

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

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSINDA
ORBİTAL KAN AKIMININ RENKLİ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mine Yıldırım

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Yıldırım Bayezıt Şakalar

DİYARBAKIR 2010

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince emeğini bizden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam; Prof. Dr. M. Kaan Ünlü'ye, her zaman ilgisini ve desteğini gördüğüm hocalarım; Doç. Dr. Sevin Söker Çakmak'a, Doç. Dr. S. Uğur Keklikçi'ye, Doç. Dr. İhsan Çaça'ya, Yrd. Doç. Dr. Alparslan Şahin'e, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen tez danışmanım; Yrd. Doç. Dr. Y. Bayezit Şakalar'a, her zaman yanımda olup beni destekleyen sevgili eşim M. Aykut Yıldırım'a ve aileme, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mine Yıldırım

KISALTMALAR

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD

AREDS: Age-Related Eye Disease Study Research Group

BDES: Beaver Dam Eye Study

BMES: Blue Mountain Eye Study

BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

DA: Disk alanı

DM: Diabetes mellitus

EDCCS: Eye Disease Case Control Study

EDV: End diastolic velocity

ETDRS: Early treatment of diabetic retinopathy study

FAZ: Foveal avasküler zon

FDA: Food And Drug Administration

FDT: Fotodinamik tedavi

FA: Floresein anjiyografi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FOCUS: The Phase II Rhufab V2 Ocular Treatment Combining The Use Of Visudyne To Evaluate Safety

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT: Hipertansiyon

İSYA: İndosiyanin yeşili anjiyografisi

KNV: Koroidal neovaskülerizasyon

LALES: Los Angeles Latino Eye Study

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LFK: Lazer fotokoagülasyonu

MARINA: Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD

MESA: Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis

MMP: Matriks metalloproteinaz enzimleri

MPS: Macular Photocoagulation Study

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

OKT: Optik koherens tomografi
OA: Oftalmik arter
PED: Pigment epitel dekolmanı
PEKF: Pigmet epitel kökenli faktör
PSA: Posterior silier arter
PSV: Peak systolic velocity
RES: Rotterdam Eye Study
RI: Rezistivite indeksi
RPE: Retina pigment epiteli
SRA: Santral retinal arter
SRAT: Santral retinal arter tıkanıklığı
SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı
TAP: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TGF- β : Transforming growth factor- β
TPA: Doku plazminojen aktivatörü
TTT: Transpupiller termoterapi
UV: Ultraviyole
VEGF: Vascular endothelial growth factor
VISION: Inhibition Study In Ocular Neovascularization
VIP: Verteporfin In Photodynamic Therapy
WARMGS: Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ-----	1
2. GENEL BİLGİLER-----	3
2. 1. MAKÜLA ANATOMİSİ-----	3
2. 2. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ -----	4
2. 3. YBMD RİSK FAKTÖRLERİ -----	4
2. 4. YBMD FİZYOLOGİSİ -----	8
2. 5. YBMD HİSTOPATOLOJİSİ -----	9
2. 6. YBMD'DE KLİNİK -----	10
2. 7. YBMD SINIFLAMASI-----	11
2. 8. TANI YÖNTEMLERİ-----	17
2. 9. TEDAVİ-----	28
3. MATERYAL VE METOD-----	41
4. BULGULAR -----	43
5. TARTIŞMA -----	47
6. SONUÇ-----	53
7. ÖZET -----	54
8. ABSTRACT-----	55
9. KAYNAKLAR-----	56

1. GİRİŞ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD) yaşlı popülasyonda geriye dönüşümsüz körlüğün önde gelen sebebidir. 2020 yılında 85 yaş üzerindeki popülasyonun % 100'ün üzerinde artacağı hesaplandığından bu hastalığın prevalansının dramatik olarak artış göstereceği düşünülmektedir.¹

YBMD makülayı tutan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, prevalansı yaşla artan, ilerleyici, kalıcı santral görme kaybına neden olan bir hastalıktır. Kısıtlı tedavi seçenekleri, hastalıktan korunmanın önemini arttırmış ve ciddi halk sağlığı sorunu haline getirmiştir.²

YBMD ilk defa 1885'te Otto Haab³ tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makülada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır. 1923'te Coppez ve Danis yaşlı hastalarda "senil maküler eksudatif retinitis", 1926'da ise Junius ve Kuhnt maküla altındaki büyük kanamanın "senil dissiform maküla dejenerasyonu" olduğunu, 1929'da Verhoeff ve Grossmann YBMD'nin pigment epiteli altı alanın koroidden gelen yeni damarlarla kaplandığını belirtmişlerdir. 1967'de Gass makülanın dissiform dekolmanı ile sonlanan koryokapillerlerdeki eksudatif reaksiyonda, koroide ait dejeneratif, iltihabi ve neoplastik hastalıkların gelişebileceğini bildirmiş ve "senil maküla koroid dejeneresansı" terimini kullanmıştır.⁴

YBMD'nin mevcut epidemiyolojik bulgular sonucu genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalık olduğu bulunmuştur.² YBMD patogenezinde hemodinamik modele göre vasküler direncin artması koroid kan dolaşımında azalmaya neden olmakta, koroidal dolaşımdaki göreceli direnç artışı da hastalığın klinik seyrini, atrofik veya neovasküler olacağını belirlemektedir.⁶⁵

YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılır. Nonneovasküler form druzen ve coğrafik atrofi, atrofının coğrafik olmayan alanları ve makülada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epiteli (RPE)'nin anomalilerini içerir. Ciddi görme kaybıyla giden olguların çoğunu içeren neovasküler form koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterizedir.⁵ Neovasküler form tüm olguların ancak % 10-20'sinde görülmekle birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının % 80-90'ından sorumludur.^{7,8}

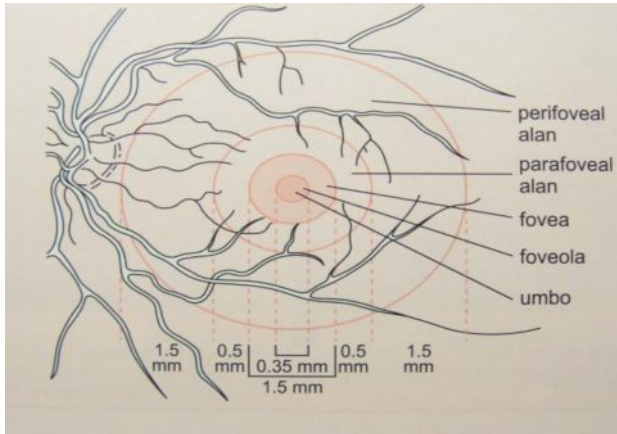
Son yıllarda renkli doppler ultrasonografi (RDUSG)'nin oftalmolojide kullanıma girmesi ile orbital damarlarda kan akımının non-invaziv olarak saptanması olası hale gelmiştir. Freidman ve ark. YBMD olgularında SRA'ya ait düşük PSV ve EDV saptamışlar, PSA'da RI'nın artmış olduğunu bulmuşlardır. Bu da YBMD'li olgularda koroid arkasında jeneralize bir perfüzyon bozukluğu olduğunu düşündürmüştür.⁶

Bu tez çalışmasının amacı, vasküler yapıların incelenmesinde yaygın olarak kullanılan RDUSG ile YBMD'si olan olgularda oküler kan akımını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MAKÜLA ANATOMİSİ

Maküla anatomik olarak 18. yüzyılın sonunda İtalya'da Francisco Buzzzi tarafından tanımlanmıştır. Maküla ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Maküla temporal arkuatlar arasında, yaklaşık çapı 5.5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan alandır.⁹ Makula umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan meydana gelir (Resim 1).¹⁰ Fovea ince taban, 22 derecelik eğim (clivus) ve kalın bir kenardan ibarettir.¹¹ Yaklaşık çapı 1.5 mm (optik disk çapı) olan, maküla merkezindeki iç retina yüzeyinde yer alan bir çöküntüdür. Ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir. Sinir lifi tabakası, ganglion hücre hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur. Santral 0.57 mm çaplı bölge sadece konilerden ibarettir. Foveanın kalınlığı 0.55 mm olan iç limitan membranın bir yansıması olarak görülür. Foveola 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur, ganglion hücresi içermez. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar. Umbo, foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385 000 koni/µm kadar yüksek olabilir.¹² Parafovea, foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır.¹³ Perifovea maküla bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir.¹³



Resim 1: Maküla Anatomisi ¹¹

2.2. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

YBMD prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre YBMD, tüm dünyada katarakt (% 47.9) ve glokomdan (% 12.3) sonra % 8.7 ile 3. sırada yer alan geri dönüşümsüz görme kaybı sebebidir.^{1,14}

Beaver Dam Eye Study (BDES) çalışmasında YBMD prevalansı % 1.7 olarak belirtilirken, bu oran Rotterdam Eye Study (RES)'de % 1.2, Blue Mountain Eye Study (BMES)'de % 1.4 olarak bildirilmiştir. Bu üç çalışma grubu ortak yöntem olarak stereoskopik çekilen maküla fotoğraflarını temel almışlar ve lezyonu Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)'ine göre evrelendirmişlerdir.¹⁵

BDES'te, beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş popülasyonlu çalışmada 43–54 yaş arasında erken YBMD prevalansının % 8.4, 75 yaş üstü bireylerde % 29.7 olduğu ileri YBMD prevalansının ise 43–54 yaşlarda % 0.1, 75 yaş üstü kadınlarda % 7.8, erkeklerde % 5.6 olduğu görülmüştür.¹⁶ Aynı gruplarda YBMD progresyonu incelenmiş ve 10 yıl içinde 43–54 yaş arası bireylerde progresyon % 0.2, 75 yaş ve üstü bireylerde % 46.2 bulunmuştur.¹⁷ Latin veya latin kökenli bireylerden oluşan “Los Angeles Latino Eye Study” (LALES) çalışma grubunda ileri YBMD 40-49 yaş arası bireylerde görülmemiştir. Oysa 80 yaş ve üstü bireylerde ileri YBMD prevalansı % 8.5'e kadar çıkmaktadır.¹⁸ Friedman ve ark. yaptıkları çalışmada yaşları 50-59 arasındaki beyaz ırkın % 0.23'ünde neovasküler tip, % 0.15'inde coğrafik atrofi görülmüştür. Aynı çalışmada 80 yaş ve üstü beyaz ırkın % 11'inde neovasküler tip, % 9'unda coğrafik atrofiye rastlanmıştır.¹⁹

2.3 YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Yaş: YBMD, prevalansı yapılan tüm çalışmalarda yaşla birlikte artış göstermektedir. YBMD 55-64 yaş grubunda % 0.21, 60-74 yaş grubunda % 0.85, 75-84 yaş grubunda ise % 4.59, 85 yaş ve üzerindekilerde % 13.05 oranında saptanmıştır.²⁰ Yaşla birlikte druzen, RPE değişiklikleri, coğrafik atrofi ve neovasküler değişikliklerin insidansında da artış bildirilmiştir.²¹

2.3.2. Cinsiyet: 75 yaş ve üzerinde kadınlarda, erkeklere oranla erken YBMD'nin iki kat, geç YBMD'nin yedi kat daha fazla olduğu görülmektedir. Kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak menapoz sonrasında YBMD gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir.^{17,22}

2.3.3. Irk: Yapılan klinik çalışmalarda zencilere oranla beyaz ırkta neovasküler YBMD daha sık görülmektedir.^{23,24} Neden olarak zencilerdeki melanin pigmentinin serbest radikalleri temizleme özelliği veya bu pigmentin koroidi, Bruch membranını, RPE'yi predispozan faktörlere karşı koruyucu etkisi belirtilmiştir.²⁵ Klein ve ark. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)'da erken YBMD sıklığının Çinli'lerde % 4.6, beyazlarda % 5.4, Hispaniklerde % 4.2, siyah ırkta % 2.4 olduğu belirtilmiştir.²⁶ Etnik/ırka bağlı farklılığın nedeni açıklanamamıştır.²⁷

2.3.4. Genetik: Aile hikayesi bulunanlarda YBMD gelişimi riski daha yüksektir.^{28,29} Meyers, prevelansı monozigot ikizlerde % 100, dizigot ikizlerde % 25 olarak belirtmiştir.²⁸ Klein ve ark. yaptıkları çalışmalarında 1q'da yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır.³⁰

2.3.5. Eğitim: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda daha yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sebebinin strese fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür.³¹ National Health and Nutrition Examination Survey 1 (NHANES)'e göre eğitim seviyesi arttıkça YBMD prevalansı azalır.³²

2.3.6. Sigara: Sigara kullanımı, diğer YBMD risk faktörleri ile birleştğinde ileri YBMD için yüksek risk oluşturur.³⁶⁻³⁹ Sigara (nikotin) RPE detoksifikasyon reaksiyonlarını etkiler. Bunun nedeni, serum antioksidan seviyesinde, koroid kan akımında ve retinadaki lütein pigment miktarında azalmaya neden olmasıdır. Hymann erkeklerde sigara ve YBMD ilişkisini kadınlardan daha fazla bulmuştur. Sigara ile YBMD'nin ilişkilendirilemediği hatta ters etkisinin olduğu çalışmalar olsa da sigaranın YBMD gelişiminde bağımsız ve kontrol edilebilir risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES gruplarının kombine analizlerinde görülmüştür.³³ BDES'te, beş yıllık insidans sonuçlarına göre sigara kullanımının büyük, yumuşak druzen gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir.³⁴ Maküler Fotokoagülasyon Çalışma (MPS) grubunun sonuçlarında ise sigara kullanımının, etkilenmemiş gözde koroidde yeni damar gelişim riskini arttırmadığı bildirilmiştir.³⁵

