

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**YAŞ GRUPLARINA GÖRE MAKULER
OTOFLORESANS DEĞİŞİMLERİNİN, LİPİT
PROFİLİNİN, SERUM LUTEİN VE ZEAKSANTİN
SEVİYELERİNİN KİYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
İZMİR 2015**

Dr. Ayhan ÖZYURT

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakóltesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**YAŞ GRUPLARINA GÖRE MAKULER
OTOFLORESANS DEĞİŞİMLERİNİN, LİPİT
PROFİLİNİN, SERUM LUTEİN VE ZEAKSANTİN
SEVİYELERİNİN KİYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

Dr. Ayhan ÖZYURT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	III
ÖNSÖZ	V
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYON.....	7
2.1.1 Tarihçe ve Tanım.....	7
2.1.2 Sınıflandırma	7
2.1.3 Kuru Tip YBMD	7
2.1.4 Yaş Tip YBMD	10
2.2 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİSİ	12
2.3 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ	13
2.3.1 Kanıtlanmış Risk Faktörleri	13
2.3.2 Olası Risk Faktörleri.....	14
2.4 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU PATOFİZYOLOJİSİ	16
2.5 MAKULA PİGMENTLERİ	20
2.6 LİPOFUKSİN ve FAF.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Çalışmadan dışlama kriterleri	26
3.2 Lutein ve Zeaksantin İçin Örnek Ön Hazırlığı ve Çalışılması	26
3.3 Lutein ve Zeaksantin Analiz Parametreleri	27

3.4 Visucam 500	28
3.5 İstatistiksel değerlendirme	30
4. BULGULAR	32
4.1. Sosyodemografik özellikler	32
4.2 Görme Keskinliği	33
4.3 Santral Makula Kalınlığı	35
4.4 Fundus Oto Floresans ve Fundus Floresein Anjiografi.....	37
4.5 Makula Pigment Optik Dansitesi	39
4.6 Lipit Profili	44
4.7 Serum Lutein ve Zeaksantin Seviyeleri.....	45
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7.KAYNAKLAR.....	60
8.ÇALIŞMA GRUBU	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

RPE: Retina Pigment Epiteli

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

RFF: Renkli fundus fotoğrafı

µm: Mikrometre

FA: Fundus Floresein Anjiografi

OKT: Optik Koherans Tomografi

FAF: Fundus otofloresans

SMK: Santral Makula Kalınlığı

MPOD: Makula Pigment Optik Dansitesi

YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

KNVM: Koroid Neovasküler Membran

PAS: Periodik Asit Kayma

İSYA :İndosiyenin Yeşil Anjiografisi

KNV: Koroid Neovaskülarizasyonu

MPS: Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu

MMP: Matriks metalloproteinaz

FAZ: Foveal Avasküler Zon

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

WARMGS: Wisconsin Yaş İlişkili Maculopati Sınıflama Sistemi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

TG: Triglieserit

TK: Total kolesterol

L: Lutein

Z: Zeaksantin

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. F. Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet ERGİN'e, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. A.Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Yrd.Doç.Dr.A.Taylan ÖZTÜRK'e, Uzm.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumunda, yönlendirilmesinde ve yazılmasında olduğu kadar, eğitimimin her aşamasında bana destek veren ve tecrübelerini sabırla aktaran, beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a ve sayın Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimde uyum ve mutluluk içinde çalıştığım, zor günlere birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan ve uzman olmuş doktor arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine, her zaman uyum içinde çalıştığımız için teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, sevgi ve ilgilerini hiç eksik etmeyen, bana hep çok şanslı olduğumu hissettiren aileme, her zaman yanımda olan canım eşim Gonca'ya ve doğuşuyla hayatımıza yeni bir anlam veren oğlum Tunahan'a sevgi, saygı ve minnet duygularımı sunarım.

Dr. Ayhan ÖZYURT

İZMİR, OCAK 2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, Visucam 500 cihazı ile ölçtüğümüz makula pigment dansitesi ve fundus otofloresans (FAF) ölçümünde elde edilen lipofuksin dansitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu ölçümlerin yaş, lipid profili, serum lutein ve zeaksantin değerleri ile bağlantısının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tanısı alan 80 kişilik hasta grubu ile sağlıklı 80 kişilik kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Yaşları 50-90 arasında değişen olgular klinik özelliklerine göre bir ile üç ay arasında prospektif olarak ortalama 15,8 ay süreyle izlendi. Kuru tip YBMD olan gözler Grup 1, yaş tip YBMD olan gözler Grup 2 ve kontrol grubu Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Hasta gruplarına günlük 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin başlandı ve kontrol grubu ilaçsız olarak izlendi. Çalışmaya alınan olgulara her muayenede renkli fundus fotoğrafı (RFF), optik koherans tomografi (OKT) ile santral makula kalınlığı (SMK), FAF ve makula pigment optik dansitesi (MPOD) ölçümleri yapıldı. Tüm olgulardan her muayenede serum lutein ve zeaksantin seviyelerini saptamak için kan örnekleri alındı ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle çalışıldı. Başvuru anında tüm olguların lipid profillerine bakıldı. Gruplar kendi içinde dekatlara ayrılarak yaş gruplarına göre ve birbirleri arasında kıyaslandı. İstatistiksel analiz SPSS 17.0 ile yapıldı.

Sonuçlar: Çalışmamıza yeni tanı alan 80 YBMD olgusunun 147 gözü ve 80 kontrol olgusunun 153 gözü alındı. Hasta grubunda yaş tip YBMD'si olan 48 göz, kuru tip YBMD'si olan 99 göz vardı. Çalışma grubunda 43 hasta (%53,75) kadın, 37 hasta (%46,25) erkek idi. Kontrol grubunda 39 (%48,14) kadın 41 (%51,86) erkek olgu vardı. Grupların yaş ortalaması sırasıyla $71,17 \pm 8,32$ yıl ve $69,26 \pm 9,08$ yıl idi. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Grup 2'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. EİDGK ile çalışmadaki diğer parametrelerin ilişkisine bakıldığında yaş, SMK, maxMPOD ve FAF bulguları ile anlamlı ilişki olduğu saptandı. Santral makula kalınlığının çalışmadaki diğer parametrelerle ilişkisine bakıldığında EİDGK ve FAF ile arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Santral makula kalınlığının yüksek olduğu gözlerde FAF'ın azalmış olduğu ve EİDGK'nin düşük olduğu saptandı. Başvuru ve son kontrol MPOD değerleri için gruplar birbiri arasında ve kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hasta gruplarına lutein (L) 10 mg ve zeaksantin (Z) 2 mg başlandıktan sonra yapılan takiplerde 6. aya kadar MPOD'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı ve bu artışın serum L ve Z seviyelerindeki artışla korele olduğu görüldü. Başvurudaki

ortalamaMPOD seviyeleri ile yaş, cinsiyet, FAF bulgusu, lipit tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken EİDGK ve SMK ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. Lipit tipleri açısından gruplar birbiri arasında kıyaslandığında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerleri Grup 1’de diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken ($p=0,020$) diğer lipit tipleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Başvuru serum lutein ve zeaksantin seviyeleri açısından gruplar birbirleri arasında ve kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda Visucam 500 cihazı ile MPOD ve FAF ölçülmüş olup bu değerler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Makula pigment dansitesinin yaş, cinsiyet, YBMD varlığı ve YBMD tipinden etkilenmediği görülmüştür. YBMD hastalarında destek tedavisi ile MPOD’nin en azından ilk 6 ay için arttığını gözlemledik. Çalışmadaki sonuçlarımızın ışığında, makula pigment dansitesinin RPE ve koroid seviyesinde meydana gelen patolojiler sonucunda değişmediğini düşünüyoruz.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the relation between macula pigment optical density (MPOD), central macular thickness (CMT) and lipofuscin density and to evaluate the relation of MPOD, CMT and lipofuscin density with age, lipid profile, serum lutein and zeaxanthin levels of the patients.

Material and Method: Eighty patients with age related macula degeneration (AMD) and 80 healthy control cases were included into the study. Patients were followed for a mean time of 15,8 months with an interval between 1 and 3 months which arranged in individual cases. Patients with dry AMD were accepted as Group 1, patients with wet AMD were accepted as Group 2, and control cases were accepted as Group 3. Lutein 10 mg and 2 mg zeaxanthin were given to Group 1 and 2. Patients in Group 3 were observed without any medication. Color fundus photography, optical coherence tomography, fundus autofluorescence and macula pigment optical density measurement were performed in all visits. Serum lutein and zeaxanthin levels were measured at all visits. Lipid profile was determined at the first visit in all cases. Three groups were compared regarding the measured parameters.

Results: One hundred forty seven eyes with initial AMD diagnosis and 153 eyes of control cases were evaluated in the study. Ninety-nine eyes were with dry and 48 eyes were with wet AMD. Three groups were similar in regard to age and gender. In Group 2, BCVA was significantly worse when compared with the other groups. There was no difference between groups and age groups in regard to macula pigment optical density at initial or last visit. Serum lutein and zeaxanthin levels were also similar in all groups. There was significant relation between BCVA and age, CMT, maxMPOD and FAF. Central macular thickness was correlated with FAF and BCVA. The macula pigment density in patients with AMD was improved until 6 months, and this improvement was correlated with the improvement in the serum levels of lutein and zeaxanthin. There was no relation between initial macula pigment optical density and age, gender, FAF, and lipid levels, whereas BCVA and CMT were related with initial macula pigment density.

Conclusion: We did not find any relation between macula pigment optical density and lipofuscin. Macula pigment density was not affected by age, gender, presence of AMD or the type of AMD. We observed that macula pigment optical density of patients with AMD increased with supportive treatment at least for first 6 months. In light of our findings, we feel

that diseases mainly affect the retinal pigment epithelium or choroid do not change the macula pigment optical density.

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Geri dönüşümsüz körlüklerin başlıca nedenleri arasında yer alan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır¹. Altmışbeş yaş ve üzeri nüfusta santral görme kaybının en sık nedenidir². Özellikle gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansı artış göstermekte ve bu da günümüzde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

YBMD, kuru ve yaş form olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kuru tip YBMD olguları, büyük çoğunluğu oluşturmalarına rağmen, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip YBMD olguları oluşturmaktadır³. Kuru tip YBMD druzen veya atrofi, RPE anomalileri ile yaş tip YBMD ise koroidal neovaskülarizasyon ile kendini gösterir⁴.

Olağan göz muayenesinde, makulanın diğer retina alanlarından farklı renkte olması ve makulanın pigment içeriği uzun yıllardır ilgi odağı olmuştur⁵. Yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile makula pigmentlerinin zeaksantin, mezozeaksantin ve lutein olduğu gösterilmiştir⁶. Makula pigmentlerinin tümüyle tanımlanmaları ve kimyasal yapı analizleri 1993'te tamamlanmıştır⁷. Makula pigmentleri, zeaksantin, mezo-zeaksantin ve luteinden meydana gelen karotenoidlerin karışımıdır^{8,9}. Bu karotenoidler benzer moleküler boyutlarıyla stereoizomerdirler fakat makuladaki dağılımları birbirinden farklılıklar göstermektedir. Zeaksantin ve lutein makulada en yüksek konsantrasyona fovea merkezinde ulaşırlar. Her iki makula pigmenti de foveolada en yüksek konsantrasyona ulaşmakla birlikte, bu bölgede zeaksantin dominanttır. Merkezden uzaklaştıkça zeaksantin miktarı luteinden daha hızlı düşer ve perifoveal bölgede lutein daha dominant hale gelir. Zeaksantin ve lutein makulada yoğunlaşmakla birlikte tüm retinada bulunmaktadır^{6,7}.

Makula pigmentlerinin bilinen en önemli işlevleri; filtre edici etkileri ile kromatik aberasyonları azaltmak, retinayı mavi ışığın oluşturduğu fototoksik etkilerden korumak ve aktif antioksidan etkileridir. Makula pigmentleri, serbest radikal önleyici olarak doğrudan ve mavi ışığı filtre ederek dolaylı yoldan retinayı fotokimyasal hasardan korurlar^{10,11}.

Lipofuksinin, lipitlerin oksidatif hasarının son ürünlerini içeren lizozomal rezidüel parçalar olduğu düşünülmektedir. Retina pigment epitelinde fotoreseptör fagositoz ve sindirimi sonucu oluşur. Yaş ile doğru orantılı olarak retina pigment epitelindeki seviyesi artmaktadır. Retina

pigment epitelindeki seviyeleri 470 nm dalga boyunda non-invaziv yöntem olan FAF yöntemiyle ölçülebilmektedir^{12,13}.

Dünyada 65 yaş üstünde legal körlüklerin en sık nedenlerinden bir YBMD'dır. Hastalığın gelişiminde kanıtlanmış ana risk faktörleri olarak yaş, aile öyküsü ve sigara sayılmaktadır. Makula pigmentlerinin yaşla birlikte azalıyor olmasının ve aynı zamanda yaşlanmayla birlikte RPE fonksiyonun zayıflamasıyla birlikte biriken lipofuksin miktarının artmasının YBMD'nin patogenezinde önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır¹⁰⁻¹³.

Bu çalışmadaki amacımız, 460 nm tek dalga boyunda ışıkla fundus reflektansını ölçerek MPOD'ni hesaplayan ve aynı zamanda FAF ölçümü yapabilen Visucam 500 cihazı ile ölçtüğümüz MPOD ve yine aynı cihazla yapılan FAF ölçümünde elde edilen lipofuksin dansitesi arasındaki ilişkiyi incelemek idi. Ayrıca çalışmamızda MPOD ve FAF ölçümlerinin yaş, lipid profili ve serum lutein, zeaksantin değerleri ile ilişkisini de değerlendirdik.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

2.1.1 Tarihçe ve Tanım

YBMD ilk kez 1905'de Oeller tarafından tanımlanmıştır¹⁴. Hastalık; Gass'ın 1967'de, makulanın diskiform dekolmanı ile sonlanan koriokapillarisdeki eksudatif reaksiyona, koroide ait dejeneratif, iltihabı ve neoplastik hastalıkların sebep olabileceğini ifade etmesi ile 'senil makula koroid dejeneresansı' adıyla anılmaya başlanmıştır¹⁵.

YBMD makula bölgesinde nöroretina-RPE, Bruch membranı ve koriokapillaris kompleksi dejenerasyonu ile seyreden, santral görme kaybına yol açan, makuler alanda druzen oluşumu, retinal yada subretinal hemorajiler, subretinal ve intraretinal sıvı birikimi, RPE'nin atrofisi, dekolmanı ve/veya fibröz skar oluşumu ile karakterize dejeneratif bir retina hastalığıdır¹⁶⁻¹⁹.

2.1.2 Sınıflandırma

YBMD'nin kuru ve yaş olmak üzere iki tipi mevcuttur. Kuru tip, YBMD'li olguların %90'ını oluşturmaktadır. Hastalığın ana klinik bulgusu RPE'de metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak gelişen druzen ve RPE atrofi- hipertrofisidir. YBMD'ye bağlı ileri görme kayıplarının %10-20'sinden atrofik tip sorumludur. Yaş tip, YBMD'nin %10'unu oluşturmaya karşın, legal körlüklerin %80-90' ından sorumludur. Koroidden kaynaklanan yeni damarların Bruch membranını geçerek subretinal aralığa doğru ilerleyip bu bölgede fibrovasküler kompleks oluşturmasıyla karakterizedir¹⁹⁻²².

2.1.3 KURU TİP YBMD

Druzen, RPE değişikliği, RPE'nin jeografik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyonu atrofik tip YBMD'nin karakteristiğidir. Kuru tip, YBMD'nin %90'ından sorumlu iken hastaların ancak %10'unda ağır görme kaybı oluşturur. Görme kaybının yıllar içinde yavaş bir ilerleme gösterdiği kuru tip, yaş tipe dönüştüğü takdirde ani görme azalması gelişebilir¹⁹.

2.1.3.1 Druzen

İlk defa 1854'de Donders tarafından tanımlanmıştır^{23,24}. YBMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilir. Çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükteki birikintiler olarak

tanımlanır. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE bazal membranı arasında (bazal laminar druzen) yada RPE ile RPE bazal membranı arasında (bazal lineer druzen) yerleşen hücre dışı materyalden oluşur²⁵.

Druzen boyut ve görünümüne göre sınıflandırılabilir:

Boyuta Göre:

1- Küçük druzen: <63 mikron,

2- Orta druzen: 63- 125 mikron,

3- Büyük druzen: >125 mikron.

Klinik Görünümüne Göre:

Sert Druzen: En sık görülen druzen tipidir. Çapı 63 mikrondan küçük, sınırları belirgin, sarı-gri renkte görülür. Bruch membranının iç yüzeyinde periodik asit-schiff (PAS) pozitif hyalin materyal ve RPE'deki lipid birikimlerinden oluşur. Floresein anjiografide (FA) sert druzenin hiperotofloresansı erken ve parlaktır, pencere defekti olarak görülür. İndosiyanin yeşil anjiografide (İSYA) keskin sınırlara sahip hiperotofloresan noktalar şeklinde görülür²⁶.

Orta yaşı geçkin insanların %83'ünde, 40 yaş üzeri postmortem gözlerin %87' sinde görüldüğü bildirilmiştir²⁶⁻²⁸. Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimi için risk oluşturmadıkları kabul edilmektedir²⁹.

Yumuşak Druzen: Yumuşak druzen 43-54 yaş arasında %1,9; 75 yaş üzerinde ise %24 oranında görülmüştür³⁰. Çapı 63 mikrondan büyük, sarı, sınırları belirsiz farklı büyüklük ve şekilde olabilen amorf yapıda bazal lineer birikimlerdir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. Bin mikronun üzerine çıktıklarında druzenoid pigment epitel dekolmanı (PED) olarak tanımlanırlar. FA'da zayıf gecikmiş hiperotofloresan, İSYA'da ise tüm fazlarda hipootofloresan özellik gösterirler. Konfluent ve büyük yumuşak druzende KNV gelişme riski oldukça fazladır^{25,31}. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir. Makular fotokoagülasyon çalışma (MPS) grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir^{26,31-34}.

Gerileyen ve Kalsifik Druzen: Keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile RPE incilmesi veya atrofisinin de görülebildiği lezyonlardır. FA'da pencere defektlerinin olduğu

hiperotofloresan görünüm varken kalsifik druzende ise hipootofloresans izlenir. Bu lezyonlar, İSYA'da hiperotofloresans görünüm verirler³¹.

Druzenin gerilemesiyle, incelmış RPE veya fokal jeografik atrofi alanları ortaya çıkar. Jeografik atrofiden önce görülebilen form 'nonjeografik atrofi' olarak tanımlanır ve pigment birikintileri, hiperpigmentasyon ve üzerindeki nörosensoryal retina da incelme ile karakterizedir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı erişkinlerde %8-10 düzeyindedir³². MPS grubunda fotokoagulasyon uygulanan KNV'li gözlerde diğer gözde nonjeografik atrofi olduğunda neovaskülarizasyondaki nöks oranı daha yüksek bulunmuştur³³⁻³⁵.

Retiküler Psödodruzen: Retiküler psödodruzen, makulada, en çok üst temporal ark boyunca görülen sarımtırak, sınırları belirsiz, yuvarlak yada oval, 125-250 mikron büyüklüğünde düşük koroidal perfüzyona bağlı geliştiği düşünülen lezyonlardır. Başlangıçta ayrı ayrı duran bu noktalar daha sonra dallar oluşturacak şekilde birleşir ve sınırları belirsiz bir ağ tabakası halini alır. FA'da genellikle görülmezken, İSYA' da erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolmakta, geç fazda ise hipootofloresan noktalardan oluşan bir görünüm ortaya çıkarmaktadır²⁶. Kırk yaş üstü prevalansı %0.7 olarak bulunmuştur. Retiküler psödodruzenli gözler, KNV için risk taşırlar. Retiküler psödodruzenli ve üç yıl takip edilen hastaların %66'sında bir veya iki gözde KNV geliştiği bildirilmektedir³³⁻³⁵.

2.1.3.2 RPE Değişiklikleri: YBMD'de RPE hücrelerinde azalma, atrofi, hacim kaybı, fokal hiperpigmentasyon gelişebilir. Fokal RPE hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur. Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak druzen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur³¹.

2.1.3.3 Nonjeografik Atrofi: Keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir. Başlangıçta fovea dışında belirip zamanla foveayı da etkileyebilir. RPE ve fotoreseptör kaybı ile birlikte koriokapillaris vasküler yetmezlik söz konusudur. Zamanla atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer. FA'da erken dönemde pencere defektine uyacak şekilde lekeli hiperotofloresans özellik gösterirken, geç dönemde hiperotofloresans giderek azalır.

2.1.3.4 Jeografik Atrofi: Kuru tip YBMD'nin son evresidir. RPE'de geniş atrofi alanları ile beraber sensoriyal retina ve koriokapillarisin atrofisi de izlenir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval,

hipopigmentasyon-depigmentasyon yada RPE'nin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoriyel retina ve koriokapillaris atrofi de mevcuttur. Atrofi genellikle, fovea çevresinde mikoretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve at nalı şeklinde ilerler. YBMD'nin %12-21'inde jeografik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir³⁶. Jeografik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmakta ve bilateral olmaya meyil göstermektedir^{37,38}. Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda %2, 4 yılda %11 olarak bulunmuştur³⁹. FA'da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperotofloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperotofloresans izlenir⁴⁰.

2.1.4 YAŞ TİP YBMD

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun %10'luk kısmını oluşturur. Bunun yanında ileri görme kayıplarının %80-90'ından sorumludur. Yaş tip YBMD'de KNV için en spesifik semptom metamorfopsidir. Hastalar metamorfopsinin yanı sıra ani, ilerleyici görme azalması, santral veya parasantral skotom, kontrast hassasiyetinde azalma gibi şikayetlerle başvurabilir. MPS grubu KNV'yi FA'daki görünümüne göre klasik ve gizli KNV olmak üzere iki ana başlık altında tanımlamıştır^{19,41,42}.

2.1.4.1 Klasik KNV: Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, FA'nın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen parlak hiperflöresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoriyel retinal alanı sızıntı ile dolduran membranlardır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonlarının %12'si yaş tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNV özellikleri gösterir.

Klasik KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezi ile olan mesafesine bağlı olarak 3'e ayrılır⁴³.

Subfoveal KNV: FAZ merkezini tutanlar,

Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar,

Jukstafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakın olup merkezi tutmamış olanlar.

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre ise saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak 3'e ayrılabilir:

Saf Klasik KNV: Klasik KNV alanının lezyonun tamamını kaplaması,

Baskın Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya üzerini kaplaması,

Minimal Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplaması,

2.1.4.2 Gizli KNV: Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. Florosein anjiyografide floresin göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal floresansın görülmesini engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNV'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda floresansın blokajına bağlı olarak, KNV sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar⁴⁴⁻⁴⁶. Florosein anjiyografideki görüntüsüne göre 2 tip gizli KNV paterni mevcuttur. Bunlar pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç kaçaktır³⁰.

1- Pigment Epitel Dekolmanı (PED): Retina pigment epitelinin düzensiz elevasyonu mevcuttur. Sınırları belirsiz, granüler tarzda minimal hiperotofloresans ardından giderek artan ancak klasik KNV kadar parlak izlenmeyen hiperotofloresans verir. Pigment epitel dekolmanı; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz, druzenoid ve fibrovasküler gibi alt tiplere ayrılabilir^{30,42}.

Hemorajik PED: Koroidal neovaskülarizasyonun pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. Başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. Florosein anjiyografide koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.

Seröz PED: Erken fazdan itibaren giderek artan parlak, keskin sınırlı bir hiperotofloresans şeklinde görülür. Geç dönemlerde sızıntı yoktur yada azdır.

Druzenoid PED: FA'da hafif bir floresans verir ve tüm angiogram boyunca değişmez. Çok sayıda yumuşak druzenin birleşmesinden oluştuğu için girintili-çıkıntılı kenarlara sahiptir.

Fibrovasküler PED: Florosein anjiyografideki floresans hafiftir ve dolması yavaş ve lekeli. Tüm angiogram boyunca hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı değişmez.

2- Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: Florosein anjiografinin erken fazlarında kaynağı belirlenemeyen, zayıf hiperotofloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperotofloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir⁴⁷.

Bunların dışında yaş tip YBMD’de görülebilecek diğer bulgular ise şunlardır:

Vitreus Hemorajisi: Koroidal neovaskülarizasyondan kaynaklanan kanın, vitreusa geçmesi ciddi görme kaybı ile beraber, ciddi merkezi ve periferik görme alanı kaybına da yol açar.

Ağır Subretinal Hemoraji: Ender bir tablodur. Çok nadir olarak total hemorajik dekolman ve sekonder açı kapanması glokomuna yol açabilir. Antikoagülan tedavinin bu tabloya yol açabileceğine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur⁴⁸.

RPE Yırtığı: Fibrovasküler veya seröz PED varlığında yada laser fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Retina pigment epitelinin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Nadiren seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir.

Diskiform Skar: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun doğal seyri diskiform skar ile sonlanır. Genellikle sarı-beyaz renktedir. Lezyondaki aktif KNV komponenti veya eşlik eden pigment epitel atrofisine bağlı olarak klinik ve angiografik görüntüler farklılık gösterir. Genellikle lezyonun ortasında skar, periferinde aktif KNV gözlenir. Diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur. Hiçbir florosein sızıntısı yoksa saf diskiform skar olarak, aktif KNV ile birlikte lezyonun dörtte birinden az kısmını kaplayan skar dokusu varsa ‘neovasküler skar’ olarak adlandırılır. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji yada lipit bulunabilir. Diskiform skarın üzerinde retina atrofiktir²⁸.

2.2 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevelansı değişiklik göstermektedir^{19,49-53}. Bu değişikliklerin nedeni YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş, sosyodemografik ve genetik farklılıklar göstermesine dayanmaktadır. Beaver Dam çalışması, Blue Mountain çalışması ve Rotterdam çalışmalarında aynı standarda sahip renkli fundus fotoğraflarının değerlendirilmesine göre YBMD prevelansı belirtilmiş^{26,50,51}. Beaver Dam çalışmasında YBMD prevelansı % 1.7

olarak belirtilirken, bu oran Rotterdam çalışmasında % 1.2, Blue Mountain çalışmasında % 1.4 olarak bildirilmiştir^{26,50,51}. Bu üç çalışma grubu ortak yöntem olarak stereoskopik çekilen makula fotoğraflarını temel almışlar ve lezyonu Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)'ine göre evrelendirmişlerdir⁵⁴.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı şekilde artmaktadır. Genellikle bilateral görülmekle birlikte tutulum zamanı ve şiddeti açısından gözler arasında farklılıklar görülebilir. Gözlerden birinde KNV varlığı durumunda diğer gözde 5 yıl içerisinde KNV gelişme riski %50-60 civarındadır³¹. YBMD insidansını belirlemek adına birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ortak noktaları yaşla birlikte insidansın arttığıdır^{26,55}. Beaver Dam çalışmasında erken YBMD'nin 5 yıllık insidansı 43-54 yaşları arasında %3,9; 75 yaş ve üzerinde %22,8; geç YBMD'nin 5 yıllık insidansı tüm yaş gruplarında %0,9; 75 yaş ve üzerinde %5,4 olarak bildirilmiştir²⁶. POLA çalışmasında ise YBMD'nin tüm yaş gruplarında 3 yıllık insidansı %0,49 iken 80 yaş üzerinde %3,41'e ulaştığı saptanmıştır⁵⁶.

2.3 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD için topluma dayalı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış risk faktörleri yaş, etnik köken, heredite ve sigaradır^{26,51,56,59,61}.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişiminde muhtemel risk faktörleri ise şöyle sıralanabilir: Cinsiyet, sosyoekonomik durum, iris rengi, makuladaki pigment yoğunluğu, katarakt ve cerrahisi, refraktif kusur, kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, serum lipitleri ve diyetteki yağ miktarı, vücut kitle indeksi, bel çevresi uzunluğu, antioksidan enzimler, güneş ışığı maruziyeti, diyetle balık tüketimi, ilaçlar, alkol tüketimidir^{51,55,56,69,70,75,79}.

2.3.1 Kanıtlanmış Risk Faktörleri:

1) Yaş: İlerleyen yaş YBMD için en kesin risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle 90 yaş üzeri tüm bireylerde YBMD bulguları izlenmektedir⁵⁷. Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur⁵¹. Diğer iki büyük epidemiyolojik çalışma olan Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında eksudatif YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş ve üzerinde %7.1 ve %7.4 olarak tespit edilmiştir^{26,58}.

2) Sigara: Sigara kullanımı YBMD'nin herhangi bir formu için tartışmasız, önlenabilir bir risk faktörüdür^{26,51}. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile sigara arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur. Sigara içiminin bırakılması ile risk giderek azalır. Sigara içimine bağlı serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstriksiyona bağlı koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağlı RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulmaya ikincil YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir⁵⁹⁻⁶¹.

3) Irk-Etnik Faktörler: Erken ve ileri YBMD'nin beyazlarda siyah ırka göre daha sık olduğu bildirilmiştir^{62,63}. Bu durum, zencilerdeki melanin pigmentinin, serbest radikalleri temizleme etkisi veya pigment epitelini, Bruch membranını, koroidi ve dış retinayı predispozan faktörlere karşı koruyucu etkisi ile açıklanmaktadır^{41,51,52}. Bazı toplumlarda jeografik atrofi daha sık görülürken, bazı toplumlarda neovasküler YBMD daha sık görülmektedir ve bu değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir⁶⁴.

4) Genetik Faktörler: Ailesel yatkınlık YBMD gelişiminde bir diğer kesin risk faktörüdür. Özellikle ikiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda YBMD'de genetik predispozisyonun olduğu gösterilmiştir⁵³. YBMD riski aile öyküsü varlığında 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski 3.1 kat artmaktadır⁶⁵.

2.3.2 Olası Risk Faktörleri:

1) Cinsiyet: Bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında belirli bir fark olmadığı belirtilse, diğer bir çok çalışmanın ortak noktası kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek oranda görüldüğüdür^{51,55,66}. YBMD'nin özellikle 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menopoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır^{59,67}. Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi⁶⁷, arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır⁶⁸.

2) Sosyoekonomik Faktörler: Bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilirken,⁶⁹ bazı çalışmalarda ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir^{29,70}.

3) Alkol Kullanımı: Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunamazken,⁶⁹ bazılarında ilişki bulunmuştur⁷⁰.

4) Güneş Işığı Maruziyeti: İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur^{69,71}. Beaver Dam çalışmasında, UV ışınlarının YBMD riskini arttırdığı belirtilmiştir⁵⁹.

5) Vücut-Kitle İndeksi: Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur^{72,73}.

6) Sistemik Hastalıklar: Kardiyovasküler hastalık YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Karotis arter bufirkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4,5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise iki kat artırdığı gösterilmiştir⁷⁴. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir⁷⁵. Dislipideminin YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler arasında olduğu kabul edilmektedir⁷⁶. Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur⁷⁷. Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür. Hiperhomosistinemi de trombozise yatkınlık yaratarak, koriokapillarisin damar duvarlarında kalınlaşma oluşturarak, koroidde ekstrasellüler matriks artışı yaparak iskemi oluşturur. Bu patolojinin oluşturduğu iskemi sebebiyle özellikle yaş tip YBMD gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir⁷⁸.

7) İlaçlar: Antiasitler, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun beş yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Statinlerin ve aspirinin de özellikle YBMD hasta grubu içerisinde KNVM oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir. Statinlerin bu etkilerinin, kan lipit seviyelerini düzenleyici etkilerinin yanı sıra, anti-inflamatuar etkilerine ve antioksidan özelliklerine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Aspirinin de antiaterosklerotik etkisi ile KNVM gelişiminde önleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir⁷⁹.

8) Antioksidanlar, Vitaminler, Mineraller: Antioksidan enzimler (glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeaksantin) ayrıca selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementler retinanın antioksidan fonksiyonunda rol oynamaktadır. Antioksidanlar, fotooksidasyon ve lipit peroksidasyonuna bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör

hasarını önler ve tamir ederler⁸⁰. Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksantin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır⁸¹. Bazı çalışmalarda oral çinko alımının YBMD gelişimini geriletmediği gösterilse de hastalıkla ilişkili olarak serum çinko seviyelerinde azalma tespit edilememiştir. Yapılan son çalışmalarda, kandaki A vitamini miktarının artması ile RPE'deki lipofuksinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir⁸²⁻⁸³. Omega 3 yağ asitlerinin de YBMD patogenezinde koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Haftada en az iki kez balık tüketimi ileri YBMD riskini anlamlı olarak azaltmaktadır⁸⁴.

9) Refraktif Kusur: Hipermetropik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır^{29,69}. Ancak bütün çalışmalar bunu desteklememektedir^{71,85}.

10) İris Rengi: İris renginin YBMD ile ilişkisine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur^{63,86}. Bazı çalışmalarda, açık renk irisi olan hastalarda YBMD'nin daha sık olduğu bildirilmiştir⁸⁷. Oküler melaninin, antioksidan ve belki de antianjiyogenik etkilerinin olması nedeniyle; ışık nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir⁶³.

11) Katarakt: YBMD ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör de kataraktır. Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların⁷⁶ yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur⁵². Katarakt cerrahisinin neovasküler YBMD sıklığını artırdığı ileri sürülmektedir^{88,89}. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, kataraktöz lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir⁸⁹. Gelişmiş YBMD'ı olan gözlerde katarakt cerrahisinin YBMD progresyonu üzerinde net bir etkisinin görülmediği AREDS çalışmasının 25. raporunda bildirilmiştir⁹⁰.

2.4 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU PATOFİZYOLOJİSİ

Yaşlanma, oksidatif stres, iskemi, inflamasyon ve anjiyenez patofizyolojide yer alan mekanizmalardır.

1.Yaşlanma

a) RPE Hücreleri: Retina pigment epiteli, fotoreseptörler için hayati önemi olan metabolik ve destekleyici fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca kan-retina bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasında ve vitamin A bağımlı vizüel siklusta önemli yeri vardır. Fotoreseptörlerin dökülen apikal dış segmentleri de RPE tarafından fagosite edilir. Yaşla beraber RPE hekzagonal morfolojisini kaybederek sayıca azalmaya başlar ve melanozomlarını kaybeder^{91,92}. Melanin kaybı oksidatif hasarı arttırır⁹³. Yaşla birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin sindirme kapasitesi oksidatif strese bağlı olarak azalır ve sindirilemeyen hücre elemanları lipofuksin ve melanolipofuksin olarak lineer granüller şeklinde RPE bazal yüzeyinin altında birikmeye başlar. Perokside lipidlerden oluşmuş sitoplazmik yıkım ürünü olan sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla aşırı birikime uğrar ve RPE'nin fagositoz yeteneğini bozarak RPE ve fotoreseptör hücre apoptozunu uyarır⁹⁴. Artık maddeler, RPE sitoplazmasının ilk dekadda %1'ini, 80 yaşında ise %19'unu işgal etmektedir⁹². Böylece yaşlanma ile fonksiyonel sitoplazma azalır ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faaliyetin azalmasına neden olabilir^{95,96}. Lipofuksinin toksisitesi ve oluşan reaktif oksijen radikalleri apoptozisi indükleyerek RPE kaybına neden olurlar⁹⁷. Fotoreseptörler ve koriokapillaris için oldukça önem taşıyan RPE hücrelerinin ölümünü fotoreseptör kaybı ve koriokapillaris atrofi izler⁹⁸.

b) Bruch Membranı: Retina pigment epiteli ile koroid arasında bulunan Bruch membranı beş tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koriokapillarisin bazal membranıdır. Bruch membranı kalınlığı yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 µm'den, 10.dekadda 4-6 µm'ye ulaşır⁹⁹. Bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri bazal lineer depozit adı verilen veziküller, granüller ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve 9 birikir^{101,102}. Koriokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalma da, Bruch membranındaki atıkların temizlenmesini azaltır. Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında Tip 1 kollajen artar¹⁰³⁻¹⁰⁶. Proteinler arası çapraz bağlar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış olur. İleri glikozilasyon

ürünleri birikerek makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Makula altı Bruch membranında kollajen dışı proteinler de artar, bu durum fotoreseptör yoğunluğunun makulada daha fazla olması ile ilişkilendirilmektedir¹⁰⁶. Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının hidrolik iletkenliği düşer¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Yaşlanma ve bazal laminar depozit birikimi ile birlikte Bruch membranındaki kalınlık artışı, Bruch membranının fibröz tabakalarındaki kollajen ve elastik liflerde sayıca artış, dizilimlerinde bozulmalar, lipid içeriğinde artış, su permeabilitesi ve oksijen difüzyonunun azalması ile besin-atık değişiminin bozulmasına sebep olur^{99,108}. Bruch membranının ekstrasellüler matriksinde ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen dalgalanmalar RPE ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır.

c) Koriokapillaris: Koroid kalınlığı yaşla azalır. Ramrattan ve arkadaşları, koroidin doğumda 200 µm'den, 90 yaşında 80 µm'ye incelendiğini göstermişlerdir⁹⁹. Koriokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalır. Subfoveolar koroidal kan akımı azalır¹⁰⁰. Koriokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koriokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinüzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır¹¹⁰. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda ise bu sinüzoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının makula bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır¹¹¹. Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra makula bölgesindeki koriokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koriokapillarisle bağımlıdır ve bu hücrelerde bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir¹¹². RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koriokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri, normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koriokapillarisle salgıladığı sitokinler aracılığı ile yakın ilişki içindedir¹¹³. Fotoreseptör-RPE Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koriokapillaris gerekmektedir. Çünkü koriokapillarisin esas fonksiyonlarından biri, bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanı sıra bu bölge fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır¹¹³.

Bütün bu bulgular koriokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini direkt olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir.

2.Oksidatif Stres

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutatyon, vitamin C ve E düzeyleri azalır, lipit peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer. Hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir¹¹⁴⁻¹¹⁶. Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın yüksek radyasyona maruz kalması, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı lipit peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur¹¹⁷. Lipit peroksidasyonu en fazla makulada gerçekleşir¹¹⁸. Serbest radikallere bağlı RPE hücre membranı lipit peroksidasyonu, membranda bleblerin oluşumuna ve bunların RPE altında bazal laminar depozit benzeri depozitler halinde birikmelerine yol açar¹¹⁹.

3.İskemi

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu için temel bir risk faktörü olan sigara kullanımı, kan damarlarını daraltıp kan akışını sınırlandırarak iskemiye katkı sağlamaktadır. İlerleyen yaşla birlikte, RPE'ye kan akışını sağlayan koroidal kan damarlarının çapında ve sayısında azalma görülür. Bruch membranının geçirgenliğinin azalması, koroidden RPE'ye difüzyonu bozabilir. Koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir¹²⁰.

4.İnflamasyon

Gelişen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir¹²¹. Böylece bölgede kronik bir inflamasyon tetiklenmiş olur. İnflamasyon sonucu gelişen hipoksi ve iskemiye bağlı angiogenezis uyarılmakta ve bu da KNV gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

5. Anjiogenez

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların yeniden vaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser,

ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir¹²². Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter/ven tıkanıklıkları ve YBMD anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir¹²³. Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, oküler histoplazmosis, dejeneratif miyopi ve travmaya bağlı olabilir¹²⁴.

Anjiogenezi aktive ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu KNV oluşur. Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks ve hücrel komponentlerin kompleks etkileşimleriyle kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenetik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir¹²⁵. Anjiogenezi uyaran en önemli faktör vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) iken anjiogenezi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktördür (PEDF)¹²⁶.

Druzenin üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM formasyonuna neden olmaktadır. Bruch membranında lipofilik materyalle meydana gelen kalınlaşma sonucunda oksijenin koroidden RPE'ye ve retinaya difüze olmasının azaldığı da öne sürülmüştür. Retina pigment epitelinden VEGF sekresyonu polarize bir sekresyondur, normal oksijen saturasyonunun olduğu koşullarda bazal sekresyon apikal sekresyondan 2–7 kat daha fazladır¹²⁷. Hipoksik koşullarda aradaki bu fark daha da artmaktadır. Koroidal damarlardan köken alan yeni oluşmuş damarlar ve bu damarlara eşlik eden kan ve sıvı, Bruch membranını parçalayıp geçerek subretinal pigment epiteli boşluğuna ve/veya subretinal boşluğa girerek retina yüzeyinde düzensiz elevasyonlara sebep olur. Yatay olarak RPE ve Bruch membranı arasında gelişen yeni damarlar, organize olarak koroidin besleyici damarları ile birleşirler. Yeni damar endotelinin bariyer fonksiyonu gelişmediğinden, retina içi tabakalara sıvı, protein ve lipid sızdırırlar ve kanama eğilimleri fazladır¹²⁷.

2.5 Makula Pigmentleri

Makula ilk kez 1782'de Buzzi tarafından, retinanın en saydam ve ince kısmı olarak tanımlanmıştır¹²⁸. Sonraları retina deliği veya ölüm sonrası bir bulgu olduğunu savunanlar da olmuştur¹²⁹. George Wald 1945 yılında, makula lutea veya sarı nokta'nın, absorpsiyon

eğrisinin karotenoidlerle benzeyen, yeşil yapraklarda bulunan ksantofil ailesine bağlı pigment tarafından oluşturulduğunu göstermiştir¹³⁰. Makula pigmentleri, zeaksantin, mezo-zeaksantin ve luteinden meydana gelen karotenoidlerin karışımıdır¹³⁰. Bu karotenoidler benzer moleküler boyutlarıyla stereoisomerdirler.

Makula pigmentlerinin retina tabakalarında dağılımı farklılık arz etmektedir. Foveolada en yüksek konsantrasyon Henle lifi aksonlarında, fovea dışında ise fotoreseptör aksonlarıyla iç ve dış dış pleksiform tabakadadır. Merkezden uzaklaştıkça iç retina tabakalarındaki makula pigment konsantrasyonu, dış retinadakine göre daha hızlı düşüş göstermektedir. Foveolada zeaksantin dominanttır. Merkezden uzaklaşıldıkça zeaksantin miktarı luteinden daha hızlı düşer ve perifoveal bölgede lutein daha dominant hale gelir. Zeaksantin ve lutein makulada yoğunlaşmakla birlikte tüm retinada bulunmaktadır¹²⁹⁻¹³¹.

Retina, yüksek oksijen içeriği, uzun süreli ışığa maruz kalma, yüksek oranda doymamış yağ asitlerini içermesi nedeniyle serbest radikallerinin oluşumu için uygun bir ortamdır. Makula pigmentlerinin bilinen en önemli işlevleri; filtre edici etkileri ile kromatik aberasyonları azaltmak, retinayı mavi ışığın oluşturduğu fototoksik etkilerden korumak ve aktif antioksidan etkileridir. Makula pigmentleri, serbest radikal önleyici olarak doğrudan ve mavi ışığı filtre ederek dolaylı yoldan retinayı fotokimyasal hasardan korurlar¹³¹. İnsan vücudu bu pigmentleri sentezleyememektedir ve diyetle alınmaları gerekmektedir.

2.6 Lipofuksin ve Fundus Otofloresans

Lipofuksinin lipidlerin oksidatif hasarının son ürünlerini içeren lizozomal rezidüel parçaları temsil ettiği düşünülmektedir ve RPE'de bu fotoreseptör fagositoz ve sindirimiyle ilgilidir. Yaş ile doğru orantılı olarak RPE'deki seviyesi artmaktadır. Retina pigment epitelindeki seviyeleri yaklaşık 480 nm dalga boyunda non-invaziv yöntem olan fundus otofloresans yöntemiyle ölçülebilmektedir^{132,133}.

Floresans, bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun bir dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Otofloresans ise herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Göz dibinde otofloresans özelliği olan moleküllerin bulunması nedeniyle filtreler yardımıyla boya verilmeden fundus görüntüleri elde edilebilir. Bu metoda fundus otofloresans görüntülemesi denmektedir¹³². Fundus otofloresansın retina pigment epitelindeki lipofuksinden

kaynaklandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle FAF, retina pigment epitelini noninvaziv olarak değerlendirebilmektedir¹³³.

Lipofuksin, otofloresans özelliğine sahip, rengi sarı ile kahverengi arasında değişen pek çok farklı molekülün karışımından oluşan bir birikim materyalidir ve tüm postmitotik hücrelerin lizozomlarında birikir. Retina pigment epitelindeki lipofuksin asıl olarak fotoreseptör dış segmentlerinin yıkımı sonucu oluşmaktadır¹³⁵. Yani lipofuksin; yağ asidi, retinoid ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin bir karışımıdır. Lipofuksindeki ana florofor A2E isimli fotoreseptör dış segment yıkım ürünüdür. Lipofuksin miktarıyla elde edilen FAF görüntüsü arasında paralellik olduğu ifade edilmektedir¹³⁶. Sonuçta FAF, oftalmoskopik olarak görülemeyen RPE lipofuksin miktarındaki değişikliklerini ortaya koyabilmektedir.

Normal gözden elde edilen FAF görüntüsünde, optik diskte RPE bulunmaması ve retina damarlarının alttaki RPE'ni bloke etmesi nedeniyle otofloresans olmadığı saptanmıştır. Fundusun geri kalanında RPE'nde varolan lipofuksin sebebiyle otofloresans izlenmektedir. Makuladaki otofloresansın şiddeti luteal pigmentler nedeniyle diğer retina sahalarına göre daha düşüktür¹³⁷.

Fundus otofloresans görüntülemesinin uzun sayılamayacak bir geçmişi vardır ve bu sürede farklı fundus hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu teknik, farklı retina hastalıklarının patogenezinde retina pigment epitelinde meydana gelen metabolik değişiklikleri in vivo olarak değerlendirebilmektedir. Fundus otofloresans görüntülemesi, belirli dalgaboyundaki filtrelerle modifiye edilmiş fundus kameraları veya tarayıcı lazer oftalmoskoplarla elde edilebilmektedir¹³⁵. Tarayıcı lazer oftalmoskoplar, kullanım kolaylığı ve avantajları nedeniyle daha sık kullanılmaktadır. Öncelikle, konfokal özellikleri sayesinde yaklaşık 300 mikronluk bir fokal planın görüntülenmesini sağlar ve kristalin lensten kaynaklanan otofloresansı dikkate almayarak sadece fundus otofloresansını görüntülerler. Ayrıca, kısa sürede seri fotoğraf çekerek dijital ortamda ortalamalarını alıp gürültü oranı düşük yüksek kontrastlı görüntüler sağlarlar. Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopa örnek olarak HRA2 (Heidelberg Retina Angiograph 2, Heidelberg, Almanya) cihazı verilebilir. Bu cihaz uyarıcı ışık olarak, floresein anjiyografi metodu ile özdeş 488 nm dalga boyundaki argon mavisi lazeri kullanmakta ve bariyer filtresi 500 nm ve üstündeki dalga boylarının geçişine izin vermektedir. Cihazın kızılötesi modunda gözdibine net bir şekilde odaklandıktan sonra floresein anjiyografi modunda floresein verilmeksizin FAF görüntüleri kaydedilmektedir. Visucam 500 cihazı ise modifiye fundus kamerasıdır ve fundus otofloresansını tek atış tekniğiyle yaklaşık 520 nm

dalga boyunda mavi yeşil spektral aralıkta ölçmektedir. Otuz ve 45 derecelik açılarla FAF ölçümü yapabilmektedir.

Fundus floresein anjiyografidekine benzer şekilde FAF görüntülemesinde hipootofloresans ve hiperotofloresans terimleri kullanılmaktadır¹³³. Yani, bir retina sahasındaki otofloresans sinyali çevresindekinden daha düşük ise hipootofloresan, fazlaysa hiperotofloresan olarak nitelenmektedir. Makuladaki düşük otofloresans fizyolojik bir durum iken patolojik durumlarda otofloresans karşımıza artmış veya azalmış olarak çıkabilmektedir. Anormal hipootofloresans, RPE atrofisine veya blokaja bağlı oluşurken hiperotofloresans RPE’de artmış lipofuksin birikimi, transmisyon hiperotofloresansı ve otofloresans özelliğine sahip diğer floroforların varlığı nedeniyle ortaya çıkabilmektedir.

2.6.1 Hipootofloresans

1. RPE Atrofisi: RPE atrofisi/hasarı alanları otofloresans görüntülemeye hipootofloresan olarak izlenmektedir ve en tipik örneği kuru tip YBMD olgularındaki jeografik atrofi alanlarıdır. Fundus otofloresans görüntülemeye atrofik sahalar gözdibi muayenesi ve renkli gözdibi fotoğraflarından daha keskin sınırlı ve net olarak ortaya çıkmaktadır. Argon lazer tedavisi, koroid rüptürü ve RPE yırtığı gibi örneklerde de RPE atrofisi alanlarına uyan hipootofloresans izlenir¹³²⁻¹³⁴.

2. Blokaj: Retina pigment epiteli önünde yerleşen intra veya subretinal kanamalar, retina ödemi, subretinal sıvı birikimi (örneğin erken dönem santral seröz koriyoretinopati), pigmentasyon veya ortam opasiteleri (vitreus opasiteleri) gibi farklı nedenlere bağlı olarak otofloresans sinyalinde azalma izlenebilmektedir. Katarakt gelişimi, FAF görüntülerinin elde edilmesini zorlaştıran önemli bir faktördür. Kataraktın mavi ışığı absorbe etmesi nedeniyle net FAF görüntüsü kaydetmek ve detaylı bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir^{132,133}.

2.6.2 Hiperotofloresans

1. RPE’de artmış lipofuksin birikimi: Lipofuksinopatiler olarak isimlendirilebilecek bir grup hastalıkta (Best hastalığı, Stargardt hastalığı, pattern distrofi gibi) artmış lipofuksin birikimine bağlı artmış otofloresans izlenmektedir. Diğer bir hiperotofloresans nedeni ise YBMD’da jeografik atrofi alanlarının çevresinde yerleşen bileşke bölgesindeki metabolizması bozulmuş RPE hücrelerinden alınan artmış otofloresans sinyalidir. Jeografik atrofının zamanla bu alana doğru genişlediği bildirilmiştir¹³³.

2. RPE katının anterior veya posteriorunda yerleşmiş floroforlar: İyileşme dönemindeki santral seröz koriyoretinopati olgularında tipik bir benekli hiperotofloresan saha izlenmektedir. Bunun nedeninin duysal retina dekolmanı nedeniyle RPE tarafından tam olarak fagosite edilememiş ve subretinal alanda biriken fotoreseptör dış segmentleri olduğu öne sürülmektedir^{133,134}. Seröz PED olgularının çoğunda artmış otofloresans sinyali izlenmektedir. Uzun süreli retina kanamalarında da yıkıma uğramış hemoglobinin hiperotofloresans sinyale neden olabilmektedir.

3. Transmisyon hiperotofloresans: Tipik örneği makula deliğidir. Makula deliğinde RPE'yi örten retina dokusu olmadığı için uyarıcı ışık fotopigmentler tarafından tutulmadan direkt RPE'ye ulaşmakta ve otofloresans sinyali daha belirgin olarak izlenebilmektedir^{135,136}. Benzer bir mekanizma gözdibinin bir süre ışıkla uyarılması sonrası elde edilen sinyalin başlangıçtakine göre artmış olmasıdır. Bunun nedeni, fotopigmentlerin gözdibini aydınlatmak için kullanılan mavi dalgaboyundaki uyarıcı ışığı absorbe ederek solması ve bu şekilde RPE'ye ulaşan ışığın artmasıdır^{134,135}. Kistoid makula ödeminde, makulada oluşan kistoid boşluklar luteal pigmentleri lateralize ederek otofloresan sinyalin daha net görülmesine yol açar ve bu nedenle kistler makuladaki fizyolojik hipootofloresans içinde hiperotofloresans adacıklar olarak görünür¹³⁵. Astrositik hamartom ve optik sinir druzeni de klasik hiperotofloresans nedenleridir¹³⁶⁻¹³⁷.

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina polikliniğine Mart 2013 – Mart 2014 tarihleri arasında müracaat eden ve yapılan muayenesinde YBMD saptanan 80 kişilik hasta grubu ile polikliniğimize müracaat eden ve oftalmolojik muayenesi normal saptanan 80 kişilik kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu 50 – 90 yaş arası kişilerden oluşturuldu. Tüm olgular prospektif olarak izlendi. Hasta grubu klinik özelliklerine göre bir ila üç ay arasında değişen sürelerde en az bir yıl süreyle takip edilip kontrol grubu ise üçer aylık kontrollerinde tekrar değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olguların tam oftalmolojik muayenesi ve MPOD ölçümü çalışma öncesi yöntemle ilgili yeterli deneyim kazanmış bir hekim tarafından (A.Ö) yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgular dilate edilerek her muayenede takip ve dökümantasyon amaçlı RFF, OKT, FAF ve MPOD ölçümleri yapıldı.

Olguların görme keskinliği Snellen eşeli ile ölçüldü ve istatistiksel olarak logMAR a çevrildi. Makula pigment dansitesi, RFF ve FAF ölçümleri Visucam 500 cihazı ile yapıldı. Santral makula kalınlığı (SMK) ölçümleri ise SD-OCT (Spectralis II (HRA+OCT), Heidelberg Eng.-Germany) cihazı ile yapıldı. Ayrıca yaş tip YBMD tanısı için olgulara Spectralis II ile FA çekildi. Tüm olguların sigara kullanım öyküsü, beslenme özellikleri, sistemik hastalık varlığı ve aile öyküsü sorgulanarak veriler kaydedildi. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu saptanan tüm olgulara günlük 10 mg lutein, 2 mg zeaksantin içeren ayrıca içinde 60 mg C, 10 mg E vitaminiyle birlikte 330 mg Omega 3 (132 EPA, 66 DHA) bulunan ilaç başlandı.

Çalışmaya alınan gözlerde kuru tip YBMD olanlar Grup 1, yaş tip YBMD olanlar Grup 2 ve kontrol gözleri de Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Gruplar kendi içinde 50-59 yaş, 60-69 yaş, 70-79 yaş ve 80 ve üzeri yaş olarak ayrıldı. Grupları kendi içinde yaş gruplarına göre ve birbirleri arasında MPOD, EİDGK, SMK, lipid tipleri, serum L ve Z seviyeleri açısından kıyaslamak için One-Way ANOVA testi ile yapıldı.

Çalışmaya alınan gözler FAF bulgusu olmayan, hipootofloresan veya hiperotofloresan lezyon olmasına göre 3 gruba ayrıldı. FAF bulguları kör bir biçimde değerlendirildi ve hem hipootofloresans hem de hiperotofloresansın olduğu gözlerde >%50 olan lezyon tipi kabul edildi.

3.1 Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Ø YBMD dışında herhangi bir retina hastalığı bulunan,
- Ø YBMD ye bağlı ağır skarı olan,
- Ø Glokomu bulunan,
- Ø Grade 3 üzeri nükleer sklerozu olan,
- Ø Korneal skar yada opasite gibi fundus görüntülemesini bozacak patolojisi olan,
- Ø Hedef noktasına fikse olamayan yada nistagmusu bulunan,
- Ø Retina fonksiyon bozukluğu yaratan ilaç kullanan,
- Ø Konsantrasyon sorunu bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm olguların başvuru anındaki lipit profilini ve serum lutein ve zeaksantin düzeylerini tespit etmek için kan örnekleri alındı. Her muayenede üçer aylık aralıklarda serum lutein ve zeaksantin düzeyleri için kan örnekleri tekrar alındı. Lipit profili tespiti için alınan kan örnekleri aynı gün D.E.Ü.T.F Biyokimya A.D laboratuvarında çalışıldı. Serum lutein ve zeaksantini için alınan kan örnekleri ise alındıktan sonra buzdolabında saklanarak en geç bir saat içinde soğuk santrifüj edildi ve -80 C° de saklandı. Lutein ve zeaksantin ölçümleri serum örneklerinde aşağıda belirtilen koşullarda yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile gerçekleştirildi (Schimadzu LC). Bilinen konsantrasyonlara karşı ölçülen piklerin altındaki alan ile oluşturulan standart eğriler, örneklerdeki lutein ve zeaksantin miktarlarını belirlemede kullanıldı (Grafik 1).

3.2 Lutein ve Zeaksantin İçin Örnek Ön Hazırlığı:

Örneklerin ışıktan etkilenmemesi için ön işlemler olabildiğince karanlık ortamda yapıldı. Serum örneği etanol ile deproteinize edildikten sonra lutein ve zeaksantin ekstraksiyonu için hekzan kullanıldı. Bu basamaklarda karotenoidlerin stabilitesini sağlamak amacıyla BHT (bütillenmiş hidroksi tolueen) antioksidan olarak ortama eklendi. Elde edilen süpernatant azot altında uçurulduktan sonra THF (Tetrahydrofuran) - İzopropanol (1:1) karışımı ile çözülerek HPLC'e enjekte edildi. Lutein ve Zeaksantin yaklaşık 2,5. dakikada pik verdi (Grafik 2).

3.3 Lutein ve Zeaksantin Analiz Koşulları:

Kolon: 4.0x125 mm C18 kolon

Mobil faz: 1 mg/mL BHT (Bütillenmiş hidroksi tolueen) + asetronitril - metanol (1:1)

Mobil faz akış hızı: 1 mL/dk

Stop Time : 5 dk

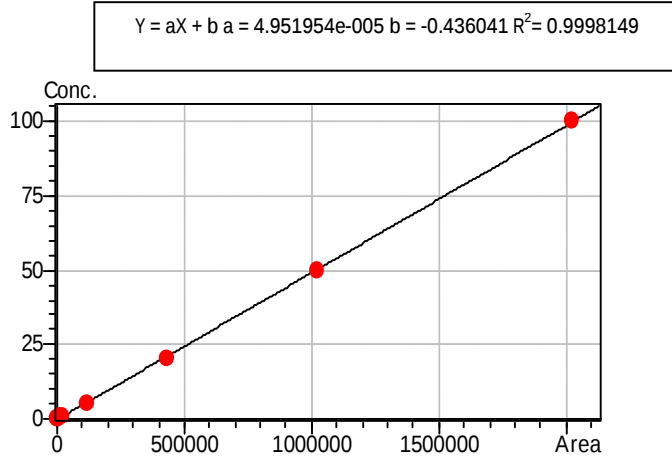
Fırın sıcaklığı: 30 °C

Dedektör: UV-VIS dedektör, 450 nm

Enjeksiyon volümü: 5 µL

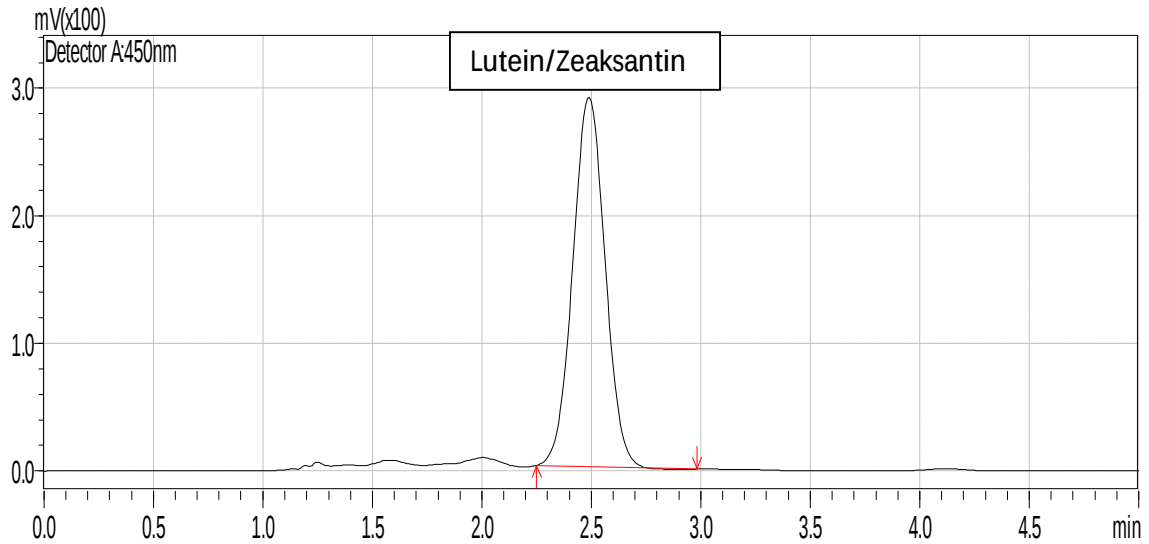
Standart için çözgen: THF-izopropanol (1:1) + 2 mg/ml BHT

Grafik 1: Lutein standart eğrisi



Konsantrasyon	Pikin altında kalan alan
100	1 2022783
50	1 1020772
20	1 429799
5	1 122650
1	1 24275
0,5	1 12513
0,25	1 6651
0,125	1 2823

Grafik 2: Lutein kromatogramı



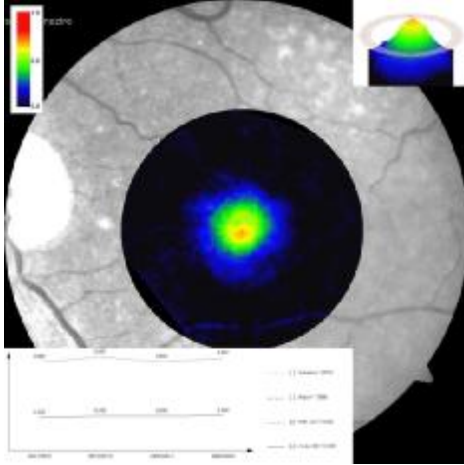
3.4 Visucam 500

Visucam 500 cihazı diğer fonksiyonlarına ilave olarak makula pigment dansitesi ölçümü amacıyla da kullanılan, kolay ve hızlı uygulanabilen, dilatasyon gerektirmeyen, non-invaziv fundus kamerasıdır. Bu cihaz ile FAF, FA, stereo, ICG, MPOD ölçümleri ve ön segment görüntülenmesi yapılabilmektedir. Nonmidriyatik gözlerde (pupil çapı $>3.3\text{mm}$) 30 derecelik, midriyatik gözlerde (pupil çapı $>4\text{mm}$) ise 45 derecelik alanda fundus görüntülenmesi yapılabilmektedir. Cihaz ön lensi ile hasta gözü arasındaki 40 mm'lik mesafeden ölçümler yapılmaktadır.

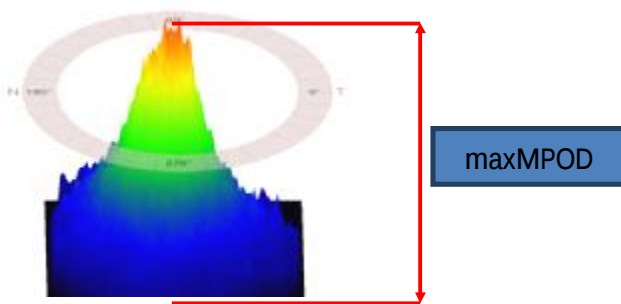
Visucam 500 MPOD'ni makula pigmentlerinin ışık absorpsiyonunun pik yaptığı değer olan 460 nm dalga boyunda ölçmektedir. Tek dalga boyunda ışık (460 nm dalga boyunda mavi ışık) gönderilerek bu ışığın maküler ve paramaküler alandan gelen reflektansı özel bir yazılım algoritması ile cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanarak makula pigment dansitesinin dağılımı belirlenmektedir. Ölçümler hasta, fundus kamerası önünde konumlandırılarak ve cihaz içindeki hedefe odaklanması söylenerek yapılmaktadır. Ölçüm sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandıktan sonra 4 parametre verilmektedir. Bu parametrelerden ortalamaMPOD değeri, ölçüm alınan alandaki MPOD'nin ortalama değerini göstermektedir. MaxMPOD değeri o ölçümde alınan en yüksek MPOD değerini göstermektedir. AreaMPOD değeri MPOD ölçülebilen toplam alanı gösterirken volMPOD değeri tüm MPOD yoğunluklarının toplamını göstermektedir. Makula pigment dansitesi değeri cihaz tarafından otomatik olarak 0-1 arasında skorlandırılmış ve her muayenede alınan değerler birbiriyle kıyaslanabilecek şekilde grafik halinde gösterilmiştir. Resim 1'de Visucam 500 cihazı Resim2'de ise bir olgumuzun MPOD ölçümü takipleri görülmektedir. Resim 3'te MPOD ölçümünde maxMPOD değerini gösteren alan Resim 4'te ise MPOD ölçülen tüm alanlar (areaMPOD) görülmektedir.



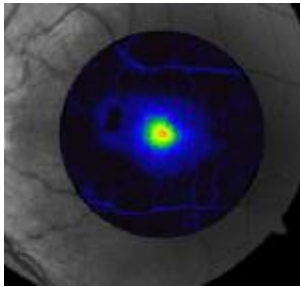
Resim 1: Visucam 500 cihazı



Resim 2: Bir olgumuzun MPOD ölçümü takipleri. Resimde sol üst köşede bulunan renk skalası MPOD yoğunluğu ölçümüne referans olması için üretici firma tarafından geliştirilmiş ve 0-1 arasında derecelendirilmiştir. Sağ üst köşede ise maxMPOD değeri ayrı olarak gösterilmektedir.



Resim 3: maxMPOD değeri



Resim 4: MPOD ölçülen tüm alanlar (areaMPOD)

3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Olgu ve kontrol grubu verileri aşağıda verilen istatistik yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı.

Araştırmada kullanılan test ve yöntemler şunlardır;

- Olgu ve kontrol grubuna ait sosyodemografik ve klinik bazı kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile değerlendirildi.
- Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz Ki-kare (Pearson Ki-kare) testi kullanıldı.
- Gruplar birbiriyle ve kendi içinde yaş gruplarına göre karşılaştırılırken One-Way ANOVA testi kullanıldı.
- Çalışmada araştırılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisini araştırılmasında tekli lineer regresyon analizi ve çoklu lineer regresyon analizi testleri kullanıldı.
- Üçlü nonparametrik verilerin kıyaslanmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.
- İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiş, bulgularda anlamlılığın düzeyini belirtmek için p değeri doğrudan yazıldı.

BÖLÜM IV

BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza kliniğimize başvuran ve yapılan muayenesinde YBMD saptanan 80 olgunun 147 gözü ve yapılan oftalmolojik muayenesi normal saptanan 80 olgunun 153 gözü dahil edildi. Hasta grubunda bulunan 80 olgunun 43(%53,75)'ü kadın, 37(%46,25)'si erkek, kontrol grubunda ise olguların 39(%48,14)'u kadın, 41(%51,86)'i erkek idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 71,17±8,32 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 69,26±9,08 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla 0,066, p=0,163). Kuru tip YBMD'li 99 göz, yaş tip YBMD'li 48 göz vardı. Hastaların ve kontrol grubunun VKİ hesaplandı ve sigara kullanım öyküleri sorgulandı. Sigara kullanımı 0-5 paket/yıl, 6-10 paket/yıl, 11-20 paket yıl ve 20 paket/yıl üzeri olarak gruplandırıldı. Grupların özellikleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1: Olguların sosyodemografik özellikleri

	Grup 1 (n=99)	Grup 2 (n=48)	Grup 3 n= 153	p değeri
Yaş	71,17±8,32 yıl	69,37±9,12 yıl	69,26±9,08	0,066
Cinsiyet	K 55 (%56,4) E 44 (%43,6)	K 27 (%56,2) E 21 (%43,8)	K 39 (%48,14) E 41 (%51,86)	0,163
Lens	Fakik 71 (%71,3) Psödo fak 28 (%28,7.)	Fakik 32 (%66,6) Psödo fak 16(%33,3.)	Fakik 115 (%75.16) Psödo fak38(%24.84)	0,004*
VKİ	25,32±2,9	25,42±3,1	26,02±3,2	0,356
Sigara	Aktif kullanıcı 3 >20 paket/yıl 17 11-20 paket yıl 9 6-10 paket/yıl 6 0-5 paket/yıl 7 Hiç kullanmayan 47	Aktif kullanıcı 2 >20 paket/yıl 12 11-20 paket yıl 8 6-10 paket/yıl 5 0-5 paket/yıl 3 Hiç kullanmayan 21	Aktif kullanıcı 15 >20 paket/yıl 14 11-20 paket yıl 9 6-10 paket/yıl 7 0-5 paket/yıl 18 Hiç kullanmayan 90	

*istatistiksel olarak anlamlı, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2 GÖRME KESKİNLİĞİ

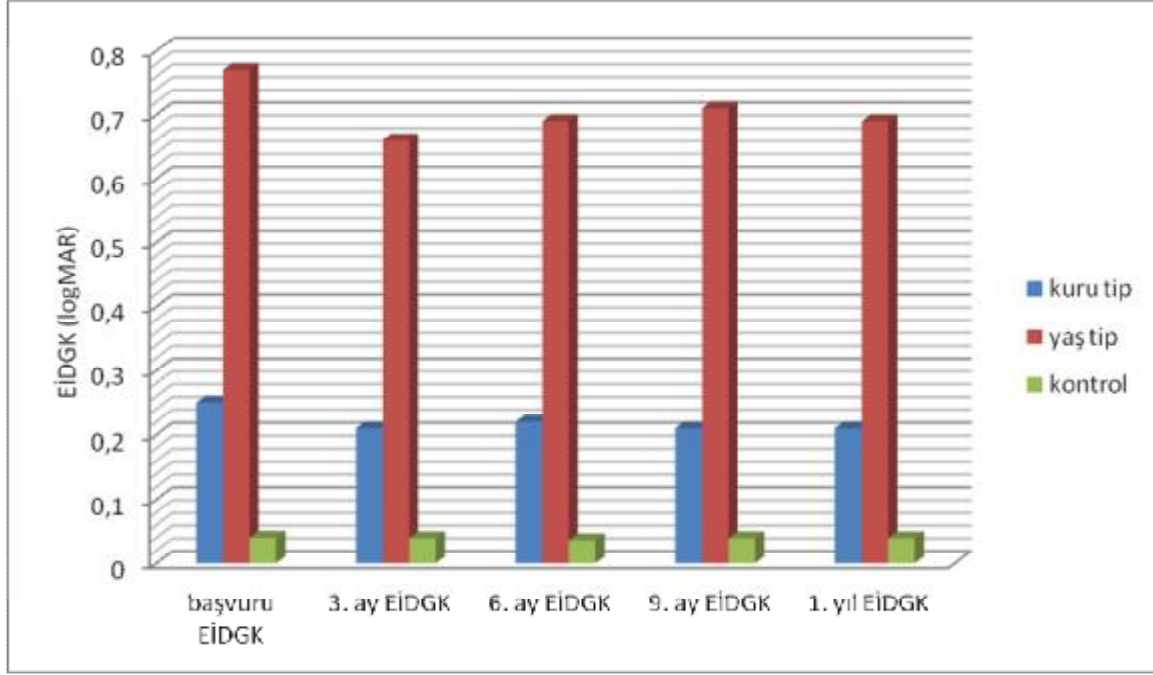
Çalışmaya alınan grupların başvuru anında ortalama EİDGK leri Grup 1’de $0,25 \pm 0,41$ logMAR, Grup 2’de $0,77 \pm 0,23$ logMAR, Grup 3’te $0,04 \pm 0,07$ logMAR saptandı. Gruplar arasında başvuru anında EİDGK açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,000$). Tablo 2’de her üç gruptaki gözlerin yaş gruplarına göre başvuru ve son kontrol EİDGK leri ayrıca Grafik 1’de her üç grubun takipleri sırasındaki EİDGK leri görülmektedir.

Tablo 2: Yaş gruplarına ve YBMD tipine göre başvuru ve son kontrol EİDGK

Yaş grubu	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
50-59 yaş	n=19	n=9	n=40	
Başvuru EİDGK	$0,16 \pm 0,33$	$0,51 \pm 0,38$	$0,03 \pm 0,10$	$p=0,00^*$
Son kontrol EİDGK	$0,06 \pm 0,10$	$0,54 \pm 0,40$	$0,03 \pm 0,10$	$p=0,00^*$
60-69 yaş	n=31	n=14	n=38	
Başvuru EİDGK	$0,19 \pm 0,21$	$0,80 \pm 0,76$	$0,03 \pm 0,04$	$p=0,00^*$
Son kontrol EİDGK	$0,17 \pm 0,26$	$0,77 \pm 0,60$	$0,03 \pm 0,03$	$p=0,00^*$
70-79 yaş	n=30	n=13	n=36	
Başvuru EİDGK	$0,22 \pm 0,33$	$0,68 \pm 0,52$	$0,05 \pm 0,07$	$p=0,00^*$
Son kontrol EİDGK	$0,18 \pm 0,21$	$0,47 \pm 0,42$	$0,04 \pm 0,07$	$p=0,00^*$
>80 yaş	n=21	n=12	n=37	
Başvuru EİDGK	$0,50 \pm 0,82$	$1,08 \pm 0,59$	$0,05 \pm 0,08$	$p=0,00^*$
Son kontrol EİDGK	$0,49 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,61$	$0,05 \pm 0,07$	$p=0,00^*$
P değeri Başvuru EİDGK	$p=0,145$	$p=0,307$	$p=0,902$	
Pdeğeri Son kontrol EİDGK	$p=0,052$	$p=0,566$	$p=0,942$	

*İstatistiksel olarak anlamlı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Grafik 3: YBMD tipine göre olguların bir yıllık izlem süresince EİDGK seviyeleri



EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Başvuru EİDGK'inin çalışmada araştırılan diğer verilerle arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan tekli lineer regresyon analizinde başvuru SMK ile arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu saptandı ($R=0,535$, $R^2=0,287$, $p=0,000$). Santral makula kalınlığı yüksek olan gözlerde görme keskinliğinin düşük olduğu görüldü. Başvuru EİDGK ile FAF arasındaki ilişkiye bakıldığında orta düzeyde korelasyon ($R=0,328$, $R^2=0,107$, $p=0,000$) saptandı. Ortalama EİDGK hipootofloresan lezyon olan gözlerde $0,76\pm0,17$, hiperotofloresan olan gözlerde $0,26\pm0,32$ ve lezyon olmayan gözlerde $0,08\pm0,18$ saptandı ($p=0,000$). Fundus otofloresans tiplerine göre EİDGK seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,000$). Hipootofloresan lezyonu olan gözlerde EİDGK diğer gruplara göre belirgin olarak düşük bulundu. Başvuru EİDGK ile yaş arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan tekli lineer regresyon analizinde anlamlı ilişki saptandı ($R=0,128$, $R^2=0,016$, $p=0,027$). Başvuru EİDGK ile HDL değerleri arasında tekli lineer regresyon analizinde istatistiksel anlamlı ilişki görülmezken ($R=0,101$, $R^2=0,010$, $p=0,082$) çoklu regresyon analizinde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,004$). Yapılan tekli lineer regresyon analizlerinde başvuru EİDGK ile başvuru ortalamaMPOD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($R=0,045$, $R^2=0,040$, $p=0,440$) maxMPOD ile anlamlı ilişki saptanmıştır ($R=0,201$, $R^2=0,040$, $p=0,000$). Tablo 3'te başvuru EİDGK ile çalışmada araştırılan parametrelerin multiple regresyon analizi görülmektedir.

Tablo 3: Başvuru EİDGK nin çalışmadaki diğer parametrelerle çoklu regresyon analizi

Sabit	B	Std. hata	Beta	p değeri
Başvuru SMK	,002	,000	,460	,000*
Başvuru FAF	,113	,029	,193	,000*
Başvuru ortalamaMPOD	-,008	,338	-,001	,981
Başvuru maxMPOD	-,665	,268	-,125	,014*
LDL	,000	,002	,030	,800
HDL	,006	,002	,176	,004*
TG	,000	,000	,035	,596
TK	-,002	,002	-,151	,233
Yaş	,005	,002	,101	,032*
Cinsiyet	-,025	,041	-,030	,532

*İstatistiksel olarak anlamlı, SMK: Santral makula kalınlığı, FAF: Fundus otofloresans, MPOD: makula pigment optik dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol

4.3 SANTRAL MAKULA KALINLIĞI

Çalışmaya alınan gözlerin ortalama başvuru SMK'na bakıldığında Grup 1 de 231,26±81,43 µm, Grup 2 de 391,92±166,21 µm, Grup 3 te ise 231,25±25,54 µm olarak saptandı. Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında Grup 2 de ortalama SMK diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,000). Grup 1 ve grup 3 arasında ortalama SMK değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,999). Son kontroldeki ortalama SMK açısından bakıldığında SMK grup 1'de 233,49±77,46 µm, grup 2'de 367,66±172,73 µm, grup 3'te ise 231,71±15,48 µm saptandı. Son kontrolde de SMK yaş tip YBMD grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). Başvuru ve son kontrol ortalama SMK açısından gruplar kendi içinde yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hiçbir grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Başvuru SMK'nın çalışmadaki diğer parametrelerle ilişkisini kıyaslamak amacıyla yapılan tekli lineer regresyon analizinde SMK'nın, başvuru EİDGK ile orta-yüksek (R=0,535, R²=0,287, p=0,000,), FAF bulguları ile zayıf derecede korelasyonu olduğu görüldü (R=0,251, R²=0,063, p=0,000). Tablo 4'te yaş gruplarına göre ortalama başvuru SMK değerleri, Grafik

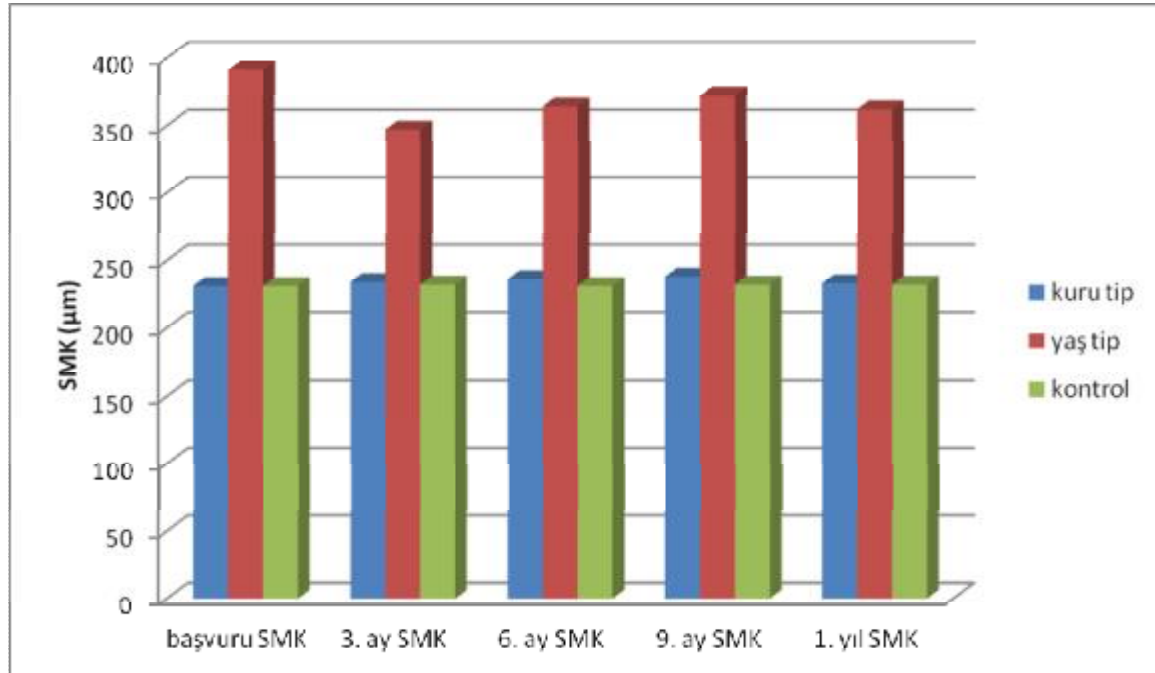
4’de olguların takipleri esnasında saptanan ortalama SMK değeri görülmektedir. Tablo 5’te başvuru SMK’nın diğer parametrelerle çoklu lineer regresyon analizi görülmektedir.

Tablo 4: Yaş gruplarına ve YBMD tipine göre başvuru SMK değeri

Yaş grubu	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
50-59 yaş	n=19	n=9	n=40	
Başvuru SMK	234,11±19,14	373,79±196,62	236,03±18,35	p=0,000*
60-69 yaş	n=31	n=14	n=38	
Başvuru SMK	229,92±48,36	428,47±164,28	232,58±15,15	p=0,000*
70-79 yaş	n=30	n=13	n=36	
Başvuru SMK	224,47±64,72	381,27±142,47	224,16±14,51	p=0,000*
>80 yaş	n=21	n=12	n=37	
Başvuru SMK	235,71±56,99	422,70±164,40	230,12±11,09	p=0,000*
p değeri	p=0,087	p=0,163	p=0,068	

SMK: Santral makula kalınlığı, *İstatistiksel olarak anlamlı

Grafik 4: YBMD tipine göre bir yıllık izlem süresince ortalama SMK değeri



SMK: Santral makula kalınlığı

Tablo 5: Başvuru SMK'nın diğer parametrelerle çoklu regresyon analizi

Parametre	B	Std. hata	Beta	p değeri
YBMD tipi	30,942	8,633	,277	,000*
Yaş	,223	,561	,020	,691
Cinsiyet	5,159	9,852	,026	,601
Başvuru EİDGK	115,618	12,963	,494	,000*
Başvuru FAF	21,125	8,284	,154	,011*
Başvuru ortalamaMPOD	32,393	82,511	,020	,695
Başvuru maxMPOD	-69,198	65,633	-,056	,293
LDL	,429	,423	,125	,311
HDL	-,454	,517	-,057	,380
TG	-,052	,057	-,061	,365
TK	-,288	,387	-,098	,458
Başvuru Lutein	190,077	168,111	,057	,259
Başvuru Zeaksantin	-2557,193	1398,076	-,143	,068

*istatistiksel olarak anlamlı, YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, EİDGK: En iyi düzeltilmiş GK, FAF: Fundus otofloresans, MPOD: makula pigment optik dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol

4.4 FUNDUS OTO FLORESANS (FAF) ve FLORESEİN ANJİOGRAFİ (FA)

Çalışmaya alınan gözlere her muayenede FAF tetkiki yapıldı. Kontrol grubunda yer alan gözlerin hiç birinde lezyon saptanmadı. Kuru tip YBMD grubunda yer alan 99 gözün 48 (%48,5) inde FAF bulgusu saptanmazken 24 gözde (%24,2) hipootofloresan lezyon, 27 gözde (%27,3) hiperotofloresans lezyon saptandı. Yaş tip YBMD grubundaki 48 gözün 4 ünde (%8,3) FAF bulgusu saptanmazken 28 gözde (%58,3) hipootofloresan lezyon ve geri kalan 16 gözde (%33,3) hiperotofloresan lezyon saptandı.

Çalışmaya alınan gözlerden başvuruda kuru tip ve yaş tip YBMD'li olgulara FA çekildi. Kuru tip YBMD grubunda hiçbir gözde sızıntı saptanmazken yaş tip YBMD grubunda 31 gözde (%64,6) FA'da sızıntı saptanırken geri kalan gözlerde sızıntı saptanmadı.

Çalışmaya alınan gözlerin başvuru anındaki FAF bulgularının çalışmada araştırılan diğer parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmek için yapılan tekli lineer regresyon analizinde yaş

ve cinsiyetle anlamlı ilişki saptanmadı. Santral makula kalınlığı ile FAF bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($R=0,251$, $R^2=0,063$, $p=0,000$). FAF bulguları hiperotofloresans, hipootofloresans ve FAF bulgusu yok olarak üç gruba ayrılarak yapılan One-Way ANOVA testinde ortalama SMK hipootofloresan lezyon olan 53 gözde $330,85 \mu\text{m}$, hiperotofloresan lezyon olan 42 gözde $276,79 \mu\text{m}$ ve lezyon bulunmayan 203 gözde $234,04 \mu\text{m}$ olarak saptandı. Tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,000$). Hipootofloresan lezyonu olan gözlerde ortalama SMK kalınlığının diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü.

FAF bulguları ile YBMD tipi arasında da lineer regresyon analizinde anlamlı ilişki olduğu görüldü ($R=0,510$, $R^2=0,263$, $p=0,000$). Kuru tip YBMD grubundaki gözlerin %24,2'sinde hipootofloresan lezyon varken yaş tip YBMD grubundaki gözlerin %58,3'ünde hipootofloresan lezyon olduğu saptandı. Hiperotofloresan lezyon açısından bu iki gruba bakıldığında kuru tip YBMD li gözlerin %27,3'ünde yaş tip YBMD'li gözlerin ise %33,3'ünde hiperotofloresan lezyon olduğu görüldü. Bu sonuçlardan hareketle yaş tip YBMD grubundaki gözlerde hipootofloresan lezyon diğer gruplara göre daha sık görüldü.

Tekli ve çoklu lineer regresyon analizinde FAF bulguları ile ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (ortalamaMPOD için $R=0,082$, $R^2=0,007$, $p=0,158$; maxMPOD için $R=0,089$, $R^2=0,008$, $p=0,125$).

Lipit profili ile FAF bulguları açısından tekli lineer regresyon analizi yapıldığında FAF ile LDL, HDL, TG ve TK açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken çoklu regresyon analizi yapıldığında HDL, LDL ve TK seviyeleri ile anlamlı ilişki saptandı. Tablo 6'da FAF bulgularının çalışmadaki diğer parametrelerle multiple regresyon analizi sonuçları görülmektedir.

Tablo 6: FAF bulgularının çalışmadaki diğer parametrelerle çoklu regresyon analizi

Sabit	B	Std. hata	Beta	p değeri
YBMD tipi	-,243	,061	-,298	,000*
Yaş	-,004	,004	-,050	,300
Cinsiyet	-,084	,070	-,057	,229
Başvuru EİDGK	,140	,104	,082	,177
Başvuru SMK	,001	,000	,145	,011*
Başvuru ortalamaMPOD	-,930	,582	-,079	,111
Başvuru maxMPOD	,386	,465	,043	,407
LDL	-,007	,003	-,264	,028*
HDL	-,006	,004	-,105	,094
TG	,000	,000	-,054	,413
TK	,006	,003	,262	,040*
Başvuru serum L	2,061	1,187	,085	,084
Başvuru serum Z	-33,294	9,762	-,255	,061

*İstatistiksel olarak anlamlı, YBMD:Yaşa bağlı makula dejenerasyonu EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği SMK: Santral makula kalınlığı MPOD: Makula pigment optik dansitesi LDL: Düşük dansiteli lipoprotein HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein TG: Trigliserit TK: Total kolesterol L: Lutein Z: Zeaksantin

4.5 MAKULA PİGMENT OPTİK DANSİTESİ (MPOD)

Çalışmaya alınan gözlere her muayenede RFF ve MPOD ölçümü yapıldı. Kuru tip YBMD grubunda başvuru ortalamaMPOD $0,148 \pm 0,03$, maxMPOD $0,379 \pm 0,09$ saptanırken son kontrolde ortalamaMPOD $0,153 \pm 0,03$, maxMPOD $0,384 \pm 0,09$ bulundu. Ortalama 15,8 ay süreyle takip edilen olgularda başvuru değerleriyle kıyaslandığında son kontroldeki ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla, $p=0,263$, $p=0,156$).

Yaş tip YBMD grubunda başvuru anında ortalamaMPOD $0,157 \pm 0,06$, maxMPOD $0,373 \pm 0,09$ saptanırken son kontrolde bu değerler sırasıyla $0,170 \pm 0,015$ ve $0,383 \pm 0,01$ olarak bulundu. Ortalama 15,8 ay takip edilen gözlerde başvuru değerleriyle kıyaslandığında hiçbir muayenede değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,468$, $p=0,087$).

Kontrol grubunda başvuru ortalamaMPOD $0,158\pm0,08$ maxMPOD $0,399\pm0,07$ saptanırken son kontrolde bu değerler sırasıyla $0,158\pm0,9$ ve $0,396\pm0,07$ bulundu. Ortalama 12,3 ay süreyle takip edilen bu gözlerde hiçbir muayenede bu değerlerde anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0,861$, $p=0,651$).

Gruplar birbirleri arasında kıyaslandığında ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri açısından takip süreleri boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,381$, $p=0,198$).

Gruplar kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,446$, $p=0,569$, $p=0,523$).

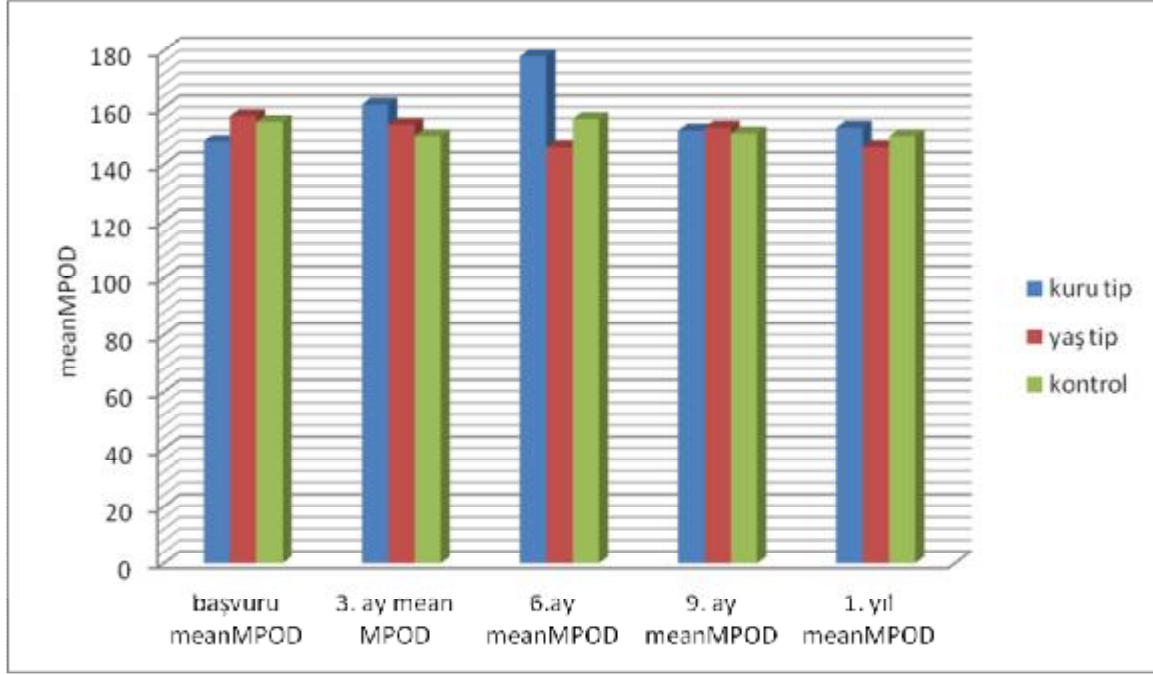
Tablo 7’de yaş gruplarına ve YBMD tipine göre değerleri, grafik 5 ve grafik 6’da grupların başvuru ve son kontrollerindeki MPOD değerleri görülmektedir.

Tablo 7: Yaş gruplarına ve YBMD tipine göre başvuru ve son kontrol ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri

Yaş grubu	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
50-59 yaş				
Başvuru ortalamaMPOD	0,150±0,02	0,132±0,03	0,167±0,15	p=0,317
Son kontrol ortalamaMPOD	0,150±0,08	0,138±0,04	0,154±0,02	p=0,315
Başvuru maxMPOD	0,408±0,34	0,382±0,18	0,378±0,06	p=0,556
Son kontrol maxMPOD	0,388±0,41	0,389±0,21	0,366±0,03	P=0,942
60-69 yaş				
Başvuru ortalamaMPOD	0,147±0,02	0,154±0,08	0,148±0,05	p=0,245
Son kontrol ortalamaMPOD	0,154±0,03	0,158±0,02	0,151±0,04	p=0,541
Başvuru maxMPOD	0,379 ±0,04	0,386±0,06	0,384±0,11	p=0,463
Son kontrol maxMPOD	0,385±0,09	0,383±0,07	0,388±0,13	p=0,387
70-79 yaş				
Başvuru ortalamaMPOD	0,154±0,4	0,161±0,03±	0,163±0,03	p=0,952
Son kontrol ortalamaMPOD	0,159±0,6	0,159±0,06	0,162±0,04	p=0,761
Başvuru maxMPOD	0,394±0,31	0,420±0,18	0,446±0,09	p=0,141
Son kontrol maxMPOD	0,403±0,23	0,408±0,25	0,449±0,10	P=0,268
>80 yaş				
Başvuru ortalamaMPOD	0,130±0,02	0,135±0,03	0,156±0,02	p=0,513
Son kontrol ortalamaMPOD	0,134±0,04	0,128±0,04	0,154±0,05	p=0,795
Başvuru maxMPOD	0,384±0,08	0,318±0,11	0,402±0,08	p=0,056
Son kontrol maxMPOD	0,392±0,01	0,330±0,09	0,403±0,08	P=0,082
P değerleri				
Başvuru ortalamaMPOD	p=0,432	p=0,639	p=0,852	
Son kontrol ortalamaMPOD	p=0,258	p=0,191	p=0,235	
Başvuru maxMPOD	p=0,303	p=0,340	p=0,375	
Son kontrol maxMPOD	P=0,225	P=0,601	P=0,231	

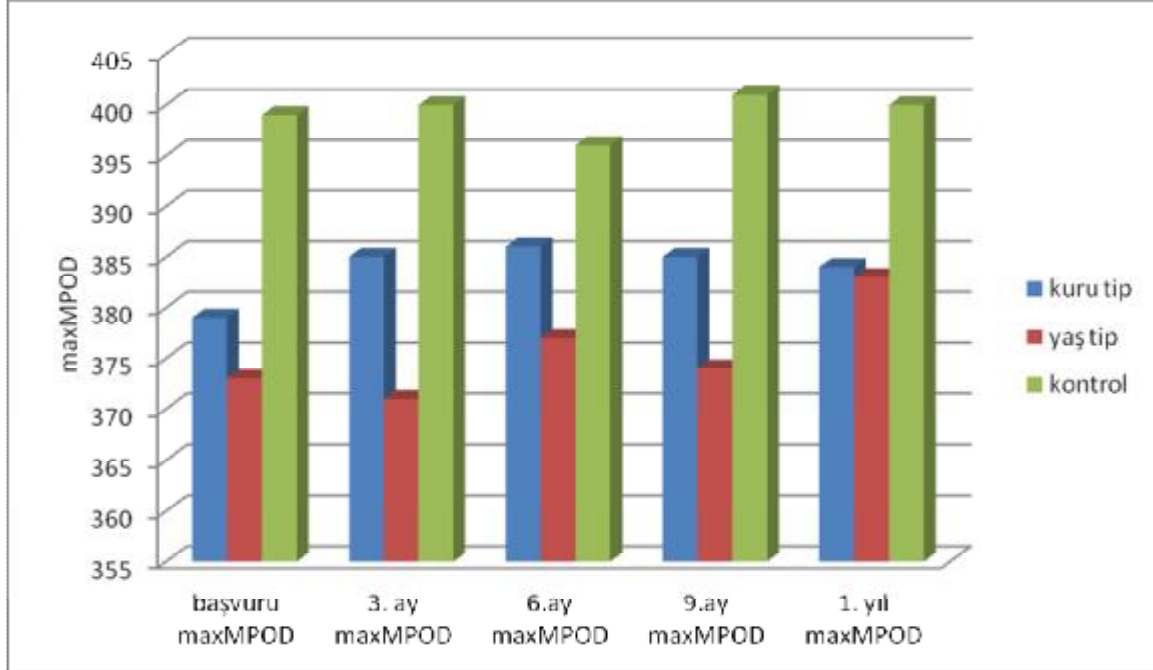
MPOD: Makula pigment optik dansitesi

Grafik 5: YBMD tipine göre bir yıllık izlem süresince ortalamaMPOD değışimleri



MPOD: Makula pigment optik dansitesi

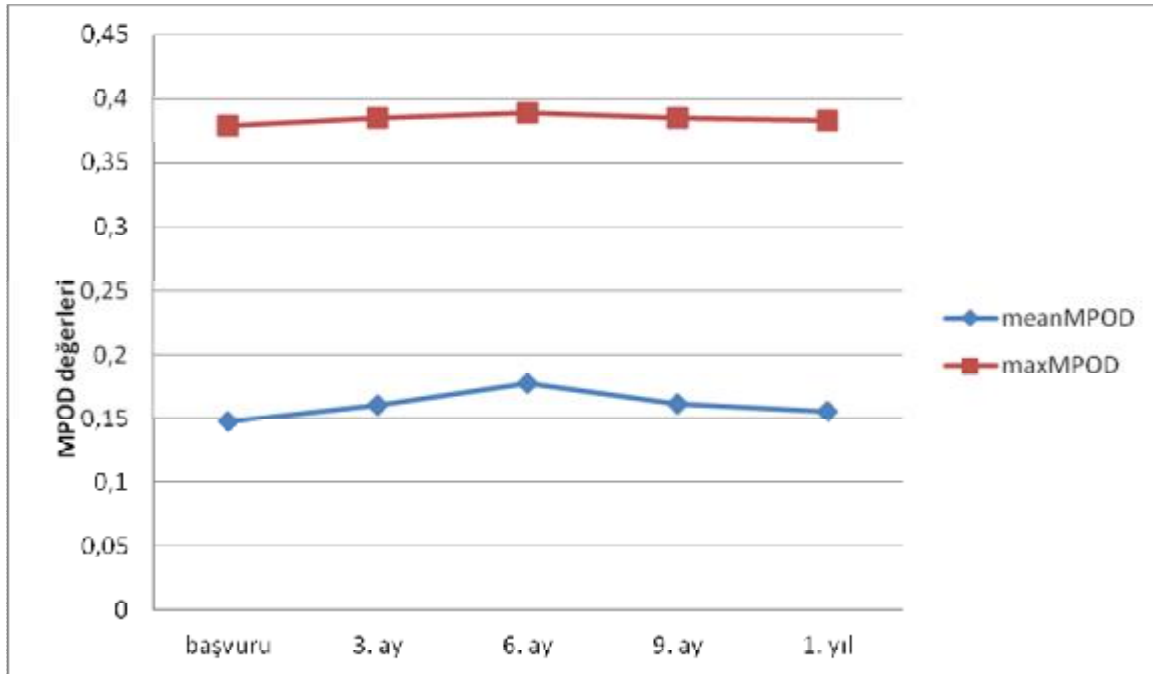
Grafik 6: YBMD tipine göre bir yıllık izlem süresince maxMPOD değışimleri



Kuru tip YBMD grubunda lutein 10 mg ve zeaksantin 2 mg başlandıktan sonra ortalamaMPOD ve maxMPOD değeri 6. aya kadar artış gösterdiği grafiklerde

görülmektedir. Yapılan istatistiksel analize göre 3. aydaki artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,271$). Altıncı ayda ortalamaMPOD değerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,037$) maxMPOD değerindeki artışın anlamsız olduğu ($p=0,182$) saptandı. Altıncı aydan sonra ortalamaMPOD ve maxMPOD değerlerinin istatistiksel anlamlı olmayacak şekilde hafif gerileyerek son kontrole kadar paralel bir seyir izlediği görüldü. Başvuru ve son kontrol ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla $p=0,632$, $p=0,428$). Grafik 7’de kuru tip YBMD grubunda bir yıllık izlem süresince ortalama ve maxMPOD değerleri görülmektedir.

Grafik 7: Kuru tip YBMD grubunda bir yıllık izlem süresince ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri



MPOD: Makula pigment optik dansitesi

Çalışmada araştırılan parametrelerin ortalamaMPOD ile ilişkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan tekli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, lipit paneli, FAF bulgusu, serum lutein ve zeaksantin seviyeleri ile arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Başvuru EİDGK ve SMK değerleri ile ortalamaMPOD arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu. Yapılan çoklu regresyon analizinde ise ortalamaMPOD değeriyle bu iki parametreye ilave olarak TG seviyelerinde anlamlı ilişki olduğu görüldü. Tablo 8’de ortalamaMPOD değerinin çalışmadaki diğer parametrelerle olan ilişkisini gösteren çoklu regresyon analizi görülmektedir.

Çalışmada araştırılan parametrelerin başvuru maxMPOD ile ilişkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan tekli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, FAF bulgusu, HDL, TG, TK, başvuru Lve Z seviyeleri ile anlamlı ilişki saptanmazken LDL, başvuru EİDGK, başvuru SMK ile anlamlı ilişki saptandı. Çoklu lineer regresyon analizinde ise LDL ile anlamlı ilişki saptanmazken TG ile anlamlı ilişki saptanmış olup diğer parametrelerle olan ilişki tekli regresyon analiziyle benzerdi.

Tablo 8: OrtalamaMPOD değerinin çalışmadaki diğer parametrelerle çoklu regresyon analizi

Sabit	Std. hata	Beta	p değeri
Yaş	,000	,098	,281
Cinsiyet	,006	-,077	,399
Başvuru EİDGK	,009	-,221	,031*
Başvuru SMK	,000	-,291	,006*
Başvuru FAF	,004	-,094	,291
LDL	,000	,015	,938
HDL	,000	,011	,914
TG	,000	-,380	,002*
TK	,000	,129	,508
Başvuru L	,174	-,027	,763
Başvuru Z	1,141	-,005	,955

*İstatistiksel olarak anlamlı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, FAF: Fundus Otofloresans, MPOD: Makula pigment optik dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, L: Lutein, Z: Zeaksantin

4.6 LİPİT PROFİLİ

YBMD patogenezinde hiperlideminin rolünü araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve ortak bir görüş birliği sağlanamamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında lipit profilleri One-Way ANOVA testi ile kıyaslandığında sadece HDL açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,020$). Kontrol grubu ile kuru tip YBMD grubu ikili kıyaslandığında HDL açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,016$). Kuru tip YBMD grubunda HDL kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksek saptandı. Diğer lipit tipleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grupların lipit profilleri Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9: Grupların lipit profilleri

Lipit tipi	Grup 1 ort±SD	Grup 2 ort±SD	Grup 3 ort±SD	p değeri
LDL	117,62 ±34,32	115,03±24,87	113,02 ±28,02	0,534
HDL	54,20 ±13,66	51,06±12,05	49,77 ±12,03	0,020*
TG	154,18 ±189,79	139,46±46,11	159±65,21,06	0,605
Total kolesterol	198,13 ±37,07	189,85±35,16	192,74±31,63	0,267

*İstatistiksel olarak anlamlı, SD:Standart deviasyon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Gruplar kendi içinde lipit profili açısından yaş gruplarına göre kıyaslandığında hiç bir grupta hiçbir lipit tipi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4.7 SERUM LUTEİN VE ZEAKSANTİN SEVİYELERİ

Çalışmaya alınan tüm olguların serum L ve Z seviyelerini saptamak amacıyla her muayenede kan örnekleri alınarak çalışıldı. Grup 1’de başvuru serum L ve Z seviyeleri sırasıyla 0,328±0,018 ve 0,049±0,002 olarak bulundu. Grup 2’de bu değerler sırasıyla 0,326±0,011 ve 0,047±0,002, Grup 3’te 0,325±0,038 ve 0,048±0,003 olarak bulundu. Gruplar arasında başvuru L ve Z seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu (L için p=0,79, Z için 0,62). Üçüncü ay serum L ve Z seviyelerine bakıldığında gruplar için sırasıyla L ve Z seviyeleri Grup 1’de L 0,872±0,489, Z 0,063±0,03; Grup 2’de L 0,842±0,382, Z 0,058±0,02; Grup 3’te L 0,355±0,352, Z 0,036±0,02 saptandı. Başvuru değerleriyle kıyaslandığında YBMD gruplarında serum L ve Z seviyeleri açısından anlamlı artış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,000, p=0,000). Kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,762). Altıncı aydaki serum L ve Z seviyeleri Grup 1’de L 0,973±0,482, Z 0,054±0,04; Grup 2’de 0,958±0,542, Z 0,052±0,02, Grup 3’te L 0,346±0,128, Z 0,041±0,002 saptandı. Başvuru ve 3. aydaki seviyelerle karşılaştırıldığında YBMD grubuplarında istatistiksel anlamlı artış saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,000). Olguların bir yıllık kontrollerinde saptanan değerler Tablo 10’da görülmekte olup bu değerlerde 6. aya göre anlamlı artış saptanmadı.

Tablo 10: Grupların takipleri süresince serum lutein ve zeaksantin düzeyleri (µmol/l)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Başvuru	L 0,328±0,018	L 0,326±0,011	L 0,325±0,038	p=0,790
	Z 0,049±0,002	Z 0,047±0,002	Z 0,048±0,003	p=0,620
3. ay	L 0,872±0,489	L 0,842±0,382	L 0,355±0,352	p=0,00*
	Z 0,063±0,03	Z 0,058±0,002	Z 0,036±0,02	p=0,00*
6. ay	L 0,973±0,482	L 0,958±0,542	L 0,346±0,128	p=0,00*
	Z 0,054±0,004	Z 0,052±0,002	Z 0,041±0,002	p=0,00*
9.ay	L 1,003±0,362	L 0,941±0,228	L 0,339±0,179	p=0,00*
	Z 0,056±0,003	Z 0,054±0,002	Z 0,043±0,003	p=0,00*
1.yıl	L 0,957±0,291	L 0,978±0,363	L 0,339±0,281	p=0,00*
	Z 0,051±0,002	Z 0,053±0,002	Z 0,047±0,002	p=0,00*

*istatistiksel olarak anlamlı, L: Lutein, Z: Zeaksantin

Serum L ve Z seviyelerinin çalışmada araştırılan parametrelerle ilişkisine bakıldığında yapılan regresyon analizinde serum L seviyelerinin artışına paralel olarak ortalamaMPOD değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($R=0,612$, $R^2=0,033$, $p=0,001$). Serum Z seviyeleri ile ortalamaMPOD değerleri arasında düşük korelasyon saptandı ($R=-0,132$, $R^2=0,015$, $p=0,125$). Başvuru serum L ve Z seviyelerinin yapılan tekli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, lipid profili ve SMK ile düşük yada hiç korele olmadığı görüldü. Başvuru FAF bulgusu ve başvuru EİDGK ile başvuru serum L ve Z orta düzeyde korelasyon olduğu bulundu.

Başvuru serum L seviyeleri için tekli regresyon analizi yapıldığında lipid tipleri, başvuru maxMPOD, başvuru ortalamaMPOD, başvuru SMK, başvuru EİDGK, yaş ve cinsiyetle anlamlı ilişki saptanmazken başvuru FAF bulgusu ile anlamlı ilişki olduğu görüldü ($R=0,163$, $R^2=0,027$, $p=0,005$). Başvuru serum lutein seviyeleri ve diğer parametrelerin çoklu regresyon analizi Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Başvuru serum lutein seviyelerinin çoklu regresyon analizi

	Std. hata	Beta	P değeri
Yaş	,000	,009	,874
Cinsiyet	,004	-,049	,403
Başvuru EİDGK	,005	,011	,885
Başvuru SMK	,000	,026	,705
Başvuru FAF	,003	,147	,019*
Başvuru ortalamaMPOD	,030	,025	,680
Başvuru maxMPOD	,024	-,028	,656
LDL	,000	,051	,729
HDL	,000	,064	,407
TG	,000	,023	,778
TK	,000	,021	,896

*İstatistiksel olarak anlamlı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, FAF: Fundus Otofloresans, MPOD: Makula pigment optik dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol

Başvuru serum Z seviyeleri için yapılan tekli regresyon analizinde lipit tipleri, başvuru maxMPOD, başvuru ortalamaMPOD, yaş ve cinsiyetle anlamlı ilişki saptanmazken, başvuru FAF bulgusu, başvuru SMK ve başvuru EİDGK arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $R=-0,374$, $R^2=0,140$, $p=0,005$, $R=-0,214$, $R^2=0,043$, $p=0,000$, $R=-0,519$, $R^2=0,263$, $p=0,000$). Başvuru serum zeaksantin seviyelerinin çalışmada araştırılan diğer parametrelerle ilişkisini gösteren çoklu regresyon analizi sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Başvuru serum zeaksantin seviyelerinin çoklu regresyon analizi

	Std. Hata	Beta	p değeri
Yaş	,000	-,014	,768
Cinsiyet	,001	,012	,803
Başvuru EİDGK	,001	-,243	,000*
Başvuru SMK	,000	,039	,502
Başvuru FAF	,000	-,462	,000*
Başvuru ortalamaMPOD	,005	-,095	,062
Başvuru maxMPOD	,004	,022	,673
LDL	,000	-,210	,088
HDL	,000	-,048	,447
TG	,000	-,046	,494
TK	,000	,180	,171

*İstatistiksel olarak anlamlı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, FAF: Fundus Otofloresans, MPOD: Makula pigment optik dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Geri dönüşümsüz körlüklerin başlıca nedenleri arasında yer alan YBMD 65 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybının en sık nedenidir^{1,2}. Özellikle gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansı artış göstermekte ve bu da günümüzde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. YBMD için topluma dayalı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış risk faktörleri yaş, etnik köken, heredit ve sigaradır^{26,51,62,63,64}. Ayrıca kadın cinsiyet^{51,55,66}, sosyoekonomik faktörlerin kötü olması⁶⁹, alkol kullanımı⁷⁰, güneş ışığı maruziyeti⁷⁰, VKİ'nin yüksek olması^{72,73}, kardiyovasküler hastalık varlığı⁷⁴, dislipidemi⁷⁶, kronik ilaç kullanımı⁷⁹, açık renkli iris⁸⁷, geçirilmiş katarakt cerrahisi^{88,89} ve refraktif kusur varlığının^{29,69} olası risk faktörleri olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur.

Makula pigment dansitesi ölçümünün YBMD olgularının izlemindeki yeri ve prognostik bir faktör olup olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır. Geliştirilen farklı cihazlarla ve farklı tekniklerle MPOD ölçümü yapılabilmektedir. Biz çalışmamızda 460 nm tek dalga boyunda mavi ışık göndererek fundus reflektansını ölçen ve otomatik olarak MPOD hesaplayan Visucam 500 cihazını kullandık. Makula pigment dansitesi ölçümü yapabilen diğer cihazların bazıları ve özellikleri Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13: Makula pigment dansitesi ölçümü yapabilen cihazların özellikleri

Özellik	Macuscope	Quantifeye	VISUCAM 200, 500	modified HRA
Teknik	Heterokromatik flicker fotometri	Heterokromatik flicker fotometri	Tek dalgaboyunda Reflektometri	Çift dalga boyunda Reflektometri
Ölçülen değer	Max. OD	Max. OD	Max.OD,meanOD areaOD, volumOD	Max. OD 0.5° Mean OD
Progresyon gösterebilirlik	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Veri ekranı	Sayısal değer	Sayısal değer	3D görüntü 4 sayısal değer	2D görüntü Sayısal değer

Makula pigment dansitesi ölçümü için kullanılan cihazları kıyaslayan çalışmalar yapılmıştır. Delori ve ark.'ları¹³⁸ yaptığı çalışmada 15-80 yaş arasında 159 sağlıklı olguda heterokromatik flicker fotometri ve reflektometri tekniklerini kullanan cihazlarla yapılan makula pigment dansitesi ölçümlerinde iki yöntem arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Creuzot-Garcher ve ark.'ları¹³⁹ sağlıklı 65 gönüllü ile yaptığı başka bir çalışmada ise heterokromatik flicker fotometri ile fundus reflektometri arasında MPOD değerleri açısından negatif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Makula pigment dansitesi ölçüm teknikleri için yapılan yayınlarda hangi tekniğin kullanılacağı konusunda fikir birliği olmadığı görülmektedir.

Çalışmamıza alınan kuru tip YBMD, yaş tip YBMD olgularına günlük 10 mg L ve 2 mg Z başlanmış olup kontrol grubu ise ilaçsız izlendi. Gruplar arasında hiçbir muayenede ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. YBMD gruplarında takip süresi boyunca başvuru değerleriyle kıyaslandığında 6. aya kadar ortalamaMPOD ve maxMPOD değerlerinde artış olup 3. aydaki artış miktarı istatistiksel anlamlı değilken 6. aydaki ortalamaMPOD değeri artışı anlamlı saptandı. Altıncı aydan son kontrole kadar olan sürede ölçülen ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri başvuru değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İlk 6 aylık izlemde serum L seviyeleride başvuruda saptanan değerlerine göre anlamlı artış gösterirken 6. aydan sonraki ölçümlerde bu artışın hafif gerilediği ve son kontrole kadar paralel bir düzeyde seyrettiği görüldü. İlk 6 aylık süre içinde serum L seviyelerinin artışına paralel olarak ortalamaMPOD değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı ($R= 0,61$, $p=0,001$). Huang ve ark.'ları¹⁴⁰ tarafından yapılan çalışmada erken YBMD'li olgulara 10 mg L verilmiş ve serum L seviyeleri ve MPOD değerleri 48 haftalık izlemde değerlendirilmiştir. Serum L seviyelerinde artışla birlikte MPOD'ninde de tüm izlem periyodu süresince artış saptamışlardır. Bu parametrelerdeki artışın birbirleriyle korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu bizim çalışmamızdaki ilk 6 aylık bulgular ile uyumludur.

Konuyla ilgili literatür gözden geçirildiğinde Tsika ve ark. 'ları¹⁴¹ tarafından yapılan L suplemenasyonu verilmeyen kuru tip, yaş tip YBMD olguları ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu ile yaş tip YBMD olguları ve kontrol grubu ile kuru tip YBMD olguları kıyaslandığında ortalama MPOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olması bizim çalışmamızla uyumlu bir bulgudur.

Thurnham ve ark. 'ları¹⁴² tarafından yapılan çalışmada 32 YBMD'li ve 31 sağlıklı gönüllüye L, Z ve mezo-zeaksantin başlanarak başlangıç, 2., 4., 6. ve 8. haftalarda heterokromatik

flicker fotometri yöntemiyle MPOD ölçülmüş ve HPLC yöntemiyle de serum ksantofil seviyeleri saptanmıştır. Çalışmada başvuru ve son kontrolde alınan MPOD değerleri arasında gruplar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızda elde edilen ilk 3 aylık periyotta ortalamaMPOD ve maxMPOD değerlerinde anlamlı fark saptanmaması ile uyumludur.

Graydon ve ark. 'ları¹⁴³ tarafından yapılan, sağlıklı kontrollerle L ve Z'den zengin yiyecek alımının ve L, Z suplementasyonunun MPOD üzerine etkisini araştıran çalışmada; 52 sağlıklı gönüllüye 8 hafta boyunca havuç suyu ve ıspanak tozu verilirken 75 sağlıklı gönüllüye 10 mg L ve 5 mg Z verilmiştir. Çalışmanın başında ve 8 haftanın sonunda yapılan ölçümlerde MPOD değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ilk üç aylık bulgularla uyumludur.

Schalch ve ark. 'larının¹⁴⁴ yaptığı çalışmada ortalama yaşı 26,3 olan 126 sağlıklı gönüllü L (günlük 10 mg L+0,8 mg Z), Z günlük(12 mg Z) ve L+Z (günlük 10 mg L+11,9 mg Z) alan grup olarak üçe ayrılmıştır. Olgular 6-12 ay boyunca günlük 10 veya 20 mg L ve Z almıştır, aylık olarak heterokromatik flicker fotometri ile MPOD , HPLC ile serum L ve Z seviyeleri ölçülmüştür. Lutein ve Z alan grup ile sadece L alan grupta %15'e varan MPOD değerlerinde artış saptanırken bu artış daha çok fovea ve çevresinde iken sadece Z alan grupta MPOD ölçümlerinde %14 artış saptanmıştır ve bu artış retinada daha geniş alanda olmuştur. Bizim çalışmamızda ise hasta grubumuz günlük 10 mg L ve 2 mg Z almış olup MPOD reflektometri yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama 15,3 aylık takip süresinde ilk 6 ayda ortalamaMPOD değerindeki artış anlamlı saptanırken 6. aydan sonraki ortalamaMPOD ve maxMPOD değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Wang X ve ark. 'ları¹⁴⁵ tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında 5 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve 445 olgu çalışmayadahil edilmiştir. Lutein suplementasyonunun MPOD'de anlamlı gelişim sağladığı ortaya konulmuştur. Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur.

Makula pigment optik dansitesi ve EİDGK arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda genellikle benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Çalışmamıza alınan gözlerde başvuru EİDGK gruplar arasında kıyaslandığında tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,000). Kontrol grubunda EİDGK diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken (p=0,000) yaş tip YBMD grubunda başvuru EİDGK diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı düşük saptandı (p=0,000).

Gruplar kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında ise hiçbir grupta EİDGK açısından hiçbir muayenede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan tekli lineer regresyon analizinde EİDGK ile maxMPOD değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu ($R=0,201$, $R^2=0,040$, $p=0,000$) tespit edildi ve çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında bu ilişkinin devam ettiği görüldü ($p=0,004$). Çalışmamızda EİDGK ile ortalamaMPOD değeri arasında ilişki yoktu ($R=0,045$, $R^2=0,002$, $p=0,440$).

Murray ve ark. 'ları¹⁴⁶ tarafından yapılan çalışmada 72 erken YBMD olgusu 2 gruba ayrılarak 36 olguya günlük 10 mg L başlanmış 36 olgu ise plasebo grubuna alınarak olgular 12 ay süreyle takip edilmiş. Hastaların MPOD'leri hetrokromatik flicker fotometri yöntemiyle ölçülerek başvuru ve 12. ayda saptanan EİDGK ve MPOD değerleri kıyaslanmış. Lutein 10 mg alan grupta başvuru ve son kontrol MPOD ve EİDGK değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptanırken plasebo grubunda farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ortalama 15,3 aylık izlem sonucunda L alan olgularımızda MPOD ve EİDGK lerine bakıldığında başvuru ve son kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Beatty ve ark. 'ları¹⁴⁷ tarafından yapılan YBMD olgularında karetonoidlerin etkisini araştıran çalışmada 55 yaş üstü 433 yetişkin çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular plasebo grubu ve karetonoid alan grup (12 mg L, 0.6 mg Z) olarak ikiye ayrılmış. Otuz aylık takip sonucunda her iki grupta da ortalama başvuru EİDGK ve son kontrol EİDGK seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortalama 15,3 aylık takip sonucunda başvuru ve son kontrol EİDGK değerleri arasında fark olmamasıyla benzerdir.

Puell ve ark.¹⁴⁸ tarafından yapılan çalışmada 22 erken YBMD'li ve 27 sağlıklı olgu çalışmaya alınmış. Makula pigment optik dansitesi ve EİDGK arasındaki ilişkiye bakılmış. Makula pigment optik dansitesi düşük olan gözlerde EİDGK'nin de düşük olduğunu bildirmişlerdir ve MPOD düşük saptanan olgulara suplemantasyon desteği sağlanmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak maxMPOD değeri düşük olan gözlerde EİDGK'nin düşük olduğu saptandı.

Makula pigment optik dansitesi üzerine cinsiyet farklılığının anlamlı bir etkisinin olmadığı daha önce yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir^{140,147,148,149}. Çalışmamıza alınan 80 kontrol olgusunun 56'sı kadın 44'ü erkekti, cinsiyete göre başvuru ortalamaMPOD ve maxMPOD değerleri arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,510$, $p=0,325$).

Makula pigment optik dansitesi üzerine en önemli faktörlerden birisi yaştır. Yaş ile birlikte gözümüzdeki yaşlanma süreci başlamaktadır. Esas olarak makuladaki RPE hücrelerinin, oksidatif stres ve yüksek serbest oksijen radikallerinin etkisi ile yani yüksek ve yoğun metabolik aktiviteye bağlı olarak, hem apoptotik eğilimlerinin arttığı, hem de içlerinde lipofuksin gibi lizozomal kaynaklı, fototoksisiteyi arttırıcı ve serbest oksijen radikallerinin etkinliğini teşvik edici maddeleri biriktirdiği bilinmektedir. Ayrıca RPE altında biriken, normal dışı metabolik ürünlerin artışı ile druzen gelişimi ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna eğilimin artması, esas korunması gereken hücrelerin RPE hücreleri olduğunu düşündürmektedir. Bu korunma, önlenabilir risk faktörleri açısından özellikle önemlidir.

Yaş ve MPOD seviyeleri arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilmektedir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Koçak ve ark.¹⁴⁹ tarafından yapılan çalışmada 87 sağlıklı olgunun 174 gözü çalışmaya alınmış. Olgular 20-35 yaş arası grup 1 ve 36-50 yaş arası grup 2 olarak ayrılmış. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılığın bulunmadığı çalışmada grup 1’de MPOD’nin grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuş ve cinsiyetle MPOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Hammond ve Caruso-Avery çalışmalarında, 17-92 yaş arası 217 olgunun analizinde, MPOD’nin yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ortalama MPOD kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur¹⁵⁰. Tsika ve ark.¹⁴⁰ tarafından yapılan çalışmada ise yaş ve cinsiyetle MPOD arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyetle MPOD arasında hem gruplar arasında hemde gruplar kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda kan lipit düzeyleri ile YBMD arasındaki ilişki değerlendirilirken yaş tip, kuru tip ve kontrol grubu arasında HDL düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer lipit düzeyleri ile gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. HDL kuru tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,016$). Gruplar kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında ise hiç bir grupta hiç bir lipit tipi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Konu ile ilgili yazın gözden geçirildiğinde YBMD patogenezinde kan lipitlerinin rolünün tam olarak anlaşılamadığı; konu ile ilgili çok farklı sonuçlar elde edilebildiği görülmektedir. YBMD lipit depozisyonlarının Bruch membranı üzerinde olduğu ve buradaki lipitlerin YBMD patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür¹⁻⁷. Curcio ve ark.’larının

yaptığı çalışmada Bruch membrandaki lipit depozisyonları ile aterosklerotik damar duvarlarındaki lipit depozisyonlarının benzer olduğunu ortaya koymuştur⁷.

Ülkemizde Ulaş F. ve ark.¹⁵¹ tarafından yapılan çalışmada 142 yaş tip YBMD olgusu ile 141 kontrol çalışmayadahil edilmiş, serum total kolesterol ve LDL kolesterollerinin yaş tip YBMD olgularında kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p=0,005$ ve $p<0,001$) bildirilmiştir.

Klein ve ark.¹⁵² tarafından yapılan “metaanaliz çalışmasında Beaver Dam Eye Study (BDES), Blue Mountains Eye Study (BMES), and Rotterdam Study (RS) toplum tabanlı üç kohort çalışması ve toplam 6950 kişi dahil edilmiştir. Çalışmada katılımcılar 20 yıl boyunca 5 yıllık aralıklar ile izlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde 5 yıllık aralıklarda erken YBMD insidansları BDES, BMES, ve RS çalışmalarında sırasıyla %8,1, %15 ve %13 olarak bulunmuştur. Bu metaanaliz çalışmasında kan lipitleri ve lipit yolakları ve genleri ile YBMD insidansı ve progresyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çok yönlü analizlerle yapılan düzeltmeler sonucunda kan lipit düzeyleri, lipit genleri, statin kullanımı ile YBMD insidansı ve progresyonu arasında istatistiksel anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Davari MH ve ark.¹⁵³ tarafından yapılan 32 YBMD hastası ve 32 kontrolün dahil edildiği çalışmada artmış serum kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile YBMD patogenezi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken HDL düzeyleri ile saptanmamıştır ($p<0,001$, $p<0,001$ and $P<0,017$, $p=0,781$).

Munch IC ve ark.¹⁵⁴ çalışmasında 30-60 yaş arası 888 olgu çalışmayadahil edilmiştir. Kadınlarda makuler druzen $>63 \mu m$ ile yüksek serum trigliserid seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,005$). 20 yada daha küçük sert makuler druzen varlığı serum HDL kolesterolün düşüklüğü ve trigliserid düzeyinin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,029$).

Ambreen F. ve ark.¹⁵⁵ tarafından Pakistanlı YBMD olgularının ve kontrollerin kan lipit düzeylerinin araştırıldığı kesitsel randomize olgu kontrol çalışmasında YBMD olan olgularda serum total kolesterollerinin kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu tespit edilirken LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda lipit profili ile FAF bulguları açısından tekli lineer regresyon analizi yapıldığında LDL, HDL, TG ve TK açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken çoklu

regresyon analizi yapıldığında HDL, LDL ve TK seviyeleri ile anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuçlardan hareketle lipit seviyelerinin tek başına değilde diğer faktörle birlikte multifaktöryel olarak değerlendirildiğinde FAF bulguları ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamıza alınan olguların ortalamaMPOD değerleri ile lipit tipleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan tekli lineer regresyon analizinde hiçbir lipit tipiyle ilişki saptanmazken çoklu regresyon analizinde de aynı sonuç elde edilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle lipit seviyelerinin makula pigment dansitesi üzerinde etkili olmadığı düşünülmüştür.

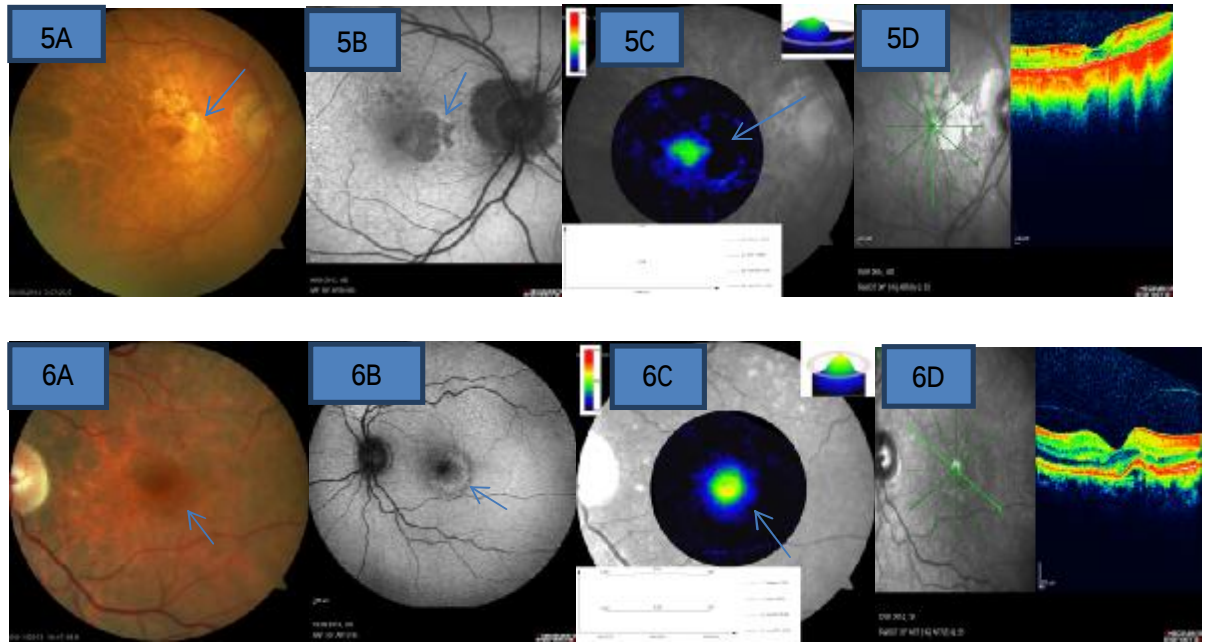
Yaşa bağlı makula dejenerasyonu takibinde FAF'ta artmış yada azalmış FAF paternleri izlenebilmektedir. YBMD ile ilişkili olarak FAF değişiklikleri birçok çalışmada gösterilmiştir¹²⁹⁻¹³⁵. Hiper ve hipootofloresans RPE ve fotoreseptör hücrelerinde fokal değişikliklere bağlı ortaya çıkabilmektedir. RPE'de monogenetik yada multifaktöryel sebeplerle biriken lipofuksin miktarı arttıkça FAF yoğunluğu artmaktadır. Hipootofloresans ise esas olarak RPE de atrofi veya ışığın melanin pigmentasyonu, hemoraji yada intraretinal retinal eksudasyonlar tarafından absorpsiyonu sonucu ortaya çıkar.

Rothenbuehler ve ark.¹⁵⁶ tarafından yapılan çalışmada 63 olgunun 63 gözü çalışmaya alınmış. Hiperotofloresan lezyonu olan 32 olgu grup 1, hipootofloresan lezyonu olan 31 olgu ise grup 2 olarak sınıflandırılmış. OrtalamaMPOD değeri grup 1'de hiperotofloresan alanlarda 0.073 ± 0.083 , normal floresansı olan alanlarda 0.075 ± 0.074 saptanırken, grup 2'de hipootofloresan alanlarda -0.004 ± 0.088 , normal floresans olan alanlarda ise ortalama 0.053 ± 0.075 saptanmıştır. FAF'ın azaldığı alanlarda makula pigment dansitesinde azaldığı, arttığı alanlarda ise MPOD'nin istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. FAF'ın azaldığı alanlarda MPOD'nin ölçülemediği arttığı alanlarda ise MPOD'nin değişmediği görülmüştür. Fundus otofloresansta artmış floresansın sebebinin RPE de biriken lipofuksin olduğu genel kabul gören görüştür. Bizim düşüncemiz makula pigmentlerinin retinadaki anatomik dağılımının foveada Henle liflerinde ve parafoveal alanlarda ise iç ve dış pleksiform tabakada olmasından dolayı hiperotofloresans lezyon saptanan gözlerde makula pigment dansitesinin değişmediğidir.

Çalışmaya alınan gözlerin başvuru anındaki FAF bulgularının çalışmada araştırılan diğer parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmek için yapılan tekli lineer regresyon analizinde SMK ile FAF bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($R=0,251$, $R^2=0,063$, $p=0,000$). FAF bulguları hiperotofloresans, hipootofloresans ve FAF bulgusu yok

olarak üç gruba ayrılarak yapılan One-Way ANOVA testinde ortalama SMK hipootofloresan lezyon olan 53 gözde 330,85 μm , hiperotofloresan lezyon olan 42 gözde 276,79 μm ve lezyon bulunmayan 203 gözde ise 234,04 μm olarak saptandı. Hiperotofloresans olan gözlerde SMK'nın diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. Hipootofloresan lezyonu olan gözlerin çoğunluğunun yaş tip YBMD grubunda olduğu görüldü. Bu iki parametrenin EİDGK ile ilişkisini de araştırmak için yapılan çoklu regresyon analizinde anlamlı ilişki olduğu saptandı ($R=0,263$, $R^2=0,071$, $p=0,000$). Ortalama EİDGK hipootofloresan lezyon olan gözlerde $0,76\pm0,17$ logMAR, hiperotofloresan olan gözlerde $0,26\pm0,32$ logMAR ve lezyon olmayan gözlerde ise $0,08\pm0,18$ logMAR birimi saptandı. Bu parametreler birlikte değerlendirildiğinde hipootofloresan lezyonu olan gözlerde skar veya jeografik atrofi gibi lezyonlara bağlı olarak EİDGK'nin belirgin azaldığı düşünüldü.

Resim 5 ve Resim 6'da olgu örneklerimiz görülmektedir.



Resim 5A'da jeografik atrofisi olan bir olgumuzun RFF görülmektedir. Resim 5B'de FAF da atrofik alanların hipootofloresans görüldüğü izlenmektedir. Resim 5C'de hipootofloresan alanlarda MPOD'nin ölçülemediği görülmektedir. Resim 6A'da druzenoid PED'i olan bir olgumuzun RFF görülmektedir. Resim 6B'de ise bu olgunun druzenoid PED'inin olduğu alanlarda FAF tetkikinde hiperotofloresans lezyon izlenmektedir. Resim 6C'de FAF ölçümünde hiperotofloresans olan alanlarda MPOD'nin hiperotofloresanstan etkilenmediği ve normal seviyelerde ölçüldüğü izlenmektedir.

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Ø Yaş tip YBMD olan gözlerde EİDGK diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı.
- Ø EİDGK nin tüm gruplarda yaş ilerledikçe azaldığı saptandı.
- Ø EİDGK ile çalışmadaki diğer parametrelerin ilişkisine bakıldığında yaş, SMK, maxMPOD ve FAF bulguları ile aralarında anlamlı ilişki olduğu saptandı.
- Ø Fundus otofloresansının azaldığı gözlerde EİDGK'nin de azaldığı görüldü.
- Ø Santral makula kalınlığı yaş tip YBMD grubunda diğer gruplara göre yüksek bulundu.
- Ø Santral makula kalınlığı ile FAF arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. SMK'nın yüksek olduğu gözlerde FAF'ın azalmış olduğu saptandı.
- Ø Yaş tip YBMD grubunda hipootofloresan lezyonların diğer gruplara göre daha yüksek oranda olduğu saptandı.
- Ø Fundus otofloresan bulguları ile yaş, lipit profili ve makula pigment dansitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Ø Başvuru ve son kontrol makula pigment dansitesi değerleri için gruplar birbiri arasında ve kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Ø Hasta gruplarına L 10 mg ve Z 2 mg başladıktan sonra yapılan takiplerde 6. aya kadar makula pigment dansitesinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı ve bu artışın serum L ve Z seviyelerindeki artışla korele olduğu görüldü.
- Ø Başvurudaki ortalama makula pigment dansitesi seviyeleri ile yaş, cinsiyet, FAF bulgusu, lipit tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken EİDGK ve SMK ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı.
- Ø Lipit tipleri açısından gruplar birbiri arasında kıyaslandığında HDL değerleri kuru tip YBMD grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken diğer lipit tipleri açısından anlamlı farklılık yoktu.
- Ø Başvuru serum L ve Z seviyeleri açısından gruplar birbirleri arasında ve kendi içinde yaş gruplarına göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak makula pigment dansitesinin yaş, cinsiyet, YBMD varlığı ve tipinden etkilenmediği görülmüştür. Makula pigmentlerinin anatomik dağılımı dikkate alındığında sadece RPE seviyesinde meydana gelen patolojilerin pigment dansitesini

etkilemediği düşünölmüştür. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için geniş kapsamlı, çok merkezli ve farklı retina hastalıklarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-485.
2. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003;18:845– 854.
3. Gitter KA. Age-related macular degeneration. In: Yannuzzi LA eds. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. Philadelphia. J.B. Lippincott Company, 1989:15-25.
4. Ngai LY, Stocks N, Sparrow JM, et al. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration. 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom *Eye* 2011;25:784–793.
5. Wald G. Human vision and the spectrum. *Science*. 1945;101:653-658.
6. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res*. 1985;25:1531-1535.
7. Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A, Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:2033-2040.
8. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM et al. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res*. 1997;64:211-218.
9. Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, Schalch W, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, III: effects of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophyllfree monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:692-702.
10. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:674-685.
11. Khahik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1802-1811.
12. John J. Weirer, Retinal Pigment Epithelial Lipofuscin and Melanin and Choroidal Melanin in Human Eyes *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:145-152, 1986

13. Feeney-Burns L: The pigments of the retinal pigment epithelium. In Current Topics in Eye Research, Vol 2, Zadunaisky JA and Davson H, editors. New York, Academic Press, 1980, pp. 119- 178.
14. Maumenee AE. Symposium: Diseases of the macula, clinical manifestation. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryn 1965;69:605-613.
15. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classification. II. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 1967;63:573-585.
16. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies, Survey of Ophthalmol 2003;48 257–293.
17. De Jong PT. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1474– 1485.
18. Stamper RL, Grossniklaus HE, Kincaid MC. Pathogenesis dynamics of age-related macular disease at the choroid- retinal pigment epithelium photoreceptor complex. In: Loeffler KU et al. Macular disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:345-374.
19. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. European journal of epidemiology 2003;18:845-854.
20. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: One year results of two randomized clinical trials-TAP Report No.1. Arch Ophthalmol 1999;117: 1329-1345.
21. El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L. Age-related macular degeneration. Br J Hosp Med 2005;66:677-681.
22. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161- 1173.
23. Donders FC. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. Arch Ophthalmol 1854;1:106–118.

24. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013;33:265-276.
25. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser-photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44:1-29.
26. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992;99:933-943.
27. Coffey AJ, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol* 1986;102:164-171.
28. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol* 1985;92:615-627.
29. Age Related Eye Disease Study Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmol* 2000;107:2224-2232.
30. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
31. Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration: the Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
32. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268.
33. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* 1990;108:825-831.

34. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodruzen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183-191.
35. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular druzen. *Am J Ophthalmol* 2008;145:317-326.
36. Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, et al. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmol* 1996;103:1458-1466.
37. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmol* 1997;104:1677-1691.
38. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-577.
39. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 621-625.
40. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1997;106:1768-1779.
41. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol* 2001;132:668-681.
42. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
43. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-374.
44. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanin green video angiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 1992;12:191.

45. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998;6:74-79.
46. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984;4:205-220.
47. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-412.
48. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no.13. *Ophthalmol* 2004;111:1993-2006.
49. Friedman DS, Kotz J, Bressler NM, Rahmani BJ, Tielsch JM. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1999;106:1049-1055.
50. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 1998;105:1359-1363.
51. Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam eye study. *Ophthalmol* 1995;102:205-210.
52. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2001;20:227-253.
53. Tuo J, Bojanowski C, Chan C. Genetics factors of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Res* 2004;23:229-249.
54. Jonasson F, Arnarsson A, Sverisson T, et al. 5- year incidence of age-related maculopathy-Reykjavik Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3083.
55. Leibowitz HM, Krueger DE, Mauser LR. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.

56. Delcourt C, Lacroux A, Carriere I, POLA Study Group. The three- year incidence of age-related macular degeneration: The " Pathologies Oculaires Liees a l'Age" (POLA) Prospective Study.
57. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmol* 1996;103:871-877.
58. You QS, Xu L, Yang H, et al. Five-year incidence of age-related macular degeneration: The Beijing Eye Study. *Ophthalmol* 2012;8:3.
59. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997;104:7-21.
60. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-227.
61. Klein R, Klein BE, Linton KL, et al. The relation of age-related maculopathy to smoking. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200.
62. Bressler SB, Muñoz B, Solomon SD, West SK; Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008;126:241-245.
63. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:109-115.
64. Ergin MH, Koçak N. Yaşa bağlı makula dejeneresansında epidemiyoloji ve etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;41:1-6.
65. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-710.
66. Vinding T. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989;76:609-616.
67. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992;99:1527-1534.

68. Snow KK, Cote J, Yang W, et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
69. Eye Disease Case-Control Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
70. Klein R, Klein B, Jensen Sc, et al. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmol* 1994;101:1969-1979.
71. Cruickshanks K, Klein R, Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;11:514-518.
72. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-1199.
73. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-752.
74. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1354-1359.
75. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:404-409.
76. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-495.
77. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmol Epidemiol* 1999;6:125-143.
78. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:84-89.
79. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-624.

80. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, et al. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:311-317.
81. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003;2-20.
82. Cho E, Hung S, Willett WC and et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-218.
83. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728- 1737.
84. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Relationship of Dietary Lipid Intake and Age Related Macular Degeneration in a Case Control Study: AREDS Report No 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671-679.
85. Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:419-423.
86. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3778-3782
87. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 2003;110:1526-1533.
88. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmol* 2003;110:1960-1967.
89. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2008;53:359-67.

90. Chew EY¹, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, Klein R, Klein BE, Ferris FL 3rd. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):297-303. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.019. Epub 2008 Dec 16.
91. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1691-1699.
92. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195–200.
93. Wilcox DK. Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1988;29:1205-1212.
94. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-3164.
95. Sundelin SP, Wihlmark U. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998;17:851-857.
96. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retina pigment epithelium: A review. *Eye* 1995;9:763-771.
97. Suter M, Reme C, Grimm C, Wenzel A, Jäätelä M, Esser P. Age-related macular degeneration. The lipofuscin component n-retinyl-n-retinyliden ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 39625–39630.
98. Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs aging* 2002;19:101-133.
99. Ramrattan RS, van der Schaft TL. Morphometric analysis of the Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-2864.
100. Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby 2001;1051-1063.

101. Ruiz A, Brett P, Bok D. TIMP 3 is expressed in retina pigment epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:467-474.
102. Leu ST, Batni S. Druzen are cold stops for proteolysis: Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2002;74: 141-154.
103. Sarks SH. Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-341.
104. Bailey TA, Alexander RA, Dubovy SR, Luthert PJ, Chong NH. Measurement of TIMP expression Bruch's membrane thickness in human macula. *Exp Eye Res* 2001;73:851-858.
105. Starita C, Hussain AA, Patmore A, Marshall J. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:762-767.
106. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
107. Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, Marshall J. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: Implications of macular disease. *Exp Eye Res* 1996;62:565-572.
108. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290-1297.
109. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:1-18.
110. Flower RW, Hochheimer BF. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:248-261.
111. Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging on Foveal Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:150-154.
112. Young RW. Pathophysiology of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291-306.

113. Campochiaro P. Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int. Rev Cytol* 1993;146:75-82.
114. Marshall J. The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-295.
115. Liles MR, Newsome DA. Antioxidant enzymes in the human RPE. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1285-1288.
116. Friedrichson T, Kalbach H, Buck P, van Kuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995;14:693-701.
117. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-134.
118. de La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3497-3499.
119. Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME. The phototoxicity of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:129.
120. Luty G, Grunwald J, Wavre-Shapton ST, et al. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35-38.
121. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration. The involvement of giant cells in atrophy of retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:364-371.
122. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol* 1994;9:807-843.
123. Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: an update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol* 1994;38:519-540.
124. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3974-3979.
125. Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, et al. Etiology of late age-related macular disease. In *Age-related macular degeneration*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006:23-29.

126. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;13:57.
127. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421-428.
128. Buzzi F. Nuove sperienze fatte sulli occhio umano. *Opuscoli Scetti Science e Sulle Arti*. 1782;5:87.
129. Nussbaum JJ, Pruett RC, Delori FC. Historic perspectives. Macular yellow pigment. The first 200 years. *Retina*. 1981;1:296-310.
130. Wald G. Human vision and spectrum. *Science* 1945;101:653.
131. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, et al. Analysis of the macular pigment by HPLC:retina distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29:843-849.
132. Berendschot TT, Goldbohm RA, Klöpping WA, et al. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3322-3326.
133. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:718-729.
134. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:407-412.
135. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye (Lond)*. 1995;9:763-771.
136. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110:392-399.
137. Framme C, Walter A, Gabler B, Roeder J, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:161-167.

138. Delori FC, Goger DG, et al. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Op Soc Am (A)* 2001; 18: 1212-1230
139. Creuzot-Garcher C, Koehrer P, Picot C, Aho S, Bron AM. Comparison of two methods to measure macular pigment optical density in healthy subjects *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May 2;55(5):2941-2946.
140. Huang YM¹, Yan SF, Ma L, Zou ZY, Xu XR, Dou HL, Lin XM Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration. *Nutrition*. 2013 Feb;29(2):387-392.
141. Tsika C, Tsilimbaris MK, Makridaki M, Kontadakis G, Plainis S, Moschandreas J. Assessment of macular pigment optical density (MPOD) in patients with unilateral wet age-related macular degeneration (AMD). *Acta Ophthalmol*. 2011 Nov;89(7):e573-578.
142. Thurnham DI, Nolan JM, Howard AN, Beatty S. Macular response to supplementation with differing xanthophyll formulations in subjects with and without age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Oct 14.
143. Graydon R, Hogg RE, Chakravarthy U, Young IS, Woodside JV. The effect of lutein- and zeaxanthin-rich foods v. supplements on macular pigment level and serological markers of endothelial activation, inflammation and oxidation: pilot studies in healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2012 Jul;108(2):334-342.
144. Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Feb 15;458(2):128-135.
145. Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of Lutein Supplementation in the Management of Age-Related Macular Degeneration: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Ophthalmic Res*. 2014 Oct 25;52(4):198-205
146. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar 11;54(3):1781-1788.

147. Beatty S, Chakravarthy U, Nolan JM, Muldrew KA, Woodside JV, Denny F, Stevenson MR. Secondary outcomes in a clinical trial of carotenoids with coantioxidants versus placebo in early age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):600-606.
148. Puell MC¹, Palomo-Alvarez C, Barrio AR, Gómez-Sanz FJ, Pérez-Carrasco MJ. Relationship between macular pigment and visual acuity in eyes with early age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013 Jun;91(4):298-303.
149. Koçak N, Kaya M, Kaynak S. Makula pigment optik dansitesinin yaşa bağlı değişim analizi. *TJO*. 2010; 40(5): 260-265
150. Hammond BR Jr, Fuld K, Snodderly DM. Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res*. 1996;62:293-297.
151. Ulaş F, Balbaba M, Özmen S, Çelebi S, Doğan Ü. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2013 Oct;33(5):485-491.
152. Klein R, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Gao X, de Jong PT, Sivakumaran TA, Burlutsky G, McKean-Cowdin R, Hofman A, Iyengar SK, Lee KE, Stricker BH, Vingerling JR, Mitchell P, Klein BE, Klaver CC, Wang JJ. Lipids, lipid genes, and incident age-related macular degeneration: the three continent age-related macular degeneration consortium. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep;158(3):513-524.
153. Davari MH¹, Gheitasi H, Yaghobi G, Heydari B.J Correlation between Serum Lipids and Age-related Macular Degeneration: A Case-Control Study. *Res Health Sci*. 2013 May 29;13(1):98-101.
154. Munch IC, Linneberg A, Larsen M. Precursors of age-related macular degeneration: associations with physical activity, obesity, and serum lipids in the inter 99 eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun 6;54(6):3932-3940.
155. Ambreen F, Khan WA, Qureshi N, Qureshi IZ. Assessment of serum lipids in patients with age related macular degeneration from Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2014 Jun;64(6):664-669.

156. Rothenbuehler SP1, Wolf-Schnurrbusch UE, Wolf S. Macular pigment density at the site of altered fundus autofluorescence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Apr;249(4):499-504.

ÇALIŞMA GRUBU

HASTA GRUBU

No	İsim	HastaNo
1	Z. Ç	994673
2	K.S	1286225
3	Ö.G	203605
4	S.A	1134042
5	N.İ	209994
6	E.G	511723
7	H.M	280342
8	A.G	212200
9	Z.A	260124
10	A.Ö	1181775
11	N.S	2221356
12	Y.Ş	684505
13	M.A	1144428
14	S.Ç	1289519
15	M.A	185952
16	Ş.T	1077375
17	M.T	1246597
18	S.S	105939
19	G.K	964931
21	M.D	542588
22	B.S	1261901
23	M.Ç	278549
24	N.İ	1135943
25	F.T.A	263337
26	A.K	288486
27	R.Y	4337671
28	C.K	321838
29	N.T	1277292
30	F.B	39148

No	İsim	HastaNo
31	A.U	706481
32	Z.B	1241790
33	H.Y	1185015
34	F.Y	267274
35	T.Y	1237125
36	M.Z	217573
37	C.G	1286567
38	R.K	1291100
39	A.Y	229762
40	G.B	1262089
41	M.K	1291197
42	T.E	599169
43	Ş.Ç	1277282
44	H.Y	148810
45	Z.A	123685
46	G.E	387208
47	M.A	1244964
48	N.Y	501252
49	Z.T	266581
50	S.E.İ	1293469
51	M.B	108887
52	C.K	564030
53	B.A	528227
54	O.Y	1262304
55	S.A	819613
56	N.Z	828678
57	C.P	36928
58	H.G	1289785
59	A.B	1289831

No	İsim	HastaNo
60	Y.E	1288382
61	D.E	1288588
62	F.D	870357
63	H.O	627799
64	Ş.Ö	1281099
65	N.M	1282007
66	N.G	1294348
67	H.K	1294403
68	N.G	205040
69	U.Ş	235519
70	N.Y	1294767
71	Z.Ç	1290206
72	M.Ü	238667
73	F.D	1281198
74	O.A	1261199
75	S.D	1195648
76	K.D	1311292
77	N.K	742533
78	N.K	34816
79	A.O	126827
80	F.Ş.İ	381237

KONTROL GRUBU

No	İsim	HastaNo
1	Z.K	254429
2	A.K	242923
3	N.D	328124
4	A.Ü	268433
5	S.A	35698
6	S.A	4290467
7	A.K	534985
8	Ş.K	723677
9	Y.Ö	178467
10	K.E.G	4052710
11	E.S	25271
12	H.C.E	571797
13	S.Ç	1566666
14	B.K	297416
15	M.K	692904
16	N.A	179772
17	A.Ö	1304249
18	A.K	217094
19	N.K	397492
20	Ş.Ö	331541
21	N.A	4368525
22	A.D.A	4366347
23	Ş.Ö	96434.0
24	N.A	4295017
25	Ş.A	4417521
26	S.A	4388645
27	D.A	1135698
28	O.A	286982
29	P.A	4422879

No	İsim	HastaNo
30	A.U	4419622
31	N.A	1209618
32	H.D	4404020
33	M.E.D	1423527
34	A.Ç	1270638
35	Z.K	684429
36	A.K	2158923
37	Ü.A	4338624
38	D.N	823421
39	K.C	4369584
40	H.Ö	4421236
41	Ö.Z	624158
42	B.Ö	4338942
43	B.D	4256515
44	V.Ş	4326320
45	C.R	36289
46	H.B	4332586
47	A.Ç	158762
48	S.Ç	4398521
49	O.G	238695
50	A.G	239321
51	S.B	4357852
52	K.T	4384722
53	H.Ş	4391992
54	G.H	102563
55	C.T	215483
56	F.T	4342633
57	M.Ö	1327411
58	G.I	4336852

No	İsim	HastaNo
59	Y.Ö	178467
60	Ş.Ö	331541
61	D.A	1135698
62	D.N	823421
63	H.İ.Ö	4352362
64	Ö.A	4387715
65	Y.E	4396544
66	M.G	4351206
67	Y.K	368254
68	A.K	221094
69	S.E	25271
70	K.B	297426
71	N.B	169782
72	D.K	338164
73	S.K	723677
74	K.S	1286225
75	M.D	542588
76	H.Y	1185015
77	R.K	1291100
78	A.Ç	1270638
79	C.G	1286567
80	S.A	4290467