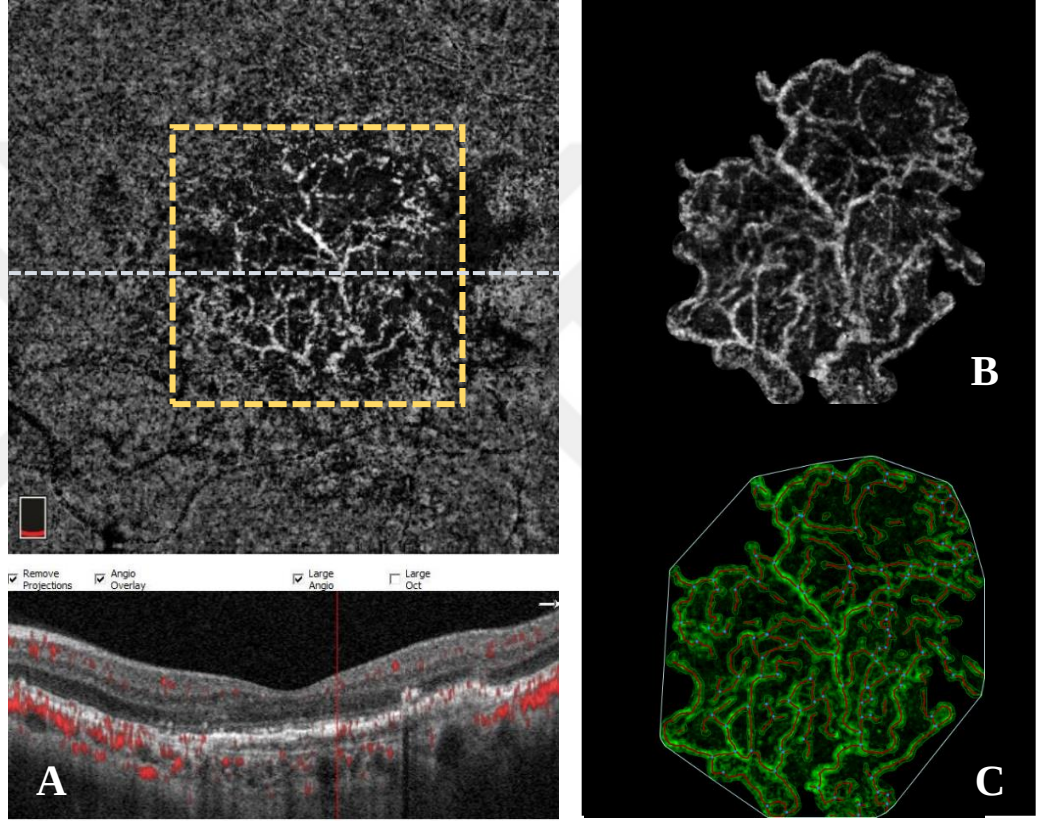
	Sınıf içi korelasyon katsayısı	%95 Güven Aralığı	P değeri
Lezyon Alanı	0,959	0,921 – 0,979	< 0.001
Damar Alanı	0,905	0,827 – 0,948	< 0.001
Damar Alanı Yüzdesi	0,879	0,815 – 0,905	< 0.001
Bağlantı Sayısı	0,901	0,821 - 0,946	< 0.001
Bağlantı Yoğunluğu	0,906	0,826 – 0,950	< 0.001
Toplam Damar Uzunluğu	0,950	0,907 - 0,973	< 0.001
Ortalama Damar Uzunluğu	0,925	0,858 – 0,960	< 0.001
Sonlanma Noktası Sayısı	0,960	0,926 – 0,979	< 0.001
Ortalama Lakünerite	0,892	0,850 – 0,913	< 0.001

Tablo 8. Bağımsız gözlemciler tarafından tekrarlanan test sonuçları arasındaki uyum

	Sınıf içi korelasyon katsayısı	%95 Güven Aralığı	P değeri
Lezyon Alanı	0,947	0,934 – 0,958	< 0.001
Damar Alanı	0,935	0,876 – 0,966	< 0.001
Damar Alanı Yüzdesi	0,840	0,805 – 0,909	< 0.001
Bağlantı Sayısı	0,888	0,806 - 0,940	< 0.001
Bağlantı Yoğunluğu	0,850	0,826 – 0,919	< 0.001
Toplam Damar Uzunluğu	0,956	0,916 - 0,977	< 0.001
Ortalama Damar Uzunluğu	0,884	0,775 – 0,940	< 0.001
Sonlanma Noktası Sayısı	0,911	0,807 – 0,956	< 0.001
Ortalama Lakünerite	0,877	0,814 – 0,926	< 0.001

4.2.2.2.2. Kantitatif analiz sonuçları

Kantitatif analiz basamakları bir olgu örneği ile Resim 8’te gösterilmiştir.



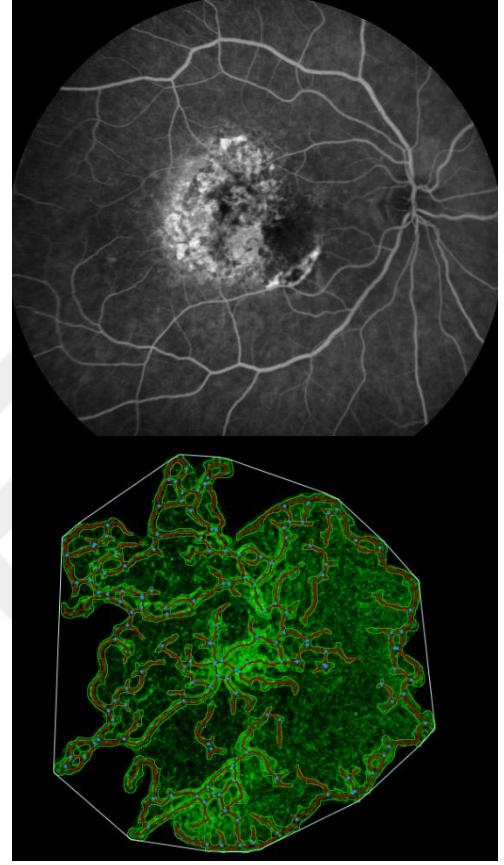
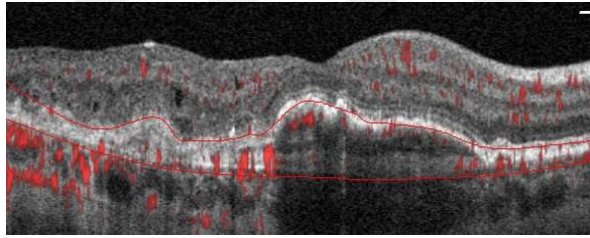
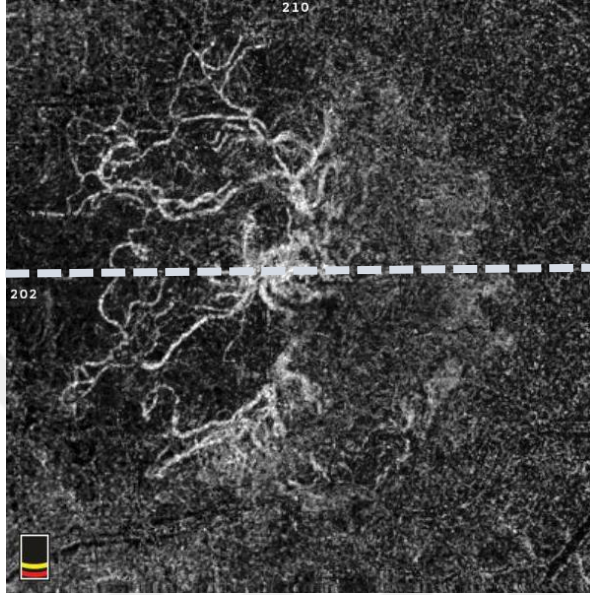
Resim 8. Kantitatif Analiz Basamakları: **A.** Manuel segmentasyon ile uygun optik koherens tomografi anjiografi kesitinin elde edilmesi (Beyaz kesikli çizgi ile B-tarama görüntüsünün oluşturulduğu kesit işaretlenmiştir) **B.** Koroidal neovasküler membranın arka plandan ayrıştırılması **C.** Angiotool programı ile vasküler yapının rekonstrüksiyonu: Vasküler ağ yapısı yeşil çizgi ile, damarlar kırmızı çizgi ile, damar bağlantıları mavi noktalar ile işaretlenmiştir.

Kantitatif analiz sonuçları Tablo 9’da topluca verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında; Grup B’de Grup A’ya kıyasla ortalama lezyon alanı yaklaşık 1,7 kat; ortalama damar alanı yaklaşık 2,3 kat daha geniş bulundu ($p= 0,04$, $p= 0,02$, sırayla). Boyuta paralel olarak bağlantı sayısı da Grup B’de daha fazla olmakla birlikte, bağlantı yoğunluğu, yani birim alana düşen bağlantı sayısı, açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer olarak toplam damar uzunluğu Grup B’de Grup A’ya kıyasla daha fazlaydı ($p=0,002$). Ortalama lakünerite, Grup A’da Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0,007$). Resim 9 ve 10’da farklı lakünerite değerlerine sahip iki olgu örneği gösterilmiştir.

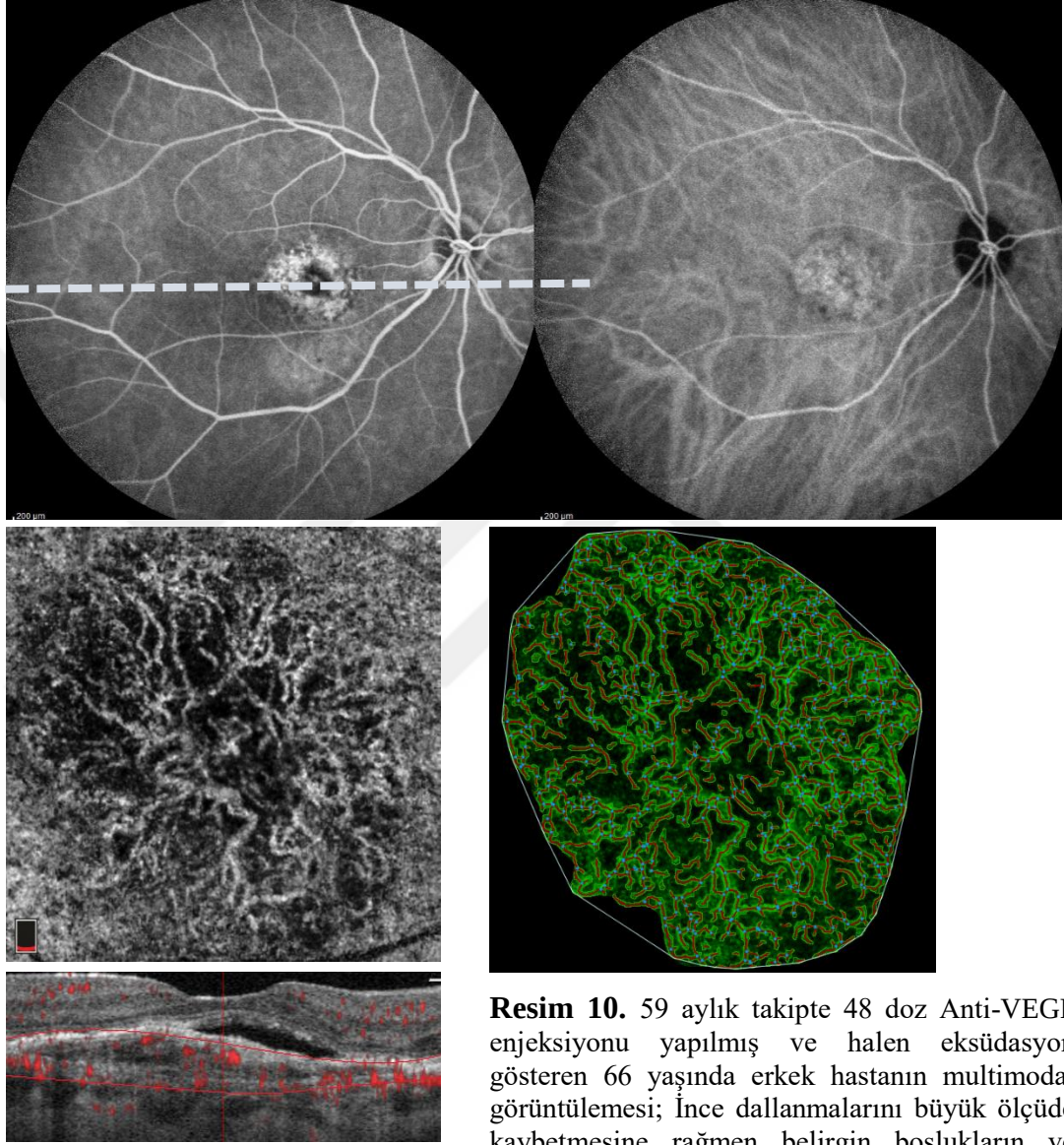
Tablo 9. Kantitatif Analiz Sonuçları

	Grup A (ort $\pm$ SD)	Grup B (ort $\pm$ SD)	P değeri
Lezyon Alanı, mm ²	3.88 $\pm$ 3.67	6.63 $\pm$ 4.53	0.041*
Damar Alanı, mm ²	1.21 $\pm$ 1.26	2.82 $\pm$ 1.81	0.02*
Damar Alanı Yüzdesi (%)	33.5 $\pm$ 10.4	43.8 $\pm$ 10.3	0.08*
Bağlantı Sayısı	109.9 $\pm$ 94.9	267 .5 $\pm$ 204.9	0.02*
Bağlantı Yoğunluğu	39.5 $\pm$ 25	48.1 $\pm$ 30.7	0.462*
Toplam Damar Uzunluğu, mm	22.8 $\pm$ 18.6	50.6 $\pm$ 29.8	0.002*
Ortalama Damar Uzunluğu, mm	10.3 $\pm$ 18.7	16.8 $\pm$ 21.6	0.126*
Sonlanma Noktası Sayısı	55.7 $\pm$ 44.8	91.5 $\pm$ 63.3	0.089*
Ortalama Lakünerite	0.39 $\pm$ 0.34	0.19 $\pm$ 0.08	0.007*

*Mann Whitney U



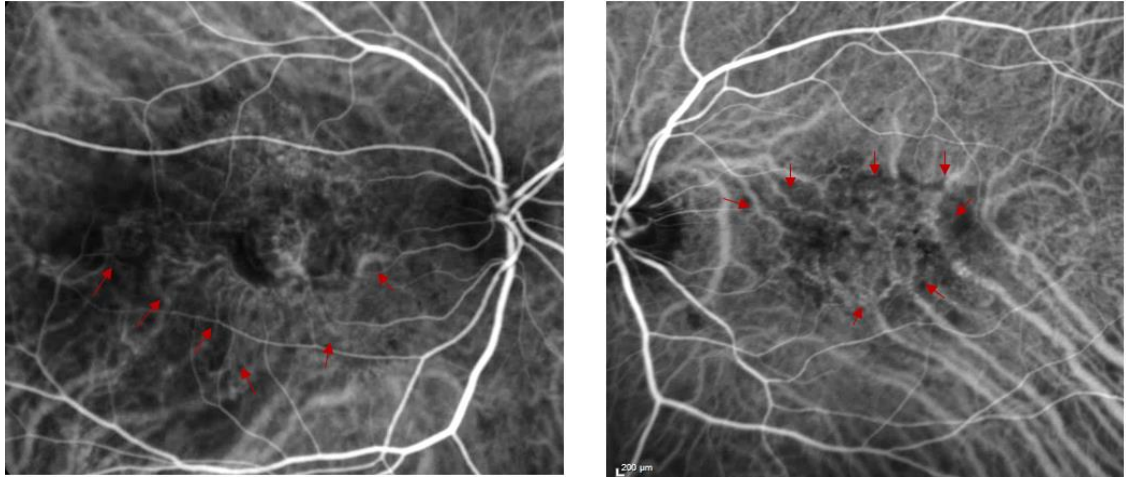
Resim 9. 36 aylık takip süresince 8 doz ranibizumab enjeksiyonu ile tedaviye iyi yanıt veren 68 yaşında kadın hastanın multimodal görüntülemesi; KNV lezyonunun yüksek laküariteye sahip oldukça heterojen bir yapıda olduğu, lezyonun büyük kısmında vasküler yapıların regrese olduğu ve boşlukların geliştiği izleniyor. Lezyon ince dallarını neredeyse tamamen kaybetmiş, periferde loop yapan kalın damarların varlığı görülüyor.



Resim 10. 59 aylık takipte 48 doz Anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış ve halen eksüdasyon gösteren 66 yaşında erkek hastanın multimodal görüntülemesi; İnce dallanmalarını büyük ölçüde kaybetmesine rağmen belirgin boşlukların ve regrese alanların olmadığı, düşük lakünerite ile ilişkili bir KNV örneği izleniyor.

4.2.3. Koroidal besleyici damar incelemeleri

KNV lezyonlarının çevre koroid ile şüpheli bağlantı alanlarını ve olası besleyici damarları tespit etmek üzeri İSYA çekimlerinin erken dönemi incelendi. Grup A'da 5 (%22,7), Grup B'de 6 (%31,6) olmak üzere toplam 11 olguda belirgin bağlantı izlenmedi. Grup A'da çevre koroid ile bağlantı gösterdiği düşünülen 11 olgunun 8'inde (%72,7) tek bir besleyici damar görünümü izlenirken; 3 olguda (27,3) multipl bağlantı noktaları dikkat çekti. Grup B'de ise çevre koroid ile bağlantı gösterdiği düşünülen 13 olgunun 7'sinde (%53,8) tek bir besleyici damar görünümü mevcut iken; 6 olguda (%46,2) multipl anastomoz alanları görüldü (Resim 11). Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,64$).



Resim 11. Çevre koroid ile multipl bağlantılar kuran lezyon örnekleri. Şüpheli anastomoz alanları kırmızı oklar ile gösteriliyor.

5. TARTIŞMA

Neovasküler tip YBMD’de antianjiojenik ilaçların kullanıma girmesi ve multimodal görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, takip ve tedavi sürecinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Lazer ablasyon, radyoterapi ve neovasküler dokunun cerrahi ekstraksiyonunu içeren modaliteler bugün büyük ölçüde yerini farmakoterapiye bırakmış ve görsel prognoz neredeyse körlük düzeyinden, birkaç sıra görme kazanımına değişim göstermiştir.⁴⁰ Ancak tüm bu gelişmelere rağmen, tüm hastalar tedaviden aynı şekilde fayda sağlamamaktadır. Yaklaşık %10’luk bir hasta grubunda düzenli tedaviye rağmen persistan veya rekürren eksudasyonun izlendiği ve görme kaybının devam ettiği bildirilmiştir.^{5, 6, 8} MARINA ve ANCHOR çalışmalarında, aylık tedavi ile 2 yıllık izlem sonunda %30 dan fazla olguda başlangıca göre 15 ve üzerinde harf kazanımı sağlanırken, hastaların yaklaşık %10’unda 15 ve üzerinde harf kaybı ile tedaviye direnç gösterilmiştir.^{7, 8} HARBOR çalışmasında da benzer olarak aylık tedavi kolunda %5,8, PRN tedavi kolunda %9,1’lik hasta grubunda 15 ve üzerinde harf kaybı bildirilmiştir.⁹ CATT ise, 2 yıl boyunca aylık anti-VEGF tedaviye rağmen, intravitreal ranibizumab alan hastaların %51.5; intravitreal bevacizumab alan hastaların ise %67.4’ünde OKT’de persistan sıvı izlendiğini ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde 1 yıl boyunca düzenli 2 mg aflibercept tedavisi alan (4 veya 8 haftada bir) olguların % 19,7 ila %36,6’sında anjiyografi veya OKT’de aktif eksudasyon varlığı bildirilmiştir.⁴⁵

Tedavi yanıtındaki bu varyasyonlara neyin yol açtığı halen bilinmemektedir. Birçok çalışmada tedavi yanıtında farklılığa yol açabileceği düşünülen demografik ve

epidemiyolojik faktörler, klinik özellikler, lezyon süresi ve karakteristikleri, genetik altyapı gibi faktörler incelenmiştir.^{10, 11, 66} Başlangıçta daha küçük yaş, daha iyi görme keskinliği, daha küçük lezyon boyutu gibi faktörler birçok çalışmada tutarlı olarak daha iyi prognoz ile ilişkilendirilirken;^{73-76, 83} lezyon tipi ve OKT temelli morfolojik belirteçler çoğunlukla tartışmalı sonuçlar vermiştir.^{84, 96} Yeni bir görüntüleme teknolojisi olan OKTA ise neovasküler morfolojinin prognoz üzerine etkisinin daha iyi incelenmesi açısından umut vadetmektedir; ancak, bu konuda yapılmış çalışmalar henüz çok sınırlıdır.¹²⁵

Bu çalışmada anti-VEGF ajanlar ile tedavi edilmekte olan neovasküler YBMD’li gözlerde, başlangıç klinik ve morfolojik özellikleri inceleyerek, başlangıçtan itibaren tedavi yanıtında varyasyonlara yol açabilecek farklılıkları tespit etmenin yanı sıra; OKTA ile neovasküler kompleks yapılarını kesitsel olarak inceleyerek, tedavi yanıtı varyasyon gösteren olgularda görülen yapısal farklılıkları aydınlatmayı amaçladık. Tedavi yanıtının belirlenmesinde hem fonksiyonel hem morfolojik parametrelerin birlikte kullanılması önerilse de,⁶ yapılan çalışmalarda çoğunlukla görme keskinliği veya harf kazanımı, veya enjeksiyon sıklığı tek başına tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılmıştır.^{73, 74, 96, 125} Bu nedenle bu çalışmada, tedavi yanıtının belirlenmesinde hem görsel ve anatomik sonuçlar hem de enjeksiyon sıklığının dikkate alındığı kapsamlı bir protokol oluşturarak, daha objektif bir grupta yapabilmeyi hedefledik. Gruplar belirlenirken “taşiflaksi” ve “gecikmiş cevap” olgularını dışlamak adına sadece tedavi cevabı başlangıçtan takip sonuna kadar yetersiz olan ve ilaç değişimine yanıt vermeyen olgular dahil edildi ve anjiyografik görüntüleri altta yatan

polipoidal koroidal vaskülopati veya santral seröz koryoretinopati gibi nedenlerin varlığını düşündüren olgular dışlandı.

Sonuçları değerlendirdiğimizde, “tedaviye iyi yanıt veren” ve “tedavi yanıtı yetersiz olan” olgular arasında yaş, cinsiyet gibi temel hasta karakterleri ve takip süresi açısından fark izlenmedi. Başlangıç görme keskinliği “tedavi yanıtı yetersiz olan” olgularda daha düşük olmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark yoktu. Gruplar arasındaki en önemli farklardan biri lezyon boyutu idi. Lezyon boyutu, literatürde, maküler fotokoagülasyon çalışmalarından,^{28, 128} PDT çalışmalarına,^{129 42} ve daha güncel anti-VEGF çalışmalara^{8, 52, 73} kadar birçok geniş seride tutarlı olarak tedavi cevabı ile negatif ilişki gösteren en önemli prognostik faktörlerden biri olarak yer almıştır. Bu çalışmaların çoğunda, lezyon boyutunun, görsel prognoz için lezyon kompozisyonundan daha önemli bir gösterge olduğu vurgulanmıştır.^{128, 129} Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak anti-VEGF tedaviye yanıtı yetersiz olan olguların hem tedavi başlangıcında ve hem de son kontrolde lezyon alanı, tedaviye iyi yanıt veren olgulara göre (1,7 - 2,7 kat) daha geniş bulundu. Lezyon boyutunun görsel sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin olarak, daha geniş lezyonların daha uzun bir hastalık süresini yansıtabileceği ve bunun da anti-VEGF tedavi ile optimal sonuçların alınmasını sınırlayabileceği öne sürülmüştür.¹⁰ Yapılan doğal seyir çalışmalarında koroidal neovaskülarizasyonun günlük büyüme hızının, lezyonun en küçük olduğu başlangıç döneminde ortalama 26 µm olduğu, lezyon genişledikçe ve hastalık süresi uzadıkça bu hızın azaldığı ve nihayetinde platoya ulaştığı gösterilmiştir.^{130, 131} Buna göre; de novo lezyonların hızlı büyüme göstererek,

ortalama 14 ayda potansiyel büyüklüğünün yarısına ulaşabildiği tespit edilmiştir.¹³⁰ Yazarlar ayrıca, başlangıç lezyon büyüklüğünden yola çıkarak yaptıkları hesaplamalarda klinik çalışmalara en erken dönemde alınan hastaların bile, ortalama 7.7 aydır neovasküler YBMD'si olduğunu vurgulamıştır. Buna paralel olarak, major neovasküler YBMD klinik çalışmalarının kapsamlı bir derlemesinde, yeni tanı konmuş pek çok hastada KNV gelişiminin başvurudan 6 - 12 ay önce başlamış olabileceği savunulmuş; erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamıştır.¹³² Bu durumu destekleyen bir başka bulgu da, bir gözü neovasküler YBMD nedeniyle takip edilen hastaların, ikinci gözlerinde erken tanı ile daha olumlu görsel sonuçlar bildirilmesidir.¹³³ İngiltere'den yayınlanan geniş bir seride, neovasküler YBMD nedeniyle tek göze PRN ranibizumab tedavisi alan 11.135 hastanın diğer gözlerinde yıllık %14 oranında KNV gelişimi bildirilmiş ve ilk ve ikinci gözlerin tedavi cevapları karşılaştırılmıştır.¹³³ Buna göre ikinci tutulan gözlerin, ilk tutulan gözlere kıyasla hem başlangıçta, hem de 3 yıllık takip boyunca daha iyi görme keskinliğine sahip olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bu çalışmada erken tanının daha iyi görsel sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da, hastalığın kontrolü için gereken enjeksiyon sayısı her iki göz için de benzer bulunmuştur.

Geniş lezyonların kötü prognoz ile ilişkisi iki şekilde açıklanabilir. İlki lezyonun büyümesiyle daha fazla neovasküler doku içermesi, dolayısıyla daha yaygın sızıntı yapması nedeniyle anti-VEGF tedavilerin lezyonun tamamının kontrolünde yetersiz kalmasıdır.¹³⁴ Bu lezyonların tedaviye cevabının düşük olmasının bir diğer nedeni de; lezyon merkezden perifere genişlerken, merkezde ana gövdenin perisitlerle

kaplanarak daha matür bir form kazanması ve VEGF'ten bağımsız bir hale gelmesi olabilir.¹³⁵ Hastalığın ilerlemesi ile birlikte yeni gelişen damarların da matürasyon süreci başlar ve perisitler bir kılıf oluşturmak ve VEGF gibi hücre sağkalım faktörlerini desteklemek üzere endotel hücrelerinin etrafında toplanır.¹³⁶ Yeni gelişen damarlar VEGF bağımlı olup anti-VEGF tedaviye duyarlıdır; ancak perisitlerle kaplandıktan sonra VEGF inhibisyonuna duyarsız hale gelirler.^{135, 136} Bu anlamda, matürite sürecini tersine çevirerek tedaviye dirençli olgularda başarıyı artırabileceği düşünülen antiperisit tedavi ile Faz I ve Faz II çalışmalarda umut vadeden sonuçlar alınmıştır.^{63, 64, 135} Ancak, Faz III çalışmalarda, bu tedavinin anti-VEGF monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.⁶⁵ Bu açıdan, lezyon boyutu, matürasyonu ve bu etmenlerin tedavi cevabı üzerine etkisini aydınlatmak üzere ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lezyon boyutu açısından gruplar arasında belirgin fark izlenmesine karşın, lezyon tipi dağılımı her iki grupta da benzerdi. OKT' de başlangıçta subretinal sıvı, intraretinal sıvı, pigment epitel dekolmanı varlığı ve koroid kalınlığı açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. OKT ile incelenen morfolojik özelliklerden, yetersiz yanıt ile anlamlı derecede korele olan tek parametre, vitreomaküler adezyon varlığı idi. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisini dışlamak üzere, bir gözünde neovasküler YBMD ve diğer gözünde kuru tip YBMD bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda, neovasküler YBMD'de vitreomaküler yapışıklıkların daha sık olduğu gösterilmiştir.¹³⁷ Ayrıca, arka vitre dekolmanı olan olgularda, hastalığın daha benign seyrettiğine ve daha az tedavi ihtiyacı olduğuna dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır.^{109, 111} Bizim çalışmamızda başlangıçta arka vitre dekolmanı

olan olgular tedaviye iyi cevap veren grupta belirgin olarak daha fazla olmakla birlikte (%55'e karşın %17,6; $p= 0,02$); son kontrolde iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı (%75'e karşın %52,9; $p= 0,16$).

KNV lezyonlarının OKT anjiyografik özelliklerinin incelenmesinde, öncelikle literatürde sıklıkla tanımlanan medusa, seafan, belirsiz pattern, budanmış ağaç paterni gibi lezyon şekillerinin olgularımızdaki dağılımına baktık.^{37, 120} Tedaviye iyi cevap veren ve seyrek eksüdasyon gösteren gözlerin yaklaşık yarısında medusa (%13,6) / seafan (%22,7) / belirsiz pattern (%18,2) mevcut iken; yarısında budanmış ağaç paterni (%45,5) ön plandaydı. Buna karşın, tedaviye yetersiz yanıt veren gruptaki gözlerin üçte ikisinde medusa (%15,8) / seafan (%26,3) / belirsiz patern (%26,3); sadece üçte birinde budanmış ağaç paterni izlendi. Coscas ve ark., geleneksel multimodal görüntüleme yöntemleri ile OKTA'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında, uzun, filamentöz, lineer damarların aksine, "seafan" gibi iyi-tanımlı şekillerin; az sayıda kalın matür damarların aksine, ince immatür kapillerlerin ve anastomozların olmasının; budanmış ağaç görünümünün aksine, perferik arkların varlığının, sızıntı yapan aktif lezyonlarla ve tedavi gereksinimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.³⁷ Bizim çalışmamızda da bu özelliklerle uyumlu medusa, seafan ve belirsiz patern, sık ve persistan eksüdasyon gösteren "yetersiz cevap" grubunda daha sık izlenmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,56$).

Miere ve ark. ise medusa, seafan ve belirsiz (indistinct) lezyon paternlerini immatür vasküler yapı olarak tanımlamış ve bu tip lezyonların tedavi ile budanmış ağaç paterni olarak isimlendirilen uzun, filamentöz ve kalın damarlar ile karakterize matür

forma evrildiğini bildirmişlerdir.¹²⁰ Yazarlar, immatür formlarda anti-VEGF tedavi ile lezyon boyutunda kayda değer bir küçülme izlerken, matür forma dönüşen lezyonların boyutunda sadece minimal değişiklik gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada, her ne kadar lezyon boyutunda azalma olsa da, immatür lezyonların tamamında son kontrolde eksüdasyon bildirilmiştir. Buna karşın, matürleşen olguların sadece üçte birinde eksüdasyon izlenmesi özellikle dikkat çekmektedir. Bu durum, lezyon boyutunda değişiklik olmasa bile, tedavi ile bu lezyonların daha stabil hale geldiğinin ve daha az sızıntı yaptığının göstergesi olabilir. Çalışmamızda OKTA incelemelerinin kesitsel nitelikte olması nedeniyle tam bir karşılaştırma mümkün olmasa da, matür formun daha sıklıkla “iyi yanıt” grubunda gözlenmesi, bu olgularda tedavi ile yeterli stabilizasyon sağlandığını gösteriyor olabilir.

Kalitatif OKTA incelemeleri sırasında, KNV lezyonlarının bir çoğunun hem ince immatür hem de kalın matür damarları bir arada bulunduran heterojen görünüme sahip lezyonlar olduğunu gözlemledik. Özellikle kronik tedavi alan lezyonlarda neovasküler damarların yer yer regrese olup, yer yer aktif alanlar barındırabileceği izlenimiyle medusa, seafan gibi paternlerin yanıltıcı olabileceği ve bu ara formları uygun şekilde içermeyebileceğini düşünerek farklı bir sınıflandırma ile daha incelemeye karar verdik. Dallanma yoğunluğuna göre yapılan güncel bir sınıflandırmayı baz alarak yaptığımız incelemede;¹⁰² “iyi cevap” grubunda en sık gevşek tip damar ağı (%45,5), takiben karma (%31,8) ve yoğun tip damar ağı (%22,7) izledik. Buna karşın, “yetersiz cevap” grubunda en sık yoğun damar ağı (% 47,4), takiben gevşek (%31,6) ve karma tip damar ağı (%21.1) mevcuttu. Bu sonuçlara göre,

iyi cevaplı olgularda daha sıklıkla gevşek tipte damar ağı yapısı izlenirken, yetersiz cevaplı olgularda daha çok yoğun damar ağı tipinde lezyonlar mevcuttu ve bu sonuçlar ilk analiz ile paralellik gösteriyordu; ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,25$). Bu analizde her iki grupta da %20 ila 30 arasında bir oranda heterojen özellikte karma tip lezyonun görülmesi dikkat çekiciydi. Sulzbacher ve ark. hastalık aktivitesinin, lezyonun kenarındaki fokal vasküler filizlenme miktarının belirlenmesiyle değerlendirilebileceğini öne sürmüştür.¹⁰² Bu açıdan lezyonun ne kadarının yoğun damar paterninde olduğunun tespiti yarar sağlayabilir. Bununla birlikte, mevcut teknolojinin, yeni filizlenen segmentlerdeki düşük kan akımı nedeniyle bu alanları kapsamlı bir şekilde gösterebileceği şüphelidir.

Her iki kalitatif analizde de “iyi yanıt” ve “yetersiz yanıt” gruplarında farklı damar yapıları tutarlı şekilde öne çıkmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı. Bu nedenle, çalışmamızı hem heterojen lezyonların özelliklerini daha iyi ortaya koyabilmek hem de subjektif analizler ile saptanmamış olabilecek küçük farkları tespit etmek adına nicel, ve daha objektif bir analiz ile sürdürdük. Bu analizde kullandığımız Angiotool yazılımı, damar yoğunluğu, dallanma paterni ve vasküler yapının homojenliği hakkında kantitatif bilgi sağlayan çeşitli morfolojik parametrelerin yarı otomatik analizini sunmaktadır.¹²⁷ Bu analiz sonucu lezyon ve damar alanı, damar uzunluğu, bağlantı ve sonlanma noktası sayısı gibi verilerin yanı sıra, bağlantı yoğunluğu ve laküarite gibi iki önemli parametre hakkında veri elde edilir. Özetle, birim alana düşen bağlantı sayısı olarak hesaplanan bağlantı yoğunluğu (junction density), neovasküler kompleksin filizlenme aktivitesinin bir ölçüsü olarak

yorumlanabilir. Laküarite ise, boşluklu yapı anlamına gelir ve damar düzensizliğinin bir ölçüsünü temsil eder. Yüksek laküarite değerleri heterojen lezyonlarla ilişkiliyken; düşük değerler daha homojen bir vasküler yapıyı yansıtır.

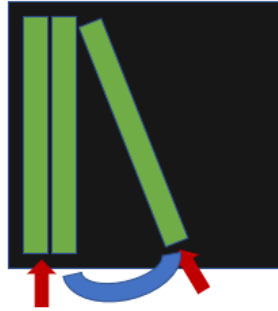
OKTA ile yapılan gözlemlerde KNV membranlarının mikrovasküler özelliklerinin anti-VEGF ajanlar ile değişim gösterdiği ortaya konulmuştur.^{138, 139} Spaide¹²⁴ tarafından “damar anormalizasyonu” veya “arteriolizasyon” süreci olarak adlandırılan bu süreç, küçük damarların kaybı ve daha büyük gövde damarlarının "güçlenmesi" ile sonuçlanmaktadır. Bu niteliksel gözlemin niceliksel karşılığı; antianjiojenik tedavi sonrası küçük damarların azalmasıyla birlikte KNV lezyonunun daha boşluklu bir yapıya dönüşmesi, dolayısıyla laküaritenin artması olacaktır. Bu anlamda, daha fazla eksüdatif aktivite gösteren KNV membranlarının (yetersiz yanıt veren grup) daha az eksüdasyon gösteren (iyi yanıt veren grup) KNV membranlarına göre daha düşük laküarite değerleri göstermesi beklenebilir. Dahası, bağlantı yoğunluğunda da filizlenme aktivitesindeki azalmaya karşılık gelen bir farklılık beklenebilir. Sonuçlara baktığımızda, beklendiği üzere ortalama laküarite, iyi yanıt grubunda, yetersiz yanıt grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0,007$). Ortalama bağlantı yoğunluğu ise, yetersiz yanıt grubunda daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (48,1'e karşın 39,5; $p=0,46$).

Literatürde tedavi cevabına göre neovasküler yapının kantitatif özelliklerinin araştırıldığı sadece bir çalışma mevcuttur.¹²⁵ Uzun zamandır AntiVEGF tedavi alan olguların dahil edildiği kesitsel çalışmada; 6 haftadan daha sık ve 6 haftadan daha seyrek enjeksiyon yapılan olgular “tedaviye iyi yanıtlı” ve tedaviye zayıf yanıtlı” olarak

tanımlanmış ve kantitatif OKTA özellikleri Angiotool programı ile incelenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmada hiçbir parametre açısından bu iki grup arasında belirgin fark saptanmamış ve Spaide in teorisinin¹²⁴ aksine “normalizasyon hipotezi” kavramından bahsedilmiştir. Yazarlar, başlangıçta anormal şekle sahip neovasküler damarların, tedavinin sıklığından bağımsız olarak, antianjiojenik ve proanjiojenik faktörlerin dengelenmesi ile birlikte daha normal bir şekle ulaşmış olabileceğini, bu nedenle benzer görüldüğünü savunmuşlardır.¹²⁵ Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu çalışmanın aksine, Spaide’in arteriolizasyon hipotezini destekler görünümündedir. Benzer bir takip/tedavi süresine (ort.58 ay) sahip hasta serisinde benzer analiz yöntemi ile alınan sonuçlar arasındaki bu fark, tedaviye cevabının değerlendirilmesinde sadece enjeksiyon sıklığının kriter olarak alınması (6 haftadan sık ve seyrek enjeksiyon uygulanan olgular) ve tüm olguların non-eksüdatif kalabilen olgular olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, enjeksiyon sıklığına ek olarak takip boyunca izlenen fonksiyonel ve anatomik yanıtları kullanmanın, tedaviye yanıtı farklı olguları daha seçici olarak gruplayabilmemizi sağladığını düşünüyoruz.

Hasta serimizde kalitatif ve kantitatif analiz sonuçları uyum göstermiştir. Kalitatif analizlerde ince dalların yoğunlukta olduğu paternler, buna paralel olarak kantitatif analizde bağlantı yoğunluğu “yetersiz cevap” grubunda daha fazla idi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, hasta sayısının sınırlı olması ile ilişkili olabilir. Bir diğer neden ise “iyi cevap” grubundaki olguların daha fazla olmak üzere, her iki gruptaki lezyonların da kronik Anti-VEGF tedavi ile belirli oranda

arteriolizasyon sürecine girerek, küçük dallarını kısmen kaybetmiş olabileceğidir. Özellikle her iki grupta da heterojen lezyonların yüksek oranda izlenmesi bu savı desteklemektedir. Bu durumda “yetersiz yanıt” veren olgularda arteriolizasyon ya da damar stabilizasyon sürecinin geciktiği veya daha yavaş geliştiği söylenebilir. Ancak, bu farklılığa neyin neden olduğu mevcut kanıt ile açıklanamamaktadır. Hasta serimizde yaptığımız gözlemler, ince dalların bir kısmı kaybedilse dahi geride kalan damarların daha uniform yerleşiminin (düşük laküarite) ve daha geniş yer kaplamasının (geniş lezyon boyutu) sık eksüdasyon gelişimine katkısı olduğunu düşündürmektedir. Teorik olarak düşük laküariteye sahip homojen vasküler yapıdaki olgular, hem lezyonun kendi sirkülasyonu kolaylaştırarak regrese olmasını engelliyor olabilir hem de çevre koroid ile bağlantısını sürdürerek beslenmesini kolaylaştırıyor olabilir (Resim 12).



Resim 12. Aynı damar boyutu ve genişliğine sahip iki lezyonun iki farklı laküarite durumunda (solda düşük, sağda yüksek) kendi sirkülasyonu (mavi oklar) ve çevre koroid ile bağlantısının (kırmızı oklar) hipotetik olarak değişim gösterebileceğini anlatan şematik çizim

Koroidal neovasküler membranların çevre koroid dokusu ile ilişkisi literatürde yeterince çalışılmamış bir alan olup, bu konudaki data oldukça sınırlıdır. Submaküler cerrahilerde çıkarılan KNV membranların çevre koroid damarları ile iç içe olduğuna

dair tek tük anektodal veriler bulunmakla birlikte; histopatolojik incelemelerde bu bulgular bildirilmemiştir.¹⁴⁰ Bu incelemelerde lezyona eşlik eden yoğun fibrozis ve skar görünümünün ve cerrahi sırasında lezyon bütünlüğünün bozulmasının maskeleyici etkisi olabilir. Bunun dışında KNV membranlarına ait besleyici damarlar PDT çalışmalarında gösterilmiştir,^{141, 142} ancak, bu çalışmalar sınırlıdır ve lezyon periferinde muhtemelen daha derin yerleşimli bağlantı noktalarının olabileceği konusunda veri yoktur. Hastalarımızın bir kısmında İSYA çekimlerinin erken döneminde lezyonun çevre koroid ile şüpheli bağlantı alanları oluşturduğunu fark ettik ve bu alanların daha geniş ve tedaviye daha dirençli olgularda nispeten daha fazla sayıda olduğunu gözlemledik; ancak anlamlı bir fark saptamadık. Bu bulgular, konunun araştırılması konusunda cesaretlendirse de, verilerin bu haliyle oldukça subjektif olduğu ve mevcut koroid görüntüleme yöntemlerinin henüz bu konuyu aydınlatmada yetersiz kaldığı akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu damarların besleyici mi yoksa drene edici damarlar mı olduğu da tartışmalıdır. OKTA ve swept-source gibi teknolojilerin daha da geliştirilmesi ile koroidin daha iyi görüntülenmesinin sağlanması gelecekte, koroid ile muhtemel anastomozların patolojideki yerini ve tedavi yanıtında farklılıklara yol açabilecek ek bulguların tespitini sağlayabilir.

Bu çalışma ile değerli bilgiler elde edilmesine karşın; yeni bir görüntüleme teknolojisi olan OKTA'nın klinik kullanıma henüz girmesi nedeniyle, KNV lezyonlarının tedavi sonundaki görünümünün kesitsel olarak incelenebilmiş olması, çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Bunun dışında hasta sayısının sınırlı olması ve düşük görme keskinliğine bağlı zayıf fiksasyon ve hareket artefaktları nedeniyle

yüksek oranda hastanın çalışma dışı bırakılması diğer eksikliklerdir. Mevcut OKTA teknolojisinin bu kısıtlılığı özellikle “yetersiz cevap” grubunda görme keskinliği çok düşük olan olguların değerlendirmeye alınamamasına yol açmıştır.

Buna karşın, neovasküler yapıların incelenmesinde objektif ve kantitatif bir analiz yönteminin kullanılması ve salt kalitatif analiz ile tespiti mümkün olmayan küçük farkların ortaya konulabilmesi, çalışmanın en önemli gücüdür. Bu yaklaşım, klinisyenlerin OKTA’yı, damar stabilizasyonun bir belirteci olarak kullanmasını sağlayarak, her hasta için optimum anti-VEGF dozunun belirlenmesine yardımcı olabilir. Çalışmanın bir başka güçlü yanı, klinikte çoğunlukla anti-VEGF tedavi almakta olan hastalarla karşılaşıldığı göz önünde bulundurulduğunda, gerçek yaşam verilerini yansıtabilmesidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada lezyon boyutunun tedavi cevabını etkileyen en önemli parametrelerden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle KNV lezyonlarında, büyüme hızının erken dönemde en fazla olduğu akılda tutularak erken ve agresif tedavi planlanmalıdır. Kantitatif analiz metodu yüksek güvenilirlik ve tutarlılık ile lezyon yapıları arasındaki ince farklılıkları göstermede başarılı olmuştur. Özellikle laküarite indeksi KNV olgularının takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Sonuçların doğrulanması ve lezyonların takipteki seyri konusunda referans değerler elde edilebilmesi açısından tedavi-naif KNV’lerde uygulanacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında antianjiyotik tedaviye yanıtlar hastalar arasında farklılık göstermektedir.^{5, 6} Bu çalışmada, tedavi yanıtında farklılığa yol açabilecek olası klinik ve morfolojik özellikler incelenmiştir.

Başlangıç lezyon boyutu, literatürle uyumlu olarak tedavi yanıtına negatif etki eden en önemli parametrelerden biri olarak bulunmuştur.^{73, 83} Bu sonuçlar, hastalığın erken tanı ve tedavisinin önemini göstermiştir.

Çalışmada yeni bir görüntüleme teknolojisi olan optik koherens tomografi anjiyografi ile neovasküler yapıların incelenmesi, tedavi yanıtında farklılığa yol açabileceği düşünülen çeşitli bulguların ortaya konulmasını sağlamıştır. Yapılan kalitatif incelemelerde; lezyonların çoğunda immatür yapıda ince damarların ve matür yapıda kalın damarların birlikte gözlenmesi, kronik anti-VEGF tedavinin değişken oranlarda arteriolizasyon sürecine yol açtığını düşündürmüştür. Bununla birlikte, kantitatif analiz ile “iyi cevap” veren olgularda laküner (boşluklu) yapının daha fazla olduğu, vasküler yapının yer yer regrese olduğu ortaya konulmuştur. Buna karşın, tedaviye cevabı yetersiz olan ve sık eksüdasyon gösteren olgularda laküneritenin daha düşük olması, bu olgularda lezyon stabilizasyonu ve matürasyonunun geciktiğini göstermiştir. Buna ek olarak, İSYA incelemelerinde KNV lezyonunun çevre koroid doku ile tekli ya da çoklu bağlantılar kurduğuna dair bulgular gözlenmiştir. YBMD patogenezinde ve tedaviye yanıt farklılıklarında yeri olabileceği düşünülen bu bulgular,

OKTA ve swept-source gibi teknolojilerin daha da geliştirilmesi ve koroidin daha iyi görüntülenebilmesi ile açıklığa kavuşturulabilir.

Sonuç olarak, kantitatif OKTA incelemeleri yüksek güvenilirlik ve tutarlılık ile lezyon yapıları arasındaki küçük farklılıkları göstermede başarılı olmuştur. Özellikle laküarite indeksi KNV olgularının takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Bu parametrelerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi ve lezyonların takipteki seyri konusunda referans değerler elde edilebilmesi açısından tedavi-naif KNV’lerde uygulanacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
2. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75:26-39.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med* 2010;16:1107-11.
4. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-67.
5. Yasukawa T. Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Review of Ophthalmology* 2015;10:105-112.
6. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015;29:721-31.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
8. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e5.

9. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2181-92.
10. Tsimbaris MK, Lopez-Galvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *J Ophthalmol* 2016;2016:4367631.
11. Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1186-91.
12. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160:739-48 e2.
13. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, et al. Type 2 Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015;35:2212-8.
14. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
15. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.

16. Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1153-7.
17. 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. *Br J Ophthalmol* 2012;96:752-6.
18. Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology* 2011;118:825-30.
19. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic Res* 2015;54:64-73.
20. Okubo A, Rosa RH, Jr., Bunce CV, et al. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:443-9.
21. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeuruk E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging* 2014;35:2562-2573.
22. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-27.
23. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-63.

24. Castillo MM, Mowatt G, Elders A, et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology* 2015;122:399-406.
25. Schachat AP, Thompson JT. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:222-3.
26. Bressler BA. Neovascular (exudative or “wet”) age-related macular degeneration, 5 ed. *Ryan’s Retinal Imaging and Diagnostics: Elsevier Health Sciences*, 2013:1183–1212.
27. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-10.
28. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.
29. Hrynychak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000;77:347-56.
30. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30:1333-49.

31. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
32. Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, et al. Relationship between angiographic and optical coherence tomographic (OCT) parameters for quantifying choroidal neovascular lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:175-84.
33. 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;116:947-55.
34. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
35. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
36. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1435-44.
37. 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;35:2219-28.

38. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol* 2016;56:1-5.

39. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.

40. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Mandava N, Quiroz-Mercado H. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments. *Retina* 2013;33:1487-502.

41. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:694-701.

42. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.

43. Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)* 2017;31:1523-1536.

44. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1157-8.

45. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
46. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
47. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
48. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258-67.
49. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2016;123:51-9.
50. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-9.
51. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-161.

52. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Group S-US. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
53. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina* 2012;32:1821-8.
54. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.
55. Couch SM, Bakri SJ. Review of combination therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:114-20.
56. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007;114:2183-9.
57. Schmidt-Erfurth U, Wolf S, Group PS. Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1628-35.
58. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119:1001-10.
59. Spielberg L, Leys A. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with a variable ranibizumab dosing regimen and one-time reduced-

fluence photodynamic therapy: the TORPEDO trial at 2 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:943-56.

60. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;119:992-1000.

61. Inc. Q. Reduced fluence Visudyne-anti-VEGF-dexamethasone in combination for AMD lesions (RADICAL). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492284>. Updated May 31, 2011. Accessed February 1, 2013. ClinicalTrials.gov: NCT00492284.

62. Veritti D, Sarao V, Lanzetta P. Bevacizumab and triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration unresponsive to antivascular endothelial growth factors. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:437-41.

63. ClinicalTrials.gov. A phase 1, safety, tolerability and pharmacokinetic profile of intravitreal injections of E10030 (anti-PDGF pegylated aptamer) in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00569140>. NLM identifier: NCT00569140. Accessed July 28, 2017.

64. ClinicalTrials.gov. A safety and efficacy study of E10030 (antiPDGF pegylated aptamer) plus lucentis for neovascular age-related macular degeneration. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01089517?term=E10030&rank=3>. NLM identifier: NCT01089517. Accessed July 28, 2017.

65. ClinicalTrials.gov. A phase 3 safety and efficacy study of Fovista® (E10030) intravitreal administration in combination with Lucentis® compared to Lucentis® monotherapy. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01940900>. NLM identifier: NCT01940900. Accessed July 28, 2017.
66. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011;118:523-30.
67. Holz FG, Amoaku W, Donat J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
68. Horster R, Ristau T, Sadda SR, Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:645-52.
69. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:697-704.
70. Doguizi S, Ozdek S, Yuksel S. Tachyphylaxis during ranibizumab treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2015;8:846-8.
71. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605-12.

72. Ehlken C, Jungmann S, Bohringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28:538-45.
73. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
74. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-857.
75. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;153:678-86, 686 e1-2.
76. Ying GS, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:122-9.
77. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120:757-66.
78. Deangelis MM, Silveira AC, Carr EA, Kim IK. Genetics of age-related macular degeneration: current concepts, future directions. *Semin Ophthalmol* 2011;26:77-93.
79. Dedania VS, Grob S, Zhang K, Bakri SJ. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:381-91.

80. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2014;59:1-18.
81. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
82. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:822-32.
83. Writing Committee for the UKA-RMDEMUG. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology* 2014;121:1092-101.
84. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D. [Anti-VEGF therapy of exudative AMD: Prognostic factors for therapy success]. *Ophthalmologie* 2011;108:124-31.
85. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, Sadda SR, Fawzi AA. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:701-5.
86. Querques G, Rousseau A, Forte R, et al. Longitudinal anatomical response of retinal-choroidal anastomosis to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2012;32:458-67.

87. Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, et al. Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 2015;35:638-47.
88. Viola F, Levi G, Danzi P, et al. The Fellow Eye in Retinal Angiomatous Proliferation (RAP). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005;46:244-244.
89. McBain VA, Kumari R, Townend J, Lois N. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2011;31:1043-52.
90. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122:809-16.
91. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860-70.
92. Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237-45.
93. Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:2206-14.
94. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors Influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160:732-8 e2.

95. Sato T, Suzuki M, Ooto S, Spaide RF. Multimodal Imaging Findings and Multimodal Vision Testing in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2015;35:1292-302.
96. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology* 2016;123:60-9.
97. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016;50:1-24.
98. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1129-36.
99. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:1627-36.
100. Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;154:164-173 e1.
101. Oishi A, Shimozono M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:435-40.

102. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, et al. Correlation of OCT characteristics and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration in the course of monthly ranibizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1310-5.
103. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389-414.
104. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1281-8.
105. Byun YJ, Lee SJ, Koh HJ. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:571-7.
106. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
107. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:653-62.
108. Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina* 2013;33:1551-7.

109. Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, et al. Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2620-2629.
110. Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:101-10.
111. Ciulla TA, Ying GS, Maguire MG, et al. Influence of the Vitreomacular Interface on Treatment Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2015;122:1203-11.
112. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4971-8.
113. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7019-26.
114. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2013;120:175-80.
115. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, et al. Relationship of central choroidal thickness with age-related macular degeneration status. *Am J Ophthalmol* 2015;159:617-26.
116. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kawasaki R, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1123-8.

117. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology* 2012;119:1621-7.
118. McDonnell EC, Heussen FM, Ruiz-Garcia H, et al. Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:897-903.
119. Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, et al. Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2012;6:837-44.
120. Miere A, Butori P, Cohen SY, et al. Vascular Remodeling of Choroidal Neovascularization after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Visualized on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2017.
121. Muakkassa NW, Chin AT, de Carlo T, et al. Characterizing the Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy on Treatment-Naive Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015;35:2252-9.
122. Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye (Lond)* 2015;29:932-5.
123. 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 Res* 2016;55:145-51.

124. Spaide RF. Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2015;160:6-16.
125. 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;37:1492-1498.
126. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611-9.
127. Zudaire E, Gambardella L, Kurcz C, Vermeren S. A computational tool for quantitative analysis of vascular networks. *PLoS One* 2011;6:e27385.
128. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1994;112:480-8.
129. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-18.
130. Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:335-40.

131. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96:1422-6; discussion 1426-9.
132. Ho AC, Albini TA, Brown DM, Boyer DS, Regillo CD, Heier JS. The Potential Importance of Detection of Neovascular Age-Related Macular Degeneration When Visual Acuity Is Relatively Good. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:268-273.
133. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, et al. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology* 2014;121:1966-75.
134. Arias L, Pujol O, Berniell J, et al. Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89:312-5.
135. Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, et al. Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2017;124:224-234.
136. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998;125:1591-8.
137. Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:79-82 e2.

138. Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. Optical Coherence Tomography Angiography of Time Course of Choroidal Neovascularization in Response to Anti-Angiogenic Treatment. *Retina* 2015;35:2260-4.
139. Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. Longitudinal Optical Coherence Tomography-Angiography Study of Type 2 Naive Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment. *Retina* 2015;35:2242-51.
140. Schnurrbusch UE, Welt K, Horn LC, Wiedemann P, Wolf S. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1086-91.
141. Kozak I, Cheng L, Cochran DE, Freeman WR. Phase I clinical trial results of verteporfin enhanced feeder vessel therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1152-6.
142. Staurenghi G, Massacesi A, Musicco I, Salvetti P, Viola F. Combining photodynamic therapy and feeder vessel photocoagulation: a pilot study. *Semin Ophthalmol* 2001;16:233-6.

8. ÖZET

NEOVASKÜLER TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ANTI-VEGF TEDAVİYE FARKLI YANITLI OLGULARIN KLİNİK VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmanın amacı, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tanısıyla izlenen ve anti-VEGF tedaviye iyi veya yetersiz yanıt veren olguların klinik ve morfolojik özelliklerinin incelenmesi, ve optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ile lezyon karakteristiklerinin kalitatif ve kantitatif tanımlanmasıdır. Bu amaçla, YBMD tanısıyla en az 12 ay boyunca düzenli takip ve tedavi gören olgular, görme keskinliği değişimi, hastalık rekürrensi ve enjeksiyon sıklığı gibi faktörler açısından retrospektif olarak incelenerek tedaviye "iyi yanıt (Grup A)" ve "yetersiz yanıt (Grup B)" grupları oluşturuldu. Klinik ve demografik özellikleri; floresein anjiografi (FA), indosiyanin yeşili anjiografi, optik koherens tomografi (OKT) bulguları, ve OKTA görüntüleri incelendi. Kalitatif analizde damar ağının yapısı iki farklı sınıflandırma (gevşek/ yoğun/ karma tip ve immatür (medusa/ seafan/ belirsiz)/ matür patern (budanmış ağaç)) ile incelendi. Kantitatif analizde, Angiotool yazılımı kullanılarak lezyona ait damar alanı ve uzunluğu, bağlantı yoğunluğu, lakünarite gibi parametreler analiz edildi.

Ortalama 46,8 aylık takipte 9 Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan 22 olgu "iyi yanıt" grubunda, ortalama 49,9 aylık takipte 27,4 enjeksiyon yapılan 19 olgu "yetersiz

yanıt" grubunda olmak üzere toplam 41 hastanın 41 gözü çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, başlangıç görme keskinliği ve santral fovea kalınlığı, KNV tipi, OKT'de başlangıçta izlenen morfolojik bulgular (subretinal sıvı, intraretinal sıvı ve pigment epitel dekolmanı varlığı), koroid kalınlığı açısından fark izlenmedi. Lezyon boyutu Grup B'de Grup A'ya göre başlangıçta 2,7 kat, finalde 1,7 kat daha geniş bulundu ($p=0,037$, $p=0,041$, sırasıyla). Arka hyaloidin yapışık olduğu olgular başlangıçta Grup B'de anlamlı olarak daha fazla olsa da ($p=0,02$), bu fark finalde anlamlı değildi ($p=0,16$). Kalitatif analizde Grup A'da gevşek tip damar ağı yoğun tipe göre (%45,5 ve %22,7), Grup B'de ise yoğun tip damar ağı gevşek tipe göre (%47,4 ve %31,6) daha fazlaydı; ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kantitatif analizde lezyon heterojenitesini gösteren laküarite indeksi Grup A'da Grup B'ye kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p=0,007$). Bağlantı yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, kantitatif analiz metodu neovasküler yapıların incelenmesinde objektif değerlendirme sağlamıştır. Laküarite indeksi KNV olgularının takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Lezyon boyutunun tedavi yanıtını etkileyen en önemli parametrelerden biri olduğunun gösterilmesi, erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroid neovaskülerizasyonu, optik koherens tomografi anjiografi, kantitatif analiz, laküarite

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF CLINICAL AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY CHARACTERISTICS RELATED TO DIFFERENT ANTI-VEGF TREATMENT RESPONSES IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

The purpose of this study was to investigate the clinical and morphological characteristics of neovascular age-related macular degeneration (AMD), and to quantitatively and qualitatively define lesion characteristics by optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with good or poor response to anti-VEGF treatment. Patients with a minimum of 12-month follow-up were retrospectively reviewed and divided into 2 groups based on the factors such as visual acuity change, disease recurrence and injection frequency: "good response (Group A)" and "poor response (Group B)". Clinical and demographic characteristics; fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography, optical coherence tomography (OCT) findings, and OCTA images were investigated. In qualitative analysis, the structure of the vascular network was examined with two different classifications (loose/ dense/ mixed type and immature (medusa/ seafan/ indistinct)/ mature pattern (pruned vascular tree)). In the quantitative analysis, parameters such as vessel area and length, junction density, lacunarity of the lesion were analyzed using Angiotool software.

Forty-one eyes of 41 patients were included in the study; 22 in the "good response" group with 9 anti-VEGF injections at a mean follow-up of 46.8 months; 19 in the "poor response" group with 27.4 injections at a mean follow-up of 49.9 months.

There were no differences in terms of age, sex, initial visual acuity and central foveal thickness, CNV type, initial morphological findings (presence of subretinal fluid, intraretinal fluid and pigment epithelium detachment on OCT) and choroidal thickness. The size of the lesion was 2.7 times greater at baseline and 1.7 times greater at final examination in Group B compared to Group A ($p=0.037$, $p=0.041$, respectively). Although the cases with posterior hyaloid adherence were significantly higher in Group B at baseline ($p=0.02$), this difference was not significant at the final examination ($p=0.16$). Qualitative analysis showed that the rate of loose vascular network was higher than the dense network in Group A (45.5% vs. 22.7%); and dense network was higher than the loose type in Group B (47.4% and 31.6%); but this difference was not statistically significant. In quantitative analysis, lacunarity index, showing lesion heterogeneity, was found to be higher in Group A, compared to Group B ($p = 0.007$). There was no significant difference between the groups in terms of junction density.

In conclusion, quantitative analysis provided an objective assessment of the neovascular structures. The lacunarity index may be used as an important biomarker for following and managing patients with CNV. Significant association of the lesion size to the treatment response reveals the importance of early diagnosis and treatment.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, optical coherence tomography angiography, quantitative analysis, lacunarity

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Ece ÖZDEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa / 20.10.1989

Eğitimi:

- İhtisas Eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.
- Üniversite : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Lise : Bursa Anadolu Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce, İtalyanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk Oftalmoloji Derneği,
- European Society of Cataract & Refractive Surgeons

Bilimsel Yayınları:

1. Ozdemir E, Ozdek S. Recurrent Opening and Closure of Macular Hole after Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. Retin Cases Brief Rep 2018.
2. Ozmen MC, Ozdemir E. Descemet membrane endothelial keratoplasty in an aphakic vitrectomized eye with a large iris defect. JCRS Online Case Reports. 2018 Jan 1;6(1):1-3.
3. Atalay HT, Ozdemir E, Ozmen MC. Tek Taraflı Çocukluk Çağı Kataraktlarında Cerrahi Tedavi ve Görsel Rehabilitasyon. Glo-Kat 2018; 13: 75-81.
4. Ozdek S, Ozdemir E. Open-Globe Injuries. In: Yan H, editor. Ocular Emergency. Singapore: Springer, 2018.