2.3.7. Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon (HT) maküla altındaki kısa arter ve arteriollerini etkileyerek YBMD gelişim riskini arttırmaktadır.⁴⁰ Diastolik HT neovasküler tip YBMD riskini üç kat arttırmaktadır. Diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış neovasküler tip YBMD'de iki kat artışa sebep olmaktadır.^{18,41}

2.3.8. Kardiovasküler Faktörler: Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür. Anjiyografik olarak bozulmuş koroid kan akımı erken YBMD bulgusu olarak kabul edilmektedir.⁴² RES’de iç karotis arterde plakların bulunmasının neovasküler YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.⁴³

2.3.9. Diyabet: Diyabete (DM) bağlı olarak Bruch membranının kalınlığında artış, koryokapillarisin lümeninde daralma meydana gelmesine karşın epidemiyolojik çalışmalarda DM’nin YBMD riskini arttırmadığı belirtilmiştir.⁴⁴

2.3.10. Hiperlipidemi: Artan serum lipidleri, koroid damarlarında aterosklerotik etkiyi arttırarak YBMD gelişim riskini arttırmaktadır.^{45,46} Eye Disease Case Control Study (EDCCS)’de yüksek serum trigliserid ve diyet yağ alımının neovasküler tip YBMD riskini arttırdığı, uzun zincirli, doymamış yağ (omega-3) alımının YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁷ Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek lipid veya ateroskleroz ile ileri YBMD arasında ilişki gösterilememiştir. Sanılanın aksine lipid seviyesi ve YBMD arasında genellikle ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek LDL veya düşük HDL değerleri olan bireylerde YBMD prevalansı ve insidansı daha düşüktür. Plazmadaki yüksek LDL, RPE hücrelerindeki LDL reseptörlerinde down regülasyona sebep olur. Bruch membranı ve druzene kolesterol geçişi azalacağından YBMD riskinin de azaldığı düşünülmektedir. Son dönemlerde yapılan bazı prospektif çalışmalarda HDL değerleri ile ileri YBMD insidansı arasında ters ilişki bildirilmiştir.⁴⁷

2.3.11. Diyet: Serum karotenoid düzeyinin (lutein ve zeaksanthin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır.⁴⁸ 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 lipofusinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Balık, meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹ Selenyum, çinko, magnezyum, bakır gibi eser elementler de retinada antioksidan olarak görev yaparlar. Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Retinada fotoreseptör hasarı, fotooksidasyon veya lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikaller RPE fonksiyon bozukluğu ve makülayı tutan dejenerasyona yol açar. Antioksidanlar serbest

radikal oluşumunu engellerler, azaltırlar veya kompanse ederler.² YBMD oluşumu ve gelişiminde besin kaynaklı koruyucu girişimlerin yapıldığı Age-Related Eye Disease Study (AREDS)'e göre antioksidan (bakır 2 mg, vitamin C 500 mg, vitamin E 400 IU, beta karoten 15 mg) ve 80 mg çinko kullananlarda YBMD progresyonun yavaşladığı gösterilmiştir.^{52,53}

2.3.12. Alkol Tüketimi: 10-60 g/gün alkol içenlerde YBMD riskinin azaldığı, 90 g/gün'den fazla alkol içenlerde erken YBMD riskinin % 47-% 67 oranında arttığı bildirilmiştir. Fazla alkol tüketiminin neovasküler tip YBMD ve coğrafik atrofi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁵⁴ Alkolün retinal oksidatif stresi artırması sonucu antioksidan mekanizmayı bozması ve beslenme bozukluğuna yol açması sebebiyle YBMD'ye neden olduğu düşünülmektedir.⁵⁵

2.3.13. Güneş Işığı: UV ışınlarının YBMD gelişimine etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazılarında risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁵⁶ BDES'de, UV ışınlarının YBMD riskini arttırdığı belirtilmiştir.⁵⁷ Göz Hastalıkları Vaka Kontrol Çalışma Grubu ise geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında ilişki bulmamıştır.⁵⁸

2.3.14. Vücut Kitle İndeksi (BMI): BDES'te vücut kitle indeksinin fazla olması YBMD sıklığını artırdığı belirtilmiştir.⁵⁷

2.3.15. Fibrinojen: BDES'te ilişki tam olarak açıklanamamıştır.⁵⁷

2.3.16. İris rengi: Melanin serbest radikalleri tutucu özellik göstererek antianjiyogenik etki sağlar. BMES'te, mavi renkli irisi olanlarda erken ve geç YBMD'nin daha fazla görüldüğü bildirilmiş. Oküler melanin miktarı arttıkça retinada ışık kaynaklı oksidatif hasar azalır. Son çalışmalara göre açık iris renginin ve görünür ışığa maruz kalmanın YBMD riskini arttırmadığı bildirilmiştir.^{58,60}

2.3.17. Refraksiyon kusuru: BMES grubunda hipermetropi ile erken YBMD arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak hipermetropi ile ileri YBMD arasında ilişki bulunamamıştır.⁶¹ RES ve Pekin gruplarında da hipermetropi ile YBMD insidans ve prevalansının arttığı bildirilmiştir.^{62,63}

2.3.18. Katarakt cerrahisi: BDES'te, katarakt cerrahisi sonrasında hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bulunmuş olsa da, AREDS çalışma grubunun 2003 Amerikan Oftalmoloji Akademisi kongresinde sunduğu verilere göre, katarakt operasyonunun var olan lezyonun ağır neovasküler YBMD'ye ilerlemesinde belirgin etkisinin olmadığı, bunun yanında coğrafik atrofide anlamlı miktarda ilerlemeye neden olduğu belirtilmiştir.⁶⁴

2.3.19. İlaçlar: Antihipertansif ilaç kullanımı ve erken YBMD gelişimi arasında anlamlı ilişki görülürken antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı aspirin ve statinlerin KNV riskini azaltabileceği düşünülmektedir.⁵² Ancak statinlerin ve aspirinin YBMD riskini azalttığını gösteren çalışma yoktur.

2.4 YBMD FİZYOLOGİSİ

Yaşlanmayla birlikte fundusta iç retinal tabakalardaki hücrelerin kaybı ile foveal ve foveolar reflelerin kaybı, drusen oluşumu, RPE düzensizliği, senil tigroid fundus görünümü gelişir. YBMD'deki patolojik değişiklikler ile yaşlanma sürecindeki bulguların ayırdedilmesi önemlidir. Retinada mitotik aktivite olmadığı için yaşlanma etkileri daha sık ortaya çıkar. 80 yaşını geçen insanların yarısında fundusta bu görünüm vardır ve yaşlanma süreci sonucu görme keskinliği 20/30 seviyesine düşmektedir. Kontrast duyarlılığı, üç boyutlu görme, renk algılama, karanlık adaptasyonu bozulmuştur. YBMD'nin patogenezi yaygınlığına ve önemine rağmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır. Koroid dolaşımı da patogeneizde önemlidir. Lazer doppler flowmetre ile koroidal kan hacmi, kan akımı ve akım hızı ölçülmüş ve 30'lu yaşlardan sonra kan hacmi ve kan akımının azaldığı, kan akım hızının ise sabit kaldığı tespit edilmiştir. YBMD patogenezinde hemodinamik modele göre vasküler direncin artması, koroid kan dolaşımında azalmaya neden olmakta, koroid ve serebrovasküler dolaşımdaki göreceli direnç artışı da hastalığın klinik seyrini, atrofik veya neovasküler olacağını belirlemektedir.⁶⁵ Büyüme faktörlerinin de KNV gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), vasküler endotel tarafından yerel hipoksi, transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), inflammatuar sitokinler ve glikolizasyon son ürünlerinin uyarısı sonucunda salgılanır. Diyabetik retinopati (DRP) gibi retinanın iskemik hastalıklarında VEGF damar geçirgenliği ve anormal anjiogenezin mediatörüdür; aynı zamanda KNV patogenezinde yer aldığı kanıtlanmıştır.⁶⁵ Invitro olarak VEGF diferansiye olmuş RPE tarafından üretilabilir ve

sekresyonu RPE'nin endotele komşu olan bazal kenarından gerçekleşir.⁶⁶ YBMD'li hastalardan cerrahi olarak eksize edilen membranlar üzerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda, stroma hücrelerinde ve özellikle transdifferansiye RPE'de VEGF seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ KNV'si olan hastaların vitreus örneklerinde VEGF seviyesi yüksek bulunmuştur.⁶⁸

2.5. YBMD HİSTOPATOLOJİSİ

YBMD nonneovasküler veya neovasküler değişikliklerle seyrederek. Retina dış segmentini, RPE'yi, Bruch membranını, koryokapillaris tutar. Yaşlanmayla birlikte koroid, Bruch membranı ve RPE'deki değişiklikler minimal fonksiyonel semptomlara neden olurken, YBMD'de bu yapılara özgü patolojiler santral görme kaybı şeklinde izlenir.

2.5.1. Nonneovasküler Değişiklikler: YBMD'nin erken evreleri, RPE içinde (bazal laminer depozitler) veya RPE ile Bruch membranı arasında depozit birikimi (bazal lineer depozitler) ile karakterizedir.⁶⁹ Bazal laminer ve bazal lineer depozitler oftalmoskopik olarak izlenemezler, klinik olarak pigmente noktacık şeklinde görülürler. Retinanın fonksiyon bozukluğuna ve geç fazda anjiyografik değişikliklere neden olurlar. Bazal laminar ve lineer madde birikimi yumuşak druzen gelişimine neden olur. Histolojik olarak yumuşak druzen, Bruch membranının iç yüzeyinin kalınlaşmasına karşılık gelir. Yumuşak druzen, klinik olarak sert druzenden büyük, yuvarlak, RPE altında ve sınırları net seçilemeyen bir lezyondur. Bruch membranının kalınlaşmış iç yüzeyi ve RPE, kalan Bruch membranından ayrılıp lokalize pigment epitel dekolmanı (PED) oluştururlar. Dekolman küçük ise geniş druzen, büyük ise RPE dekolmanı olarak görülür. Bu tip druzen, seröz PED'e neden olabilir ve KNV'ye geçişe sebep olabilir.³⁵ Sert druzen, 63 mikrondan daha küçük, yuvarlak, sınırları belirgin, sarı-beyaz depozitlerdir. Birçok toplulukta görülebilir, yaşa bağlı değildirler ve KNV gelişimi için riski arttırmazlar.⁷¹ Druzen üzerindeki RPE hasara uğrarsa, druzen gerilemeye başlar. Daha beyaz, sert görünür, sınırları belirsizleşir, fokal kalsifikasyon oluşur. Bu lezyon kalsifiye (gerileyen) druzen olarak tanımlanır. Kalsifiye druzen, atrofik RPE ile ilişkilidir. Nonneovasküler YBMD bulgusu olarak RPE'deki diğer değişiklikler depigmentasyon, hipertrofi, selüler hiperplazi ve atrofidir. Atrofi küçük noktacıklar şeklinde olduğunda coğrafik olmayan atrofi, küçük lezyonlar birleşip düz bir alan oluşturduğunda genellikle koryokapiller atrofi ile birlikte seyreden coğrafik atrofi olarak adlandırılır. Bu alanlarda fotoreseptörler zayıf veya yoktur. RPE'nin % 90'ında kayıp ve vasküler yapılarda azalma gösterilmiştir.⁷¹

2.5.2. Neovasküler Değişiklikler: Neovasküler doku ve diskiform skar neovasküler YBMD'nin bulgularıdır. Ciddi santral görme kaybının en önemli sebebidir. KNV'nin büyümesi etyolojik nedenlerden bağımsız olarak makülanın dış nükleer tabakasında ve RPE'de anjiojenik büyüme faktörlerinin artması ile ilişkilidir.⁷² Hastalığın gelişim sürecinde en büyük risk faktörünün yaşlanma olduğu bilinmektedir ancak neovasküler YBMD'nin patogenezi henüz tam açıklanamamıştır. Histopatolojik çalışmalarda YBMD hastalarında, KNV'ye yakın yerlerde koroid iskemileri görülmüştür. İskemiye bağlı olarak sağlam kalan RPE'den KNV büyümesine sebep olan maddeler salınır.⁶⁹ KNV genellikle koryokapillaristen köken alır ve Bruch membranındaki defekten RPE altı ve subretinal boşluğa ilerler. Depozit ve lipid birikimi RPE'den salınan büyüme hormonunun Bruch membranına doğru geçişine neden olur. Bunun sonucunda yeni damar oluşumunu tetikleyici VEGF ve yeni damar oluşumunu inhibe edici Pigmet Epitel Kökenli Faktör (PEKF) salınımı patolojiden sorumludur.^{35,73} Seröz PED varlığı, diffüz ve yumuşak druzen KNV gelişimi ile ilişkilidir. YBMD'de erken dönemde bu damarsal yapılar kapiller şeklindeyken hastalık ilerledikçe arter ve ven şeklinde farklılaşırlar. Histolojik incelemelerde KNV dokusunda vasküler endotel ve hiperplastik RPE hücreleri, düzensiz vasküler yapılar, neovaskülarizasyonların etrafında makrofaj hücreleri, doku sınırlarında avasküler alanlar, bazal lineer ve bazal laminer depozitler izlenir.^{71,72} KNV'e bağlı sıvı veya hemoraji oluşumu sebebiyle seröz veya hemorajik PED oluşabilir. KNV yerleşim bölgesine göre jukstafoveal, ekstrafoveal veya subfoveal olabilir. Lezyon şekline göre Klasik, okült veya karma tip olarak sınıflandırılır. RPE altı bölgede fibrovasküler doku okült KNV'de (Tip 1), subretinal fibrovasküler doku klasik KNV'de (Tip 2), RPE'nin her iki tarafında fibrovasküler doku olması ise karma tipte izlenir.^{69,71} Neovasküler tip YBMD'nin son evresi olan diskiform skar neovasküler dokudaki kanamaya bağlı gelişir.⁶⁹ Bir gözde diskiform skar olan olguların diğer gözünde neovasküler lezyon gelişme riski % 12-34'tür.⁷⁴ Neovasküler kanalların içerisinde makrofajlarla çevrili olan diskiform skarlarda, fibröz doku, RPE atrofisi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu gösterilmiştir.^{7,8} RPE altı ya da retina altı seröz dekolmanlarla ve hemorajilerle sıklıkla birliktelik gösterirler.

2.6. YBMD'DE KLİNİK

Özellikle 65 yaş üstündeki kişilerde metamorfopsi, santral veya parasantral skotom ve santral görme keskinliğinde ani görme değişikliği olduğunda KNV'den şüphelenilmelidir. Semptomlar maküla tutulum derecesine göre değişir. Başlangıç,

neovasküler YBMD dışında subakuttur. Yapılan çalışmalarda görme kaybının % 80-90'ının KNV'ye, % 5-10'unun seröz PED'e, % 5'ten azının da RPE atrofisine bağlı olduğu belirtilmiştir^{7,8}. YBMD'de eksüdatif veya hemorajik olayın foveolayı etkilemesi sonucu hastanın özellikle yakın görmesinde bozulma ortaya çıkar. Schaegel ve ark. hastalara santral görmelerini kontrol etmeleri için amsler grid kartlarını kullanmasını ilk önerenlerdir. Amsler grid YBMD'nin erken tanısında önemli bir muayene yöntemi olmuştur.⁷⁵ YBMD'de bulanık, sisli, çarpık, küçük görme, renkleri anormal algılama, sarı görme veya maküler lezyon bölgesinde gittikçe koyulaşan skotom izlenir.

2.7. YBMD SINIFLAMASI

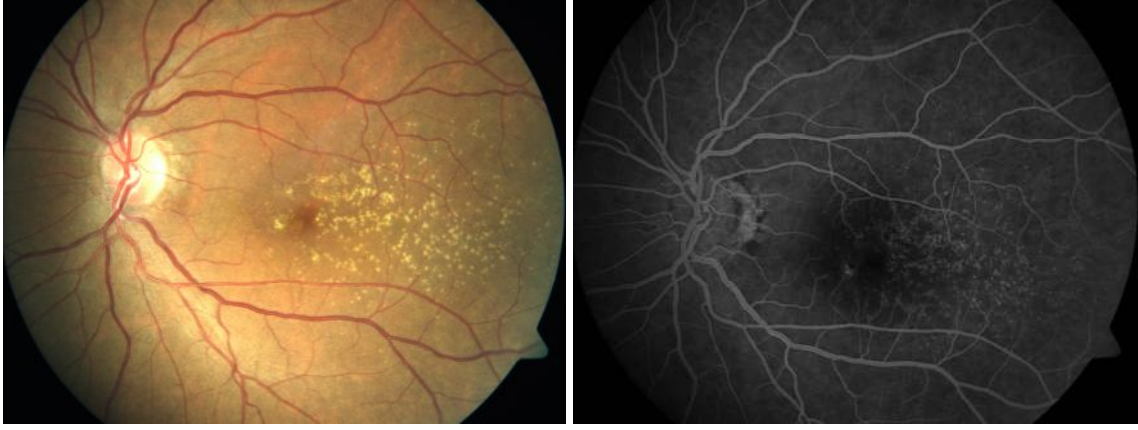
YBMD, nonneovasküler (kuru, eksüdatif olmayan) tip ile neovasküler (yaş, eksüdatif tip) olarak iki grupta sınıflandırılır.^{2,69}

2.7.1. Nonneovasküler tip

YBMD'de ilk tespit edilebilen klinik bulgu druzendir. YBMD'nin nonneovasküler tipi sık görülen formudur. YBMD'li olguların % 80-90'ını ve ağır görme kaybı olan olguların % 10'unu oluşturur. Karakteristik özellikleri druzen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofidir. Nonneovasküler tip %10-20 oranında neovasküler tipe ilerler.⁶⁹

2.7.1.a. Druzen: Druzen yuvarlak şekilli, hiyalinize görünümlü, PAS (+) boyanabilen, Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE bazal membranı arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Sert, yumuşak (granüler), diffüz (konflüent) olmak üzere 3 alt grubu bulunur.⁷²

Sert druzen, 63 mikrondan küçük lezyonlar olup RPE ile Bruch membranı arasında PAS (+) boyanan, hiyalin içerikli materyallerdir. YBMD'de görülme sıklığı % 6.2' dir. İleri YBMD oluşturma riski düşüktür.^{69,72} Sert druzen, floresein anjiyografi (FA)'da erken ve parlak hiperfloresans, pencere defekti şeklinde görülür. İndosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA)'de keskin sınırları olan hiperfloresan noktalar şeklinde görülür (Resim 2).^{16,76}

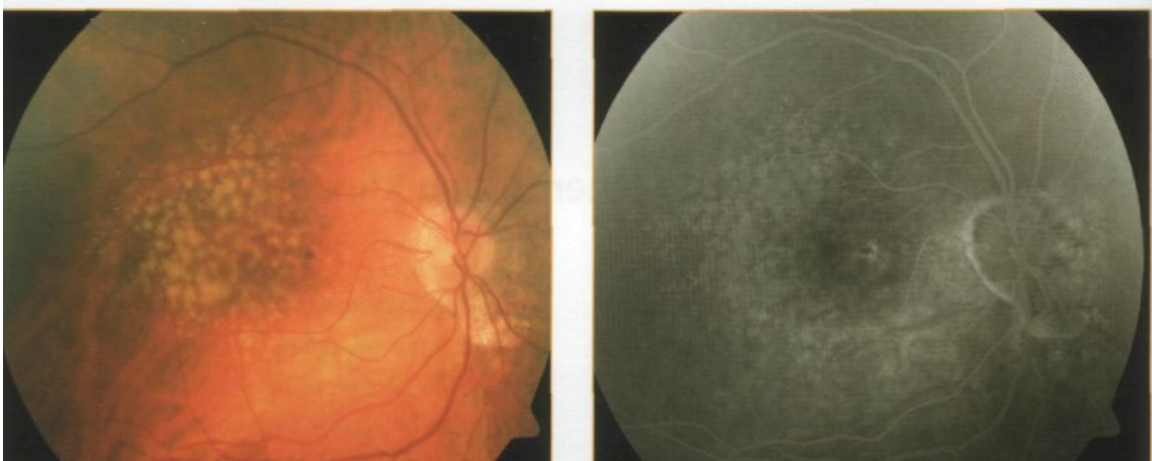


a)

b)

Resim 2: Sert druzen fundus görüntüsü (a) ve FA görüntüsü (b)

Yumuşak druzen çapı 63 mikrondan büyük, sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli depozitlerdir. YBMD'de görülme sıklığı % 28 olup foveal alanda yerleşirler. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminer veya bazal lineer depozitlerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak druzenin oluşması sonucu Bruch membranının iç tabakasında kalınlaşma ve RPE'de ayrılma meydana gelir. Oluşan hidrofobik boşluk KNV için potansiyel bir yerdir.^{69,72} FA'da gecikmiş ve hafif bir hiperfloresans gösterirler ve druzen büyüdükçe floresansı da azalır (Resim 3). İSYA'da tüm fazlarda hipofloresandır. Hem insidansı hem de prevelansı yaş arttıkça artar ve KNV gelişmesi açısından büyük risk oluştururlar.^{16,77,78,79}



a)

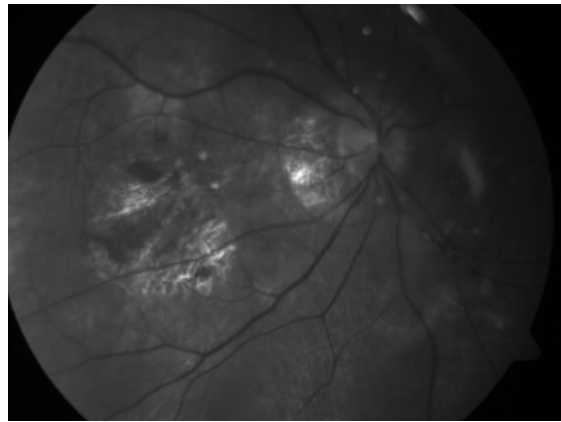
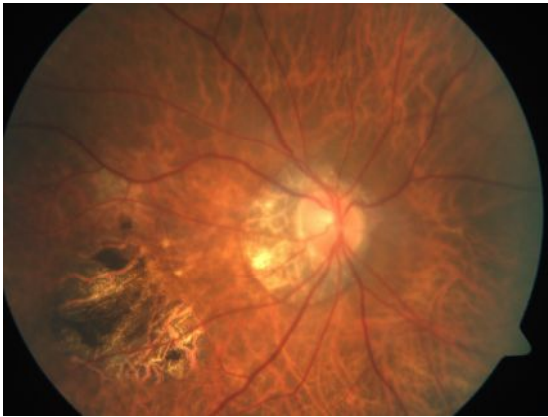
b)

Resim 3: Yumuşak druzenin fundus görüntüsü (a) ve FA görüntüsü (b)

Beyazlığının artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikintilerinin oluşması ve kalsifikasyon druzenin gerilediğini gösterir. Bunun sonucunda incelmış RPE veya fokal coğrafik atrofi alanları ortaya çıkar. FA'da pigment ve kalsifikasyon hipofloresan, atrofik alanlar hiperfloresan olarak görünür. İSYA'nın erken fazında atrofi alanları hiperfloresan olarak başlar. Bazıları anjiografinin ileri döneminde tamamen hipofloresan olarak izlenirken, bazıları ise koroid floresansına göre daha hiperfloresan görünür.⁷⁹

Konflüent druzen, birden fazla yumuşak druzenin birleşmesiyle oluşur. Konflüent druzen, seröz dekolmana veya neovasküler tipe doğru ilerleme olduğunu gösterir. Küçük (< 63 mikron) veya sert druzen YBMD'nin ilerlemesinde risk oluşturmaz. Orta büyüklükteki (63–124 mikron arası) druzen, YBMD nin ilerlemesi ile ilişkilidir ve görme kaybı potansiyeli vardır. Büyük ($\geq$ 124 mikron) ve yumuşak druzen, YBMD nin ilerlemesinde en yüksek riski oluşturur.^{69,72}

2.7.1.b. Coğrafik atrofi: RPE'nin coğrafik atrofi nonneovasküler YBMD'nin en ciddi formu ve son evresidir. Dış nörosensöryel tabaka incelmıştır, RPE değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve atrofi) ve fotoreseptör hücrelerinde azalma vardır. Koryokapiller vasküler yetmezlik oluşmaktadır. Büyük koroidal damarlar belirginleşir ve önceden var olan druzenler kaybolur (Resim 4,5).^{69,72} FA'da erken dönemde coğrafik atrofi olan bölgeler arka plan koroidal floresansı belirgin olarak izlendiğinden hiperfloresans izlenirler. Koryokapillerde yavaş dolum gözlenir. FA'nın ileri döneminde ise koroidal ve skleral doku boyanmasının daha izlenebilir hale gelmesi sonucu persistan hiperfloresans izlenir.⁸⁰



Resim 4: Coğrafik atrofi fundus görüntüsü Resim 5: Coğrafik atrofi red-free görüntüsü

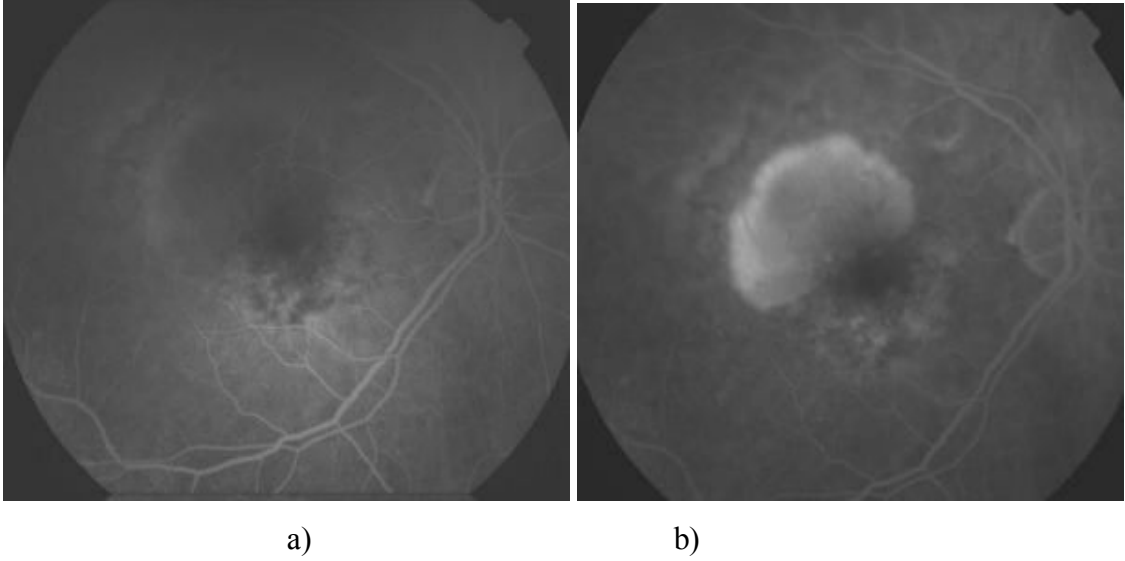
Bir gözde druzen yok ise veya sadece birkaç küçük druzen (63 mikrondan küçük) var ise bu gözde YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir. Eğer birkaç (20'den az) orta büyüklükte (63-124 mikron) druzen veya RPE değişiklikleri mevcut ise erken evre YBMD olarak kabul edilir. En azından bir büyük druzen (125 mikrondan büyük) veya çok sayıda orta büyüklükte druzen bulunması (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20; sınırları keskin ve sertse yaklaşık 65) veya coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaşmaması orta evre nonneovasküler YBMD olarak kabul edilir. Coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaşması ise ileri evre nonneovasküler YBMD olarak kabul edilir.⁸⁶

2.7.2. Neovasküler tip

Neovasküler YBMD anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. PED ve neovasküler tip YBMD, RPE altı ve subretinal potansiyel boşluklara koroid kaynaklı anormal damarların ilerlemesiyle meydana gelir. Neovasküler tip YBMD nonneovasküler tip ayırımı Bruch membran/RPE kompleks bütünlüğünün ayrılması sonucu oluşan PED ile olur. PED'in en sık komplikasyonu KNV'dir.^{69,72}

2.7.2.a. Pigment Epitel Dekolmanı: Bruch membranı ve RPE kompleksinin bütünlüğünün bozulması sonucu PED oluşur. PED anjiyografik özelliği ve klinik görünümüne göre sınıflandırılır.

Seröz PED: Sınırları keskin, oval veya yuvarlak şekilde, genelde bir disk veya daha büyük çapta olabilen, RPE'nin kubbe biçiminde elevasyonlarıdır. FA'da seröz PED, erken fazdan itibaren giderek artan tek düze parlak bir hiperfloresans gösterir, uniform sınırlara sahiptir. Seröz PED geç dönemde boyanır, sızdırmaz (Resim 6).⁸³

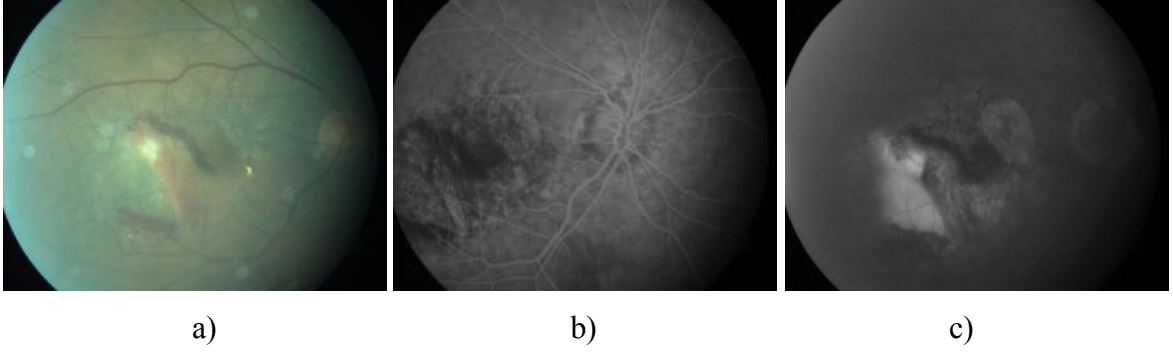


Resim 6: Seröz PED, erken faz FA görünümü (a) ve geç faz FA görünümü (b)

Druzenoid PED: Çoğunlukla sığdır, düzensiz, girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir. Çok sayıda büyük druzenin (≥ 124 mikron) birleşmesiyle oluşur. FA’da hafif hiperfloresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez. Diskiform skara en az ilerleyen grup druzenoid PED’lerdir.⁸²

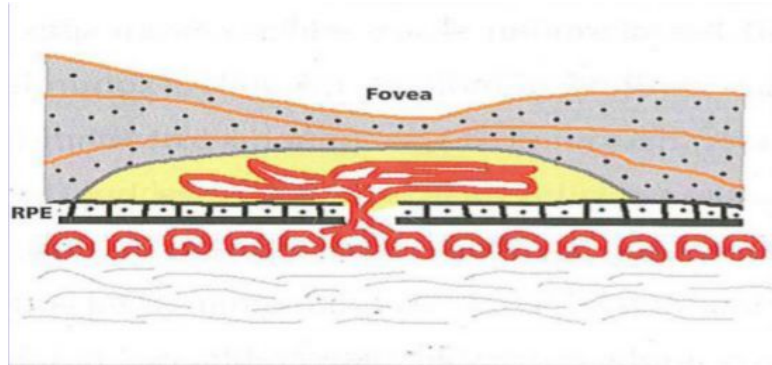
Hemorajik ve vasküler PED: KNV zemininde oluşmaktadır. KNV’nin RPE altı boşluğa kanamasıyla gelişir. Vasküler PED’de KNV normal olarak izlenir, ancak hemorajik PED’deki hemoraji KNV belirlenmesine engel olur. Hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.

PED, persistan PED PED’in spontan düzleşmesi, RPE’nin spontan yırtığı ve KNV olmak üzere dört şekilde sonuçlanır. RPE yırtıkları (Resim 7a) PED’lerin görsel olarak ağır bir komplikasyonudur. Etiyolojisi belli değildir. İki hipotezden biri kronik PED’lerin zayıf atrofik kenarları olması, diğeri ise RPE altı fibrovasküler skar dokusu kontraksiyonudur.^{81,84} RPE yırtılması, kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. Seröz PED’de % 10 oranında RPE yırtılması görülmektedir. FA’da RPE’nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür (Resim 7 b,c). Bu parlak alanın bir kenarında RPE’nin yırtılarak kendi üzerine katlandığı kısım hipofloresandır. PED’e bağlı en sık komplikasyon KNV oluşumudur. Druzenoid PED dışında diğ gruplarda oluşabilir. PED büyüklüğü bir disk çapından küçükse KNV gelişimi genellikle görülmez.⁸²

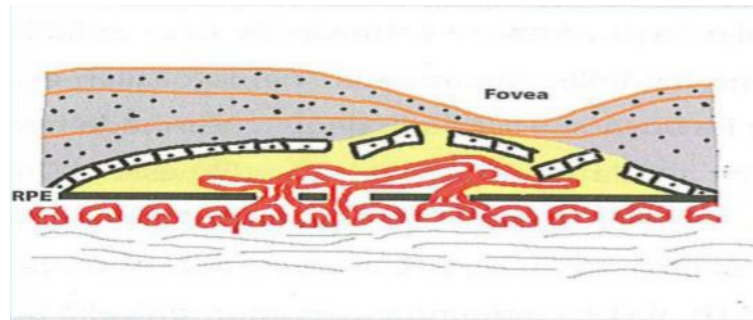


Resim 7: RPE yırtılması, a) Fundus görünümü, b) erken faz FA görünümü, c) geç faz görünümü

2.7.2.b. KNV: Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensöryel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNV olarak adlandırılır. Neovasküler tip YBMD nin en önemli bulgusu KNV'dir. Yeni damar oluşumuna bağlı olarak sızan sıvılar retina tabakalarında ayrılmalara ve rüptürlere, subretinal ve intraretinal kanamalara sebep olmaktadır. Koryokapiller damarlar Bruch membranındaki çatlaklardan geçerek RPE ve Bruch membranı arasındaki boşluğa (Şekil 1), retina ve RPE arasına (Şekil 2) veya her iki boşluğa ilerleyebilirler. Tip 1 KNV'nin FA bulgusu okkült tipe, tip 2 KNV'nin FA bulgusu klasik tipe karşılık gelir. Tip 1 KNV, neovasküler tip YBMD için karakteristiktir.⁶⁹

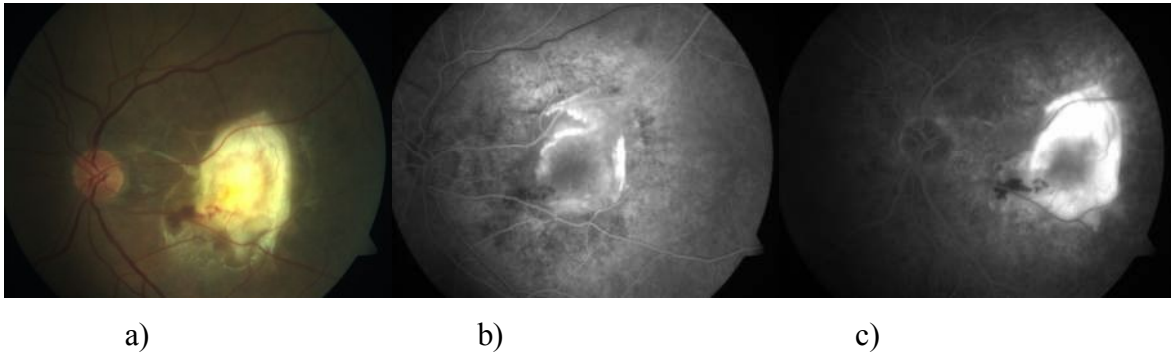


Şekil 1: Tip 1 KNV



Şekil 2: Tip 2 KNV

2.7.2.c. Diskiform skar: Neovasküler YBMD'nin son evresi fibrovasküler diskiform skardır. Bruch membranı ile fotoreseptör tabakası arasında veya Bruch membranının iç tabakası ile geri kalan Bruch membranı arasında vaskülarizasyon ve fibrotik dokunun meydana gelmesidir. Skar dokusunun çapı arttıkça fotoreseptör kaybı da artmaktadır.⁶⁹ Anjiogramın geç fazında diskiform skarın fibrotik kısmı boyanırken, skar içindeki aktif KNV sızıntıya yol açmaktadır (Resim 8). Diskiform skarın etrafında hiçbir floresein sızıntısı olmadığında bu lezyona saf diskiform skar adı verilir. Aktif KNV'li bir lezyonda oftalmoskopik olarak fibrotik doku lezyonun dörtte birinden fazla ise neovasküler skar olarak adlandırılır.⁸⁵



Resim 8: Diskiform skar, a) fundus görünümü, b) erken faz FA görünümü, c) geç faz görünümü

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

YBMD tanısında ilk basamak hastanın semptomları ve oftalmoskopik bulgularıdır. Ani, nonspesifik merkezi görme azalması, metamorfopsi, santral veya parasantral skotom semptomlarından biri veya birkaçı mevcut ise hastalarda YBMD'den şüphelenilmelidir.⁸⁷⁻⁸⁹ Metamorfopsi YBMD için en spesifik semptomdur ve amsler grid testi ile tespit edilebilir.⁷⁵ Gri-yeşil renkte subretinal lezyon, subretinal sıvı ve/veya hemoraji, kistik retinal ödem, RPE elevasyonu ve diskiform skar oluşumu direkt ve/veya indirekt oftalmoskopi ile saptanan bulgulardır.

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; floresein anjiyografi, indosiyanın yeşili anjiyografi, optik koherens tomografi (OKT)'dir.

2.8.1. Floresein Anjiografi (FA)

FA YBMD’de tanısında altın standarttır. FA KNV’nin olup olmadığını tespit etmek, yerleşimini, boyutunu, bileşenlerinin içeriğini değerlendirmek, tedavi endikasyonu olup olmadığına ve eğer tedavi endikasyonu varsa hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için büyük öneme sahiptir.^{90,91}

Neovasküler YBMD’deki KNV, FA görüntüsüne göre 3 grupta sınıflandırılır.

1. Okkült KNV

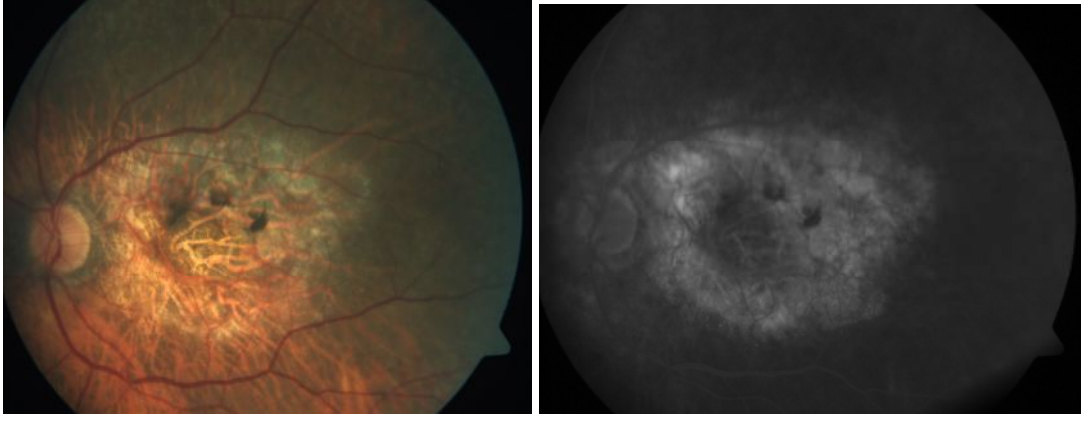
a) Fibrovasküler PED

b) Kaynağı belirsiz geç kaçak (KBGK)

2. Klasik KNV

3. Mikst

2.8.1.a. Nonneovasküler YBMD FA Bulguları: FA’da sert druzen, üzerindeki RPE’nin incilmesi ve depigmentasyonuna bağlı olarak pencere defekti şeklinde görünür.⁹² Yumuşak druzen, FA’da progresif hiperfloresans ve sınırları aşmayan boya göllenmesi gösterir. Yumuşak druzenlerin bir araya gelmesiyle druzenoid RPE dekolmanı oluşur.⁹³ FA’da druzenoid RPE dekolmanı, seröz PED’den daha az floresandır. Zayıf boyanır ve geç fazlarda solar.⁸⁵ FA’da fokal hiperpigmentasyon, floresansın blokajı şeklinde görülür ve histolojik olarak dış retina ile retina altı alana pigment göçü ve fokal RPE hipertrofisi ile karakterizedir.⁹² Coğrafik olmayan atrofi erken noktalı floresans gösterir ve pencere defektine uyacak şekilde geç dönemde solar. Coğrafik atrofi, koryokapillarisin atrofisi sonucu erken hiperfloresans göstermez, büyük koroid damarları izlenir. FA’nın geç fazında ortaya çıkan derin koroid ve sklera boyanması sonucu sınırları belirgin hiperfloresans olarak görülür (Resim 9).⁸⁵



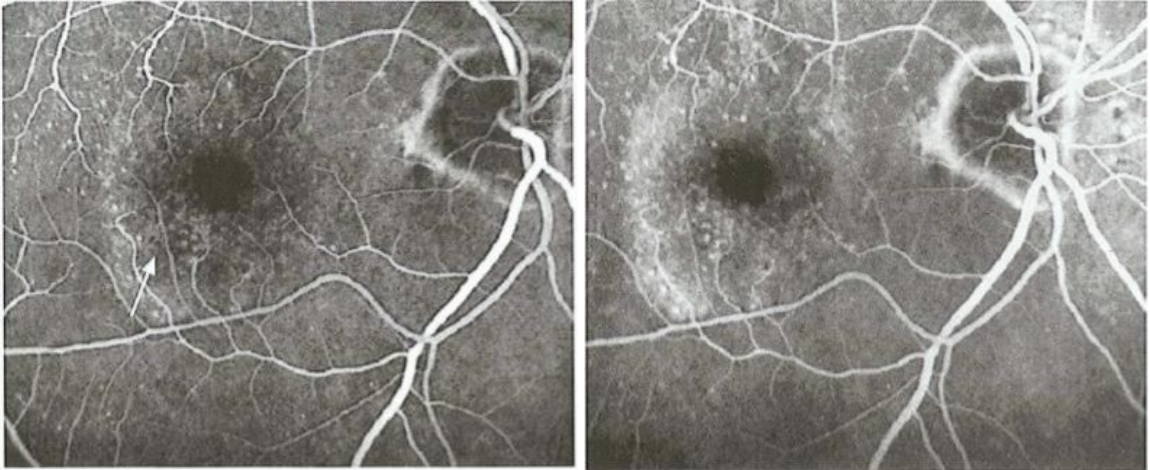
a)

b)

Resim 9: a) Coğrafik atrofi fundus görünümü, b) Coğrafik atrofi FA görünümü

2.8.1.b. Neovasküler YBMD FA Bulguları: Okkült KNV, FA'da 2 şekilde bulgu verir.⁹⁴

1. Fibrovasküler PED: PED ve KNV'nin kombinasyonudur. KNV'ye ait floresan PED'e ait floresandan daha belirgindir. FA'da RPE'nin düzensiz elevasyonu, erken fazlarda granüler tarzda belirir, enjeksiyondan 1-2 dakika sonra gittikçe artan hiperfloresans izlenir. Midfazda benekli boyanma, sınırları klasik kadar keskin sınırlı ve parlak değildir, geç fazlarda boyanma, kaçak olabilir (Resim10). Erken hiperfloresansın belirgin ve parlak olmaması, sınırlarının genelde silik kalması ile klasik KNV'den ayrılır.

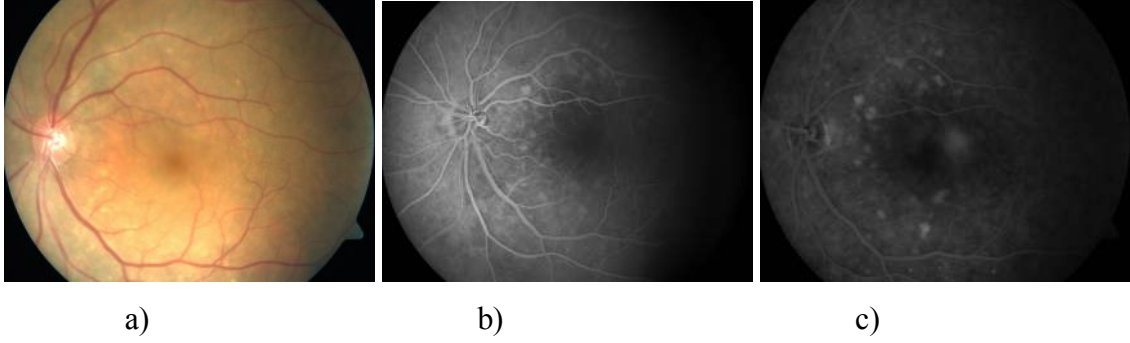


a)

b)

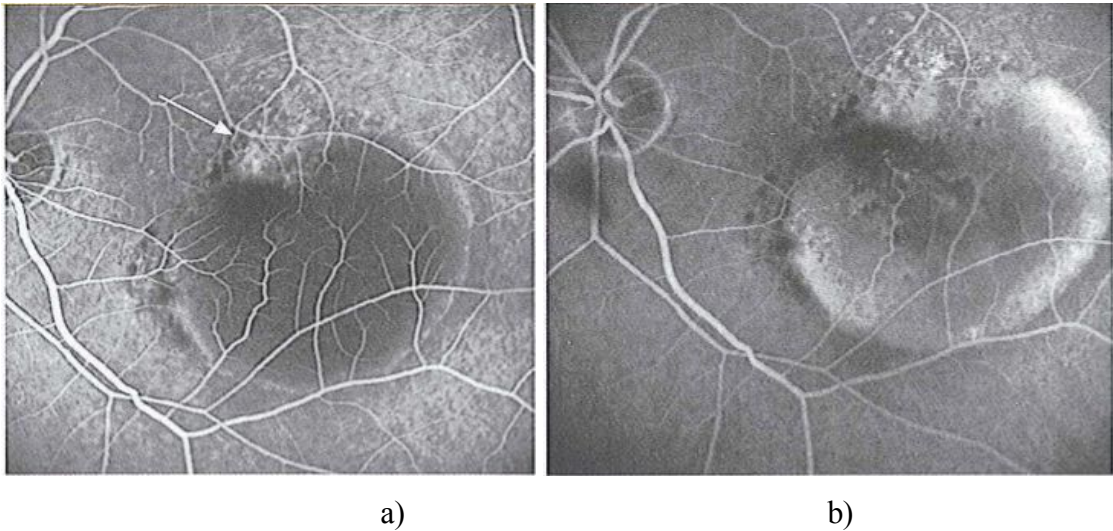
Resim 10: Fibrovasküler PED a) erken dönem b) geç dönem

2. Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (KBGK) : FA'da erken ve orta dönemde kaynağı belli olmayan bir hiperfloresans verir ve klasik KNV kadar parlaklığa ulaşmaz. FA'da 2-5 dakikada önce iğne ucu hiperfloresans, sonra yaygın sızıntı ve boyanma şeklinde görülür (Resim 11).



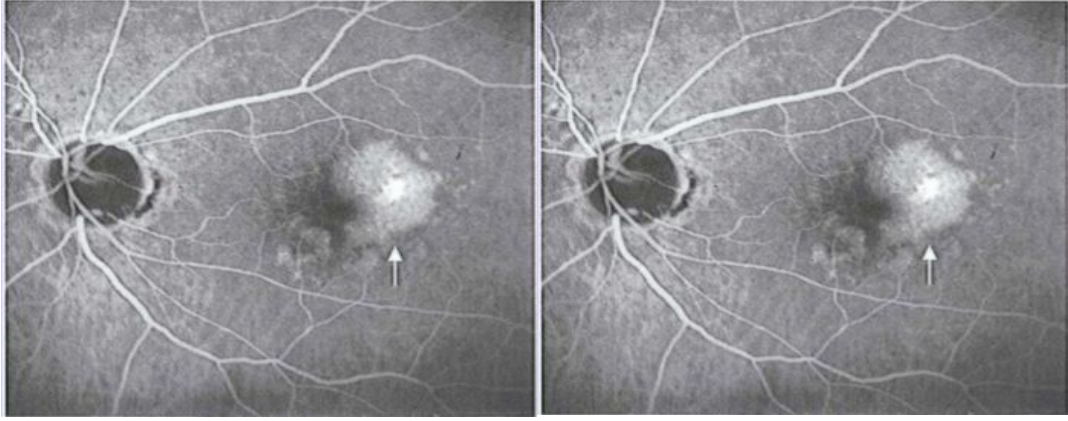
Resim 11: Kaynağı belirsiz geç kaçak a) Fundus görünümü, b) Erken dönem FA görünümü, c) Geç dönem FA görünümü

Seröz PED saydam görünen, oval veya yuvarlak, sınırları belirgin olarak seçilen RPE elevasyonu şeklindedir. FA'da erken fazda progresif, uniform hiperfloresans; geç fazda ise floreseinin yoğun göllenmesi şeklinde izlenir (Resim 12). Hiperfloresansın progresyonu floreseinin Bruch membranından RPE altı alana hızlı hareketini gösterir.



Resim 12: Seröz PED, a) Erken dönem FA görünüm, b) Geç dönem FA görünüm

Druzenoid PED FA'nın erken döneminde zayıf boyanır, geç fazda solar (Resim 13).



a)

b)

Resim 13: Druzenoid PED, a) erken dönem FA görünüm, b)geç dönem FA görünüm

Hemorajik PED’de hemoraji erken ve geç fazda koroid floresansını engeller. Vasküler PED, orta fazda lekeli floresans gösterir.

Klasik KNV FA bulguları, anjiyografinin erken döneminden başlayıp geç döneme kadar artan yoğunlukta floresans gösteren, dantelimsi paternde boyanan lezyonlardır. Retina damarları henüz boyanmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlarlar (Resim 14). Yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan floresan boyayı sızdırırlar. Boya subretinal mesafeye ve KNV çevresine 1-2 dakikada sızar. Eğer fibröz doku varsa boyanarak geç hiperfloresansa sebep olur.⁹⁵ Lezyon FAZ merkezine uzaklığına göre anjiyografik olarak 3 sınıfta incelenir.

Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezinden 200 mikrondan daha uzakta yerleşim gösterir.

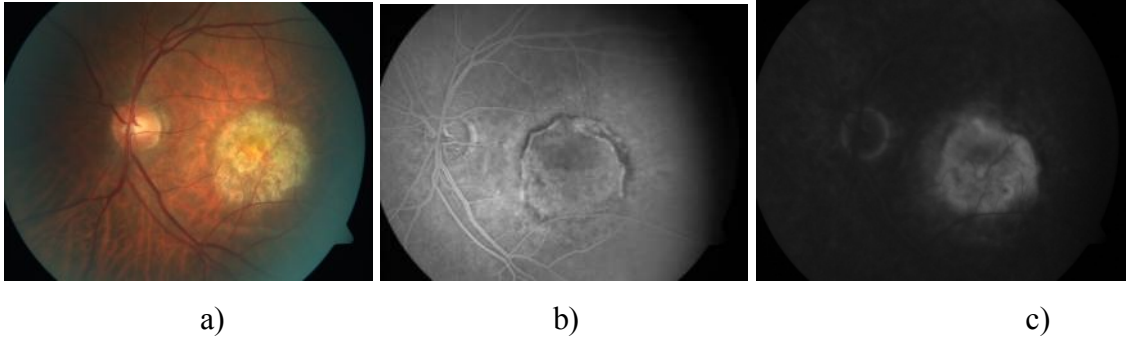
Jukstafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakın ancak merkezi işgal etmemiş lezyonlardır.

Subfoveal KNV: FAZ merkezine yerleşim gösterir Lezyon ya direkt olarak merkezde başlamış veya ekstrafoveal alanlardan başlayarak subfoveal mesafeye yayılmıştır. KNV’lerin % 70’i bir yıl içinde foveaya yayılma eğilimindedir.⁹⁵

Mikst KNV FA bulguları The Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) ve Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)’de lezyon komponent oranlarına göre 2 gruba ayrılmıştır.

Baskın klasik: Anjiyografik olarak klasik komponenti % 50’den fazla olan gruptur.

Minimal klasik: Klasik komponenti % 50’den az olan gruptur.⁹⁶



Resim 14: Klasik KNV, a) fundus görünümü, b) erken dönem FA görünümü, c) geç dönem FA görünümü

2.8.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografisi (İSYA)

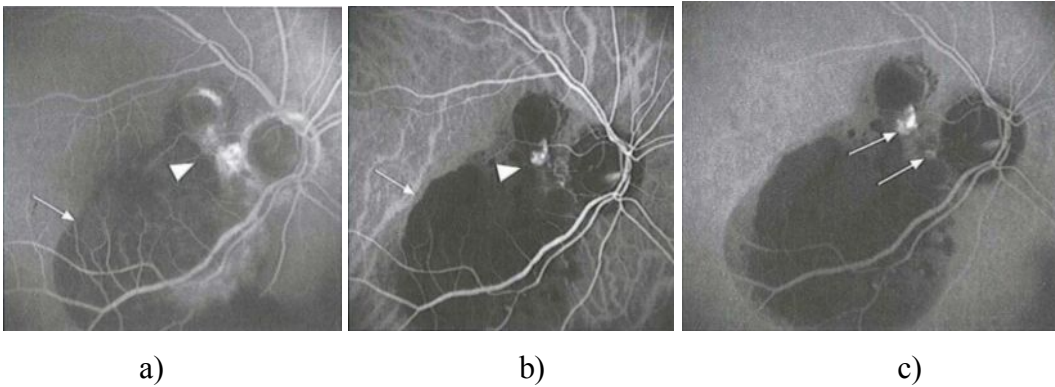
İSYA, FA'ya göre koroid dolaşımının daha iyi görüntülenmesini mümkün kılar. Neovasküler YBMD tanısında FA'ya yardımcı bir yöntemdir. İnfrarede yakın dalga boyu REP'e ve koroide penetre olur, hemoglobinin tarafından daha az absorbe edilir. Bu avantajından dolayı FA'ya yardımcı olarak aşağıdaki durumlarda uygulanır.

Okkült ve sınırları tam belli olmayan KNV'lerde.

Fibrovasküler PED'lerde (KNV ve PED sınırını ayırt etmek amacıyla).

Hemoraji, pigment ve eksüda ile birlikte görülen KNV'de (Resim 15).

Lazer skarına komşu rekküren KNV'lerde.⁹⁵

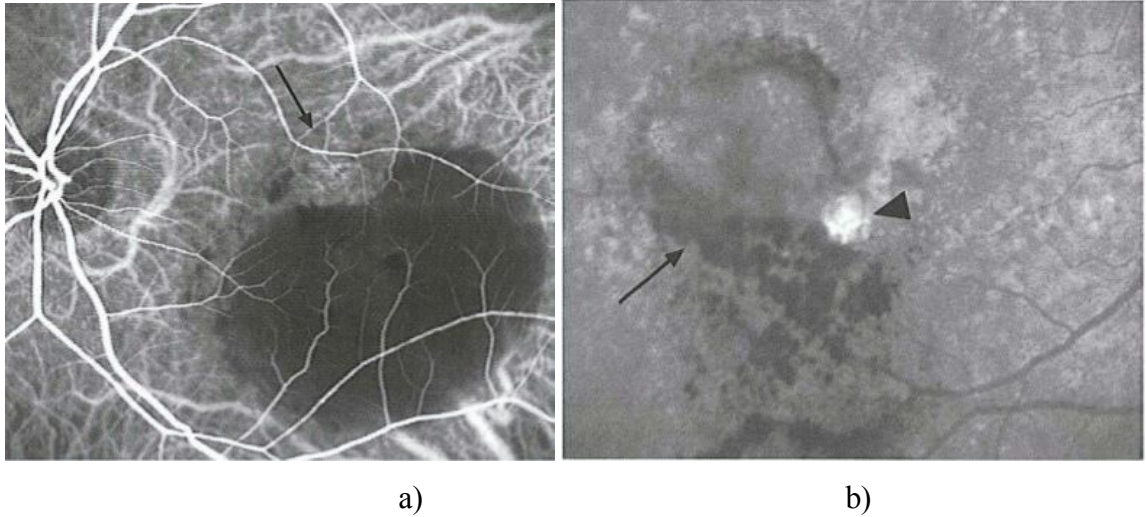


Resim 15: a) FA'da hipofloresan hemorajik PED, b) İSYA'da hemorajik PED, c) geç faz İSYA, KNV ile uyumlu fokal hiperfloresans

İSYA'nın erken dönemi boya enjeksiyonundan 1 dakika sonra başlamakta, 5-15 dakika sonra orta faza geçiş izlenmekte, diffüz, homojen koroidal dolum gözlenmektedir. Bu fazda hiperfloresan lezyonlar arka hipofloresansın üzerinde belirirler. Enjeksiyondan 15

dakika sonraki dönem geç faz olup retinal veya koroidal damarlar gözlenmezken, koroide ait patolojiler ve KNV hiperfloresan olarak görülür.⁹⁷

FA'da izlenen klasik KNV'ler İSYA'da benzer hiperfloresans gösterir ancak floresansın parlaklığı ve sınırları FA'daki kadar belirgin değildir. FA'da zor ayırt edilen besleyici damarların görüntülenebilmesi yüksek hızlı videoanjiyografilerin kullanılması ile mümkündür. Okkült KNV'nin İSYA'da görülen hiperfloresansı KNV'ye işaret eder ve iki formda görülür. Birincisi sıcak nokta (hot spot), ikincisi ise plaktır. Bu tarif lezyon büyüklüğüne göre yapılmıştır. Eğer hiperfloresans odak bir disk alanından küçükse sıcak nokta, bir disk alanından büyükse plak olarak değerlendirilir. Sıcak noktanın genelde sızdıran aktif damar olduğu kabul edilir (Resim 16). Plaklar ise sınırları belirgin olan ve olmayan olarak iki ayrı formda görülür. Plak ve sıcak noktanın birlikte görüldüğü durumlar kombine lezyonlar olarak tanımlanır. Kombine lezyonlarda fokal spot plak içinde, kenarında veya dışında yer alabilir.⁹⁵



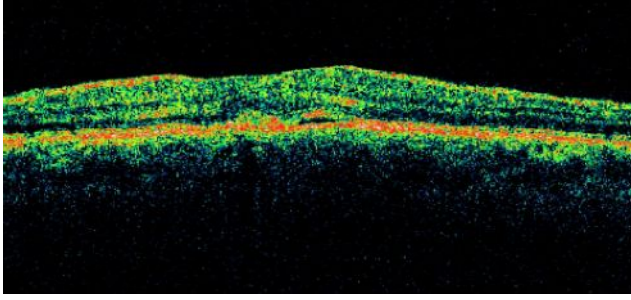
Resim 16: İSYA a) erken dönem hipofloresan seröz PED, b) geç dönem hiperfloresan sıcak nokta

2.8.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT arka segment hastalıklarında objektif, noninvazif ve kalitatif muayene yöntemidir. Mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içeren, retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler veren bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntemin prensibi, retinaya 820 nm dalga boyundaki kızılötesi bir ışığın gönderilerek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin değerlendirilmesidir. Retina tabakalarının çoğu infrarede yakın ışığa geçirgen oldukları için lazer ışını RPE ve

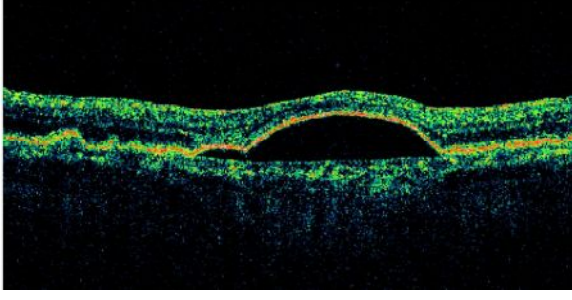
koryokapillaris kadar nörosensöryel retina tabakaları boyunca geçer. OKT'nin çalışma prensibi B-Scan ultrasonografiye benzerlik gösterir. OKT'de görüntü elde etmek için ses dalgası yerine ışık kullanılır. OKT tarafından her noktada ölçülen yıkıcı interferans miktarı retina kalınlığı ölçümüne çevrilir ve elde edilen kesitler grafik olarak, renklendirme yapılarak gösterilir. Göze temas gerektirmemesi, noninvaziv oluşu, tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi, retina ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesi önemli avantajlarıdır.⁹⁸

Druzen, OKT'de RPE-koryokapillaris kompleksini gösteren retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve eleve alanlar şeklinde gözlenir (Resim17).

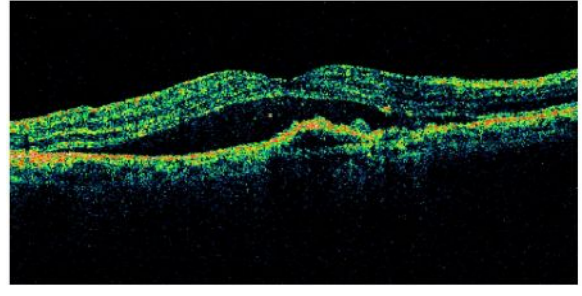


Resim 17: Druzen OKT görünümü

Seröz PED OKT'de retinanın ve RPE'nin yerel yükseltisi olarak görülür. Genellikle yükselti bölgesinde RPE'nin sınırları net olarak takip edilir. Yüksek ve geniş lokalizasyon bölgesinde RPE'nin sınırları nettir. Eleve bölgenin altında kalan bölge mutlak düşük yansıtıcı (hiporeflektans) özelliğe sahip olduğu için siyah boşluk şeklinde görülür (Resim 18). Dekole RPE bölgesinin altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Bazı hastalarda seröz PED'e retina altı ya da retina içi sıvı birikimi de eşlik edebilir. Genellikle retina içi sıvı birikimi özellikle fovea bölgesinde ve kistik karakterdedir. Retina altı sıvı birikimleri ise tipik olarak PED kenarlarında, retina altında hiporeflektans boşluk şeklinde görüntülenir (Resim 19). Bazı hastalarda seröz PED'e RPE'de hiperpigmentasyon eşlik edebilir. Bunlar druzende olduğu gibi aşırı yansıtıcı noktalar şeklinde görünürler.

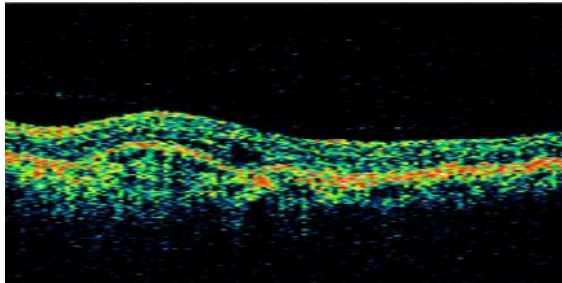


Resim 18: Seröz PED



Resim 19: Seröz PED + subretinal sıvı

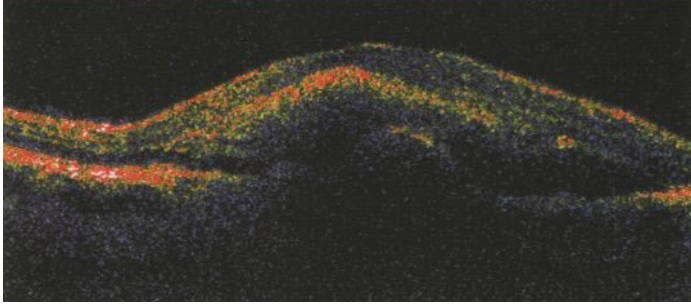
Fibrovasküler PED, seröz PED'e göre daha küçük ve daha sık retina-RPE elevasyonlarına neden olurlar. Seröz PED'den farklı olarak dekolle bölgedeki RPE'nin sınırları genellikle net değildir. PED'in altındaki fibrovasküler proliferasyon nedeniyle dekolle RPE altında kalan boşluk seröz PED'in aksine orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah renkte değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. Dekolle RPE altında kalan koroid yansımaları gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur (Resim 20). Genellikle fibrovasküler PED'e retina altı ve retina içi sıvı birikimi eşlik edebilir. Retina içi sıvı birikimleri kistik tipte olabileceği gibi diffüz retina içi sıvı birikimi tarzında da olabilir.



Resim 20: Fibrovasküler PED

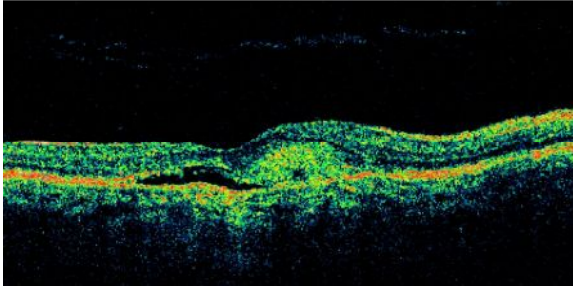
Hemorajik PED'in OKT'deki tipik görünümünden dekolle RPE altındaki kanın neden olduğu yansımaya özelliği sorumludur. Dekolle bölgedeki RPE altında kalan boşluğun RPE'ye yakın bölgesi kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur. Daha derinlere gidildikçe bu orta derecedeki yansımaya tedrici olarak azalır ve yerini seröz PED'de olduğu gibi mutlak hipofloresan boşluğa bırakır (Resim 21). Dekolle bölgedeki RPE sınırları hemen altında bulunan hemorajinin neden olduğu orta derecedeki yansımaya nedeniyle net olarak seçilemez. Hemorajik PED'ler, genellikle seröz PED'lerden daha küçüktürler. Diğer RPE dekolmanlarında olduğu gibi dekolle RPE altında kalan koroid yansımaları gölgelenme

etkisinden dolayı kaybolmuştur. RPE dekolmanının altındaki kan zamanla yerçekiminin etkisiyle alt seviyelerde birikerek OKT’de dekole bölgenin altındaki boşlukta yoğunlaşmış kan ve bunun üstünde seröz sıvı şeklinde iki farklı yansıma özelliği gösterebilir. Retina içi veya retina altı sıvı birikimleri eşlik edebilir.⁹⁹

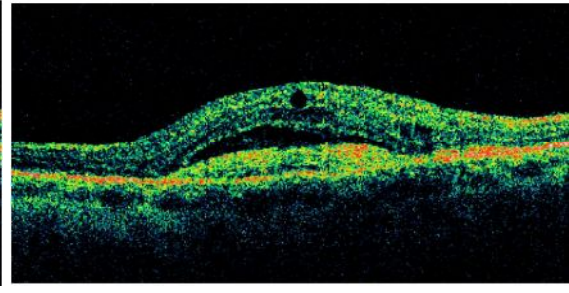


Resim 21: Hemorajik PED

KNV OKT görüntülerinde RPE-koryopakillaris kompleksini temsil eden hiperflektans bandın lokalize bir şekilde kalınlaşmasına, retina içine doğru genişlemesine neden olur. KNV'nin oluşturduğu yüksek yansıma, altında kalan dokularda gölgelenme alanlarına neden olur ve bu dokuların yansıma özelliklerini zayıflatır (Resim 22). Genellikle RPE, KNV olan bölgede ayırt edilemez. KNV'nin neden olduğu hiperreflektans, genişleme bazı olgularda iyi sınırlı olabilir, çevre dokulardan ve retinadan rahatlıkla ayırt edilebilir. Ancak genellikle YBMD olgularında KNV'nin çevre dokularla olan komşuluğu net olarak görüntülenemez. KNV'ye PED, retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı kanamalar, retina altı fibrozis, retina atrofisi gibi patolojiler eşlik edebileceğinden OKT görüntüleri yorumlanırken bu lezyonların KNV yansımasına etki edeceği unutulmamalıdır. OKT görüntülerinde KNV'nin aktivitesi hakkında bilgi veren 3 temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve KNV'deki fibrozistir. Retina içi ve retina altı sıvı birikimleri birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir (Resim 23). Hemorajiler de aktif membran varlığına işaret edebilir. Fibrotik kısmı fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır. Genellikle yoğun fibrozis içeren KNV'lerin üzerinde kalan retinanın incelmış olduğu ve yapısının bozulduğu dikkat çekicidir. Hastalığın ileri evrelerinde dahi atrofik skarlar aktif KNV'lerin eşlik edebileceği unutulmamalıdır.^{99,100}

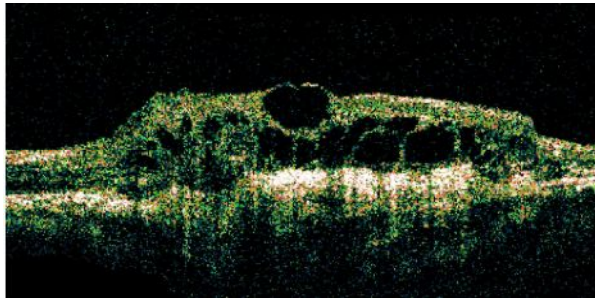


Resim 22: KNV + subretinal sıvı

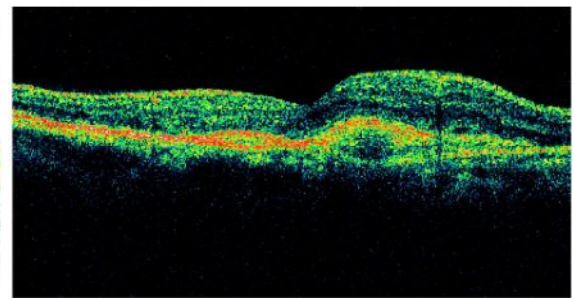


Resim 23: KNV + subretinal sıvı + intraretinal sıvı

Kistik tipte retina içi sıvı birikimleri OKT’de retina içinde birbirinden septalarla ayrılan hiporeflektans boşluklar şeklinde görünür. Özellikle fovea bölgesinde olan bu sıvı birikimi miktarına bağlı olarak genellikle çukurluğun kaybolmasına neden olur. Retina yüzeyi ile RPE arasındaki mesafe artmıştır (Resim 24). Diffüz tipte retina içi sıvı birikimi kendini retina kalınlığının artması ile belli eder. Retina içinde hiporeflektans boşluklar oluşmaz, retina yüzeyi ile RPE arasındaki mesafe artmıştır (Resim 25).



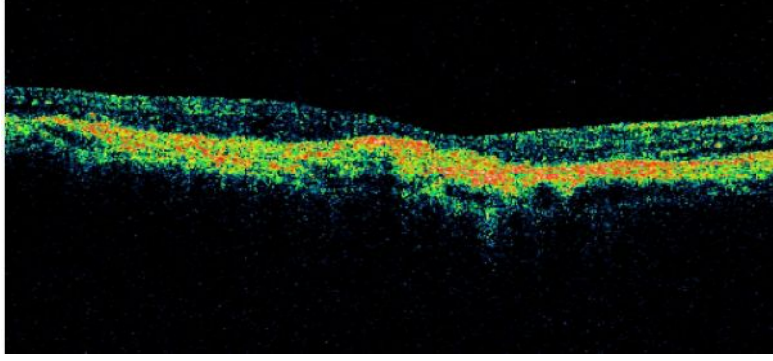
Resim 24: Kistik tipte retina içi sıvı birikimi



Resim 25: Diffüz tipte retina içi sıvı birikimi

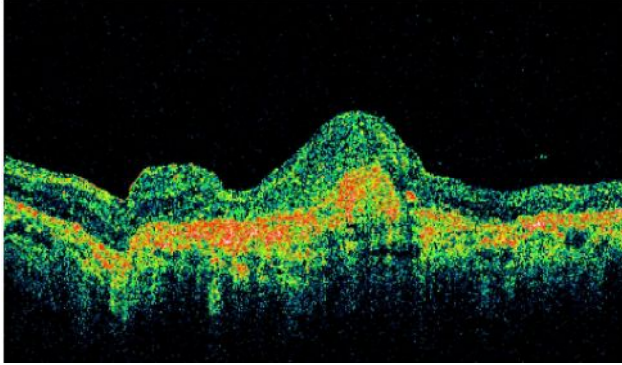
Retina altı sıvı birikimleri OKT’de retinanın alt sınırı ile RPE arasında hiporeflektans özellikle iyi sınırlı boşluk şeklinde görüntülenir. Hem retinanın alt sınırı ile hem de RPE ile oluşturduğu sınır net olarak seçilebilen bu boşluk yansımaya neden olmadığı için siyah olarak görüntülenir. Altındaki dokularda gölgelenmeye neden olmadıkları için RPE ve koroidin yansıma özelliklerini etkilemezler.¹⁰²

Coğrafik atrofi, atrofi bölgesinde RPE-koryopakillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retina içi dokular incelmıştır (Resim 26). RPE’nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE’nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir. Retina altı dokulardaki fibrozisin de bu yansıma artışına katkısı vardır.¹⁰¹



Resim 26: Coğrafik atrofi

Diskiform skar KNV'nin fibrotik komponenti çok ileri olduğu için yüksek yansımaya neden olur. OKT'de RPE-koryopakillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır (Resim 27). Bazı olgularda skar kenarında beliren yeni KNV sonucu ya da dekompanse olmuş RPE'deki sızdırma sonucu retina içi kistik sıvı birikimi ortaya çıkabilir.¹⁰¹



Resim 27: Diskiform skar

2.9. TEDAVİ

Günümüzde gittikçe artan tedavi seçeneklerine karşın YBMD'nin henüz tam tedavisi bulunamamıştır. Yapılan tedaviler hastalığı yavaşlatmaya veya ilerlemesini durdurmaya yöneliktir.^{2,103}

1. Medikal Tedavi
2. Lazer Fotokoagülasyon
3. Transpupiller Termoterapi
4. Cerrahi Tedavi
5. İntraviteral Triamsinolon
6. Anekortav Asetat
7. Fotodinamik Tedavi
8. Anti-VEGF Tedavi
9. Fotodinamik Tedavi + Kombine Tedavi

2.9.1. Medikal Tedavi

Nonneovasküler tip, YBMD'lerin % 90'ını oluşturur. Druzen ve RPE'nin coğrafik atrofinin nonneovasküler YBMD'i oluşturur. Coğrafik atrofinin, fovea merkezini tutmasına bağlı olarak hastalarda santral skotom gelişir ve bunun etkinliği tespit edilmiş bir tedavisi yoktur. YBMD'nin patogenezinde özellikle oksidatif hasarın rolü olduğu öne sürüldüğünden, erken evredeki YBMD olgularının ileri evreye ilerleyişini durdurmada antioksidanların rolü olabileceği düşünülmüştür. Antioksidanlar fotooksidasyon ve lipid peroksidasyon sonucu oluşan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak, fotoreseptör ve RPE hasarına yol açacak olan yükseltgenmiş bileşiklerin birikimini engellerler. Çinko, bakır, magnezyum ve selenyum gibi eser mineraller retinada antioksidan olarak görev alırlar. RPE'de yüksek oranda çinko bulunması, bu mineralin eksikliğinde oksidatif hasara karşı savunma mekanizmasında yer alan koenzim ve proteaz eksikliğine neden olabilir.^{52,69} 2001 yılında AREDS grubunun çıkan raporunda günlük alınan A, E ve C vitaminleri ile çinkonun erken evredeki olgularda ilerleme riskini azalttığı gözlenmiştir.¹⁰² Lutein ve zeaksantin UV ışınını absorbe ederek retinada fotooksidatif hasarı engellerler. BMES'de lutein ve zeaksantin'nin neovasküler YBMD riskini ve yumuşak druzen sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁰

2.9.2. Lazer Fotokoagülasyon:

YBMD tedavisinde son yıllara kadar lazer fotokoagülasyonun tek etkili tedavi yöntemi olduğu kabul ediliyordu. Lazer tedavisi, sınırları iyi belirlenmiş ektrafoveal ve jukstafoveal KNV için endikedir. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonda koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmak ve retinada oluşturabileceği hasarı yavaşlatarak görmenin devamını sağlamaktır. Lazer ışığı, koroiddeki pigment hücreleri ve RPE tarafından emilir,

ısıya dönüştürülür, çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. Argon yeşil lazer ile KNV sınırlarını 100 µ aşacak şekilde, spotlar birbirini örtecek tarzda fotokoagulasyon uygulanır. Retinada yaklaşık 40-60°C ısı artışı olur ve nörosensöriyel retina hasarlanır. Fotokoagulasyon sonrasında membran beyaz renk alır ¹⁰⁴. Lazer uygulanan olguların yaklaşık yarısında 1-2 yıl içinde nüks geliştiği için amaç, takip sırasında nükslerin erken tespittir. Genel kanı termal lazer fotokoagülasyonun iyi sınırlı, ektrafoveal membranlarda yararının net ve tartışmasız olduğudur. Termal lazer fotokoagülasyonun jukstafoveal KNV'nin tedavisindeki başarısızlığının sebebi persistans ya da rekürrenstir. Subfoveal KNV olgularında ise fotoreseptörlerin ölümüne yol açması nedeniyle görme lazer tedavisiyle önce düşmekte, ancak 3 yıl sonunda görme kaybı oranı neredeyse yarı yarıya azalmaktadır. Termal lazer fotokoagülasyonun, yapılan çalışmalar sonucu sınırları belirgin, klasik KNV'lerde faydasının çok yüksek olduğu, klasik ve okkült komponentin birlikte olduğu olgularda başarısının orta seviyede olduğu, okkült lezyonlarda ise başarısız olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁵

2.9.3. Transpupiller Termoterapi (TT)

Son yıllarda, YBMD'li hastalarda subfoveal gizli KNV'nin tedavisi için TT kullanımı gündeme gelmiştir. TT'nin etki mekanizması neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezinin hipertermik inhibisyonu ve bunların kombinasyonu şeklindedir. 810 nm diod lazer biomikroskoba monte edilir. Uygun bir kontakt lens vasıtasıyla geniş spot çapı (spot büyüklüğü 3 mm civarında) ve genelde düşük güçte (800 mw enerjinin altında) enerji kullanılır. RPE ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10 derece üzerine (koagulasyon oluşmaz) çıkartılarak etki eder. Lazer gücü, lezyon büyüklüğüne, koryoretinal pigmentasyona, maküler elevasyona, ortam şartlarına, subretinal hemorajiye, RPE atrofisine ve neovasküler morfolojiye bağlıdır. Tedavinin etkin olabilmesi için 60 saniye süreyle uygulanması gerekir.¹⁰⁶ Yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal abzorbsiyonu bu uzun dalga boyunun avantajıdır.

2.9.4. Cerrahi Tedavi

Subfoveal KNV'de kullanılan lazer fotokoagülasyona göre submaküler cerrahi daha az retina hasarı olan tedavi seçeneğidir. Teorikte membranın çıkartılması komşu fotoreseptörlerin hasar görmesini engelleyecek ve ayrıca membran üzerindeki fonksiyon gören az sayıdaki fotoreseptöre zarar vermeyecektir. Bu tedavinin asıl amacı KNV dokusu çıkarılarak foveal nörosensöriyel tabakayı korumak, hastalığın ilerlemesini engellemek,

mevcut görmeyi korumaktır. Yapılan çalışmaların sonucuna bağlı olarak YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde fazla fayda sağlayamaması ve kanama, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi gibi cerrahiye bağlı komplikasyonlar bu tedavinin etkili bir yöntem olmadığını göstermektedir.^{107,108}

Cerrahi Seçenekler:

1. Submaküler hemorajinin çıkarılması
2. Subretinal KNV'nin çıkarılması
3. Maküler translokasyon
4. RPE ve iris pigment epiteli transplantasyonu
5. Pneumotik yer değiştirme

2.9.4.a. Submaküler hemorajinin çıkarılması: Submaküler hemoraji, RPE ve nörosensoryal retina arasındaki boşlukta yerleşir. Subretinal dokuların gözlemlenmesini engelleyen kalın hemorajilere cerrahi yöntemlerle müdahale önerilir. Hemoraji uzun süre subfoveal bölgede kaldığında fotoreseptörlerde kalıcı hasar meydana gelmektedir. Sürenin uzunluğunun ve hemoraji miktarının kalın olmasının prognoza olumsuz etkisi olduğu klinik gözlemler ve yapılan araştırmalarda bilinmektedir. Yapılacak müdahale ne kadar erken olursa o kadar iyi sonuç verebilmekte olup ilk 2-3 hafta içerisinde yakalandığı takdirde klinik müdahale önerilmektedir. Cerrahi olarak YBMD sonucunda gelişen submaküler hemorajinin temizlenmesi görme artışına yol açacaktır. Yapılan cerrahi sonrasında hastada geniş maküler skar ve skotom kalabilir.⁶⁹

2.9.4.b. Subretinal KNV'nin çıkarılması: RPE önünde yerleşim gösteren KNV'de, yeni oluşmuş ve foveadan uzak membranlarda prognoz iyi iken, RPE altında yerleşen ve foveaya yakın KNV'de prognoz kötüdür.

2.9.4.c. Pneumotik yer değiştirme: Son yıllarda masif subretinal hemorajide tanımlanmış metodlardan bir tanesi de pneumotik yer değiştirmedir. Bu teknikte önceleri vitreus içerisine doku plazminojen aktivatörü (TPA) enjeksiyonunu takiben, vitreus içerisine 0.5 cc kadar gaz enjeksiyonu ile hastanın 1-5 gün kadar yüzükoyun durmasını önerilmiştir. Böylece TPA etkisi ile likefiye olmuş hemorajinin gazın basısı ile foveadan uzağa gitmesi beklenmektedir.⁶⁹

2.9.4.d. Maküler translokasyon cerrahisi: Temel prensibi foveanın KNV dokusundan uzaklaştırılıp sağlam retinanın olduğu yere implantasyonu ile gerçekleştirilir. Böylelikle fotoreseptörlerde kalıcı hasar oluşmadan, nörosensoryel retinanın sağlam RPE ve koryokapillarisin bulunduğu bölgeye kaydırılması, foveanın fonksiyonunu yeniden kazanabilmesini sağlayacaktır. Bu cerrahi yöntemde de subretinal kanama, retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, katarakt, maküler fold, torsiyonel diplopi sık görülmektedir. Geniş KNV'si olan ve diğer tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalarda bu cerrahi yöntem tercih edilmektedir.⁶⁹

2.9.5. İntravitreal Triamsinolon Asetonid (IVTA): Triamsinolon asetonid, sentetik bir steroid olup antienflamatuar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Antiinflamatuvar etkisinin yanında, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır. Vasküler endotel hücre ekstrasellüler matriksinin yapımını etkileyerek neovaskülarizasyonu engelleyici ve geriletici etkisi olduğu bilinmektedir. Her ne kadar steroidlerin antianjiogenik etkilerinin olduğu bilinse de YBMD'li olguların tedavisinde yalnız steroid kullanımından istenilen sonuçlar alınamamıştır. Gillies ve ark. yapmış oldukları çalışmada tek doz vitreus içine 4 mg triamsinolon enjeksiyonu yapılan klasik KNV'li olgular ile triamsinolon tedavisi almayan kontrol grubu arasında görme kaybı açısından anlamlı fark gözlenmediğini, ancak neovasküler yapıdaki büyümenin anlamlı olarak üçüncü ayın sonunda tedavi uygulanan grupta daha az olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁹ Yapılan bazı çalışmalar, IVTA'nın YBMD ile ilişkili olan ve FDT sonrası indüklenen enflamatuar reaksiyonu ve anjiogenezisi inhibe ederek görme kaybını azalttığını ve kombine tedavinin daha yararlı olacağını savunmuşlardır.¹¹⁰

2.9.6. Anekortav Asetat: Anekortav asetat, anjiostatik etkiye sahip sentetik bir steroid olup, antianjiogenik etkisini plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini artırarak yaptığı düşünülmektedir. Böylelikle oluşan yeni damar yapısına katılacak olan endotel hücrelerinin göçü engellenir. Glukokortikoid aktiviteye sahip değildir. Anekortav asetat, 6 ay aralıklarla lokal anestezi altında posterior subtenon enjeksiyon şeklinde uygulanır. Slakter ve ark.'ları, subfoveal baskın klasik KNV'si olan 530 olguyu iki gruba ayırmışlar ve bir gruba 15 mg anekortav asetat, diğer gruba ise verteporfin ile FDT uygulamışlardır. Anekortav asetat başlangıçta ve 6. ayda yapılırken FDT'de sızma olması durumunda her 3 ayda bir tekrarlanmıştır. İki grup arasında 12 aylık takipte görme keskinliğinin stabilizasyonu açısından fark bulunamamıştır. Anekortav asetatin subfoveal

klasik KNV için etkili ve güvenli bir tedavi olarak FDT'ye alternatif olabileceğini savunmuşlardır.¹¹¹

2.9.7. Fotodinamik Tedavi: Verteporfin ile FDT, FDA'nın KNV tedavisi için onayladığı ilk farmakolojik ajandır (2000). TAP ve VIP çalışmalarında sırasıyla baskın klasik lezyonlarda ve 4 DA'dan küçük, görmeleri 20/50'den daha az olan salt okkült lezyonlarda FDT ile görme keskinliği stabilizasyonunun (15 harften daha az kayıp) sağlanabildiği bildirilmiştir. Ortalama tedavi sıklığı 1. yıl için 3.4, ikinci yıl ise 2.2 dir.¹²⁹ FDT tabii seyrine göre şiddetli görme kayıplarını % 50 azaltır. Bununla birlikte FDT tedavisi alan hastalarda 2 yılda ortalama olarak 2-4 sıralık bir kayıp olmaktadır. Vizyon artışı ise nadirdir.¹³⁰ Verteporfin dolaşımında LDL ile taşınır ve LDL reseptörleri neovasküler damar cidarında normale oranla 10 kat daha fazla bulunurlar. Bu yüzden FDT sadece neovasküler damarları etkilemez, bunun yanında az da olsa komşu koriokapillaris de etkiler.¹³¹ Komşu koriokapillarisin geçici trombotik oklüzyonunu takiben tedavi sahasında VEGF ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımı uyarılır.¹³² Daha az sayıda FDT uygulaması, daha iyi görsel sonuç verirken, artan tedavi sayısı ile ulaşılan görme seviyesi giderek azalır. Bu muhtemelen komşu koriokapillaris ve bunu örten RPE'de gelişen geriye dönüşümsüz hasar nedeniyledir.¹³³

2.9.8. Anti-VEGF Tedavi: İnsan KNV örneklerinde VEGF saptanması ve hayvan deneylerinde bu proteinin KNV oluşturabildiğinin gösterilmesi neovasküler tip YBMD tedavisinde anti-VEGF tedavinin temelini oluşturmaktadır.¹¹² VEGF anjiyenezde olduğu kadar normal damarların gelişiminde de önemli bir büyüme faktörüdür. Damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiogenezi başlatır. Başta özellikle hipokside RPE hücreleri olmak üzere gözde perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, müller hücreleri ve ganglion hücrelerinden salındığı, endotel hücre çoğalmasını ve retinal damar geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir. VEGF ailesi; plasental büyüme faktörü, EGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'yi içerir. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiyenezde hayati rol oynamaktadır. Patolojik oküler novaskülarizasyonda sorumlu izoform, VEGF165'tir. YBMD'de anti VEGF tedavi başlıca antiVEGF aptamer, antiVEGF antikolar, gen tedavisi ve protein kinaz C inhibisyonunu içermektedir.

2.9.8.a. Pegaptanib Sodyum: Anti VEGF aptamerleri küçük RNA benzeri moleküller olup selektif olarak VEGF165 izoformuna kuvvetle bağlanırlar. Kimyasal olarak sentezlenmiş bir RNA oligonükleotid (28 nükleotid) aptamer olan pegaptanib sodyum, ekstrasellüler VEGF165 izoformuna bağlanarak VEGF reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.¹¹⁴ Oküler Neovaskülerizasyonda VEGF İnhibisyon Çalışması (The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation-VISION) pegaptanibin subfoveal KNV'li YBMD olgularındaki etkisini araştıran 1208 hastayı içeren, iki eş zamanlı, randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmadır.¹¹⁴ Olgular 0.3 mg, 1 mg, 3 mg intravitreal pegaptanib ve sham gruplarına ayrılmış ve enjeksiyonlar 48 hafta boyunca 6 haftada bir tekrarlanmıştır. Bir yıl sonunda görme keskinliği 15 harf içinde pegaptanib uygulanan olgularda % 70 oranında, sham grubunda ise % 55 oranında korunmuştur ($p < 0.001$). En az 1 harf görme artışı pegaptanib grubunda % 33, sham grubunda % 23 oranında saptanmıştır ($p = 0.003$). Uygulama açısından emniyetli bir ilaçtır; endoftalmi % 1.3, travmatik lens hasarı % 0.7 ve retina dekolmanı % 0.6 oranında saptanmıştır.¹¹⁴ Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden neovasküler tip YBMD endikasyonunda kullanım için Aralık 2004'te onay almıştır. 2005 yılında yayınlanan alt grup analizinde erken lezyonlarda daha iyi görsel sonuçlar bildirilmiştir.¹¹⁵ VISION çalışmasında hastalar 1. yılın sonunda tedaviye devam ve tedavinin kesilmesi gruplarına, kontrol grubu da çalışmadan ayrılma, tedavi ve sham gruplarına randomize edilerek 1 yıl daha izlenmişlerdir. Tedaviye devam edilen grupta görsel sonuçlar standart tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.¹¹⁶ İkinci yılda endoftalmi ya da travmatik katarakt görülmemiştir.¹¹⁷ 2006 yılı verilerine göre ABD'de 70.000 den fazla hastada kullanıldığı bilinmektedir. Pegaptanibin erken lezyon tedavisindeki yerini belirlemek için planlanan PERSPECTIVES çalışması halen sürmektedir.

2.9.8.b. Ranibizumab: Ranibizumab rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. VEGF-A'yı (tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini) bloke eder.¹¹⁸ Bu monoklonal antikoru tümü bevacizumab (Avastin, Altuzan) adıyla bilinmekte olup metastatik kolon kanserinde kullanım için ruhsatlıdır.

Ranibizumab, antikoru tüm retina katlarını geçebilen Fab fragmanını etkiler. Fc bölgesi olmadığı için kompleman reseptörlerine bağlanmayacağı bu nedenle komplemana bağlı immünolojik olaylarda yer almayacağı düşünülmektedir. İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolaşımda çok az oranda saptanmıştır.¹¹⁹ Ranibizumabın minimal klasik ve okült KNV tedavisindeki yerinin araştırıldığı randomize, çift-kör, sham

kontrollü klinik çalışmada (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD - MARINA) aylık 0.3 ve 0.5 mg dozlar ile sham enjeksiyon karşılaştırıldığında 12. ayda ranibizumab ile % 95 oranında görme artışı ya da stabilizasyonu sağlanırken bu oran kontrol grubunda % 62'dir ($p < 0.0001$). Tedavi ile 15 harften fazla görme keskinliği artışı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazladır.¹²⁰ Görme keskinliğinde kontrol grubunda ortalama 10.5 harf azalma olduğu, 0.3 mg ranibizumab ile ortalama 6.6 harf, 0.5 mg ile ortalama 7.2 harf artış olduğu saptanmıştır.

Ranibizumabın baskın klasik KNV tedavisindeki yeri de randomize, çift- kör, sham kontrollü klinik çalışma ile (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD- ANCHOR) araştırılmıştır. 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab ve sham FDT, sham enjeksiyon ve FDT karşılaştırılmış ve 12. ayda ranibizumab gruplarında 15 harften az görme kaybı % 94 ve % 96 oranlarında, FDT grubunda ise % 64 oranında bulunmuştur.¹²¹ Bu çalışmalar sonucunda ranibizumab Haziran 2006'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesince neovasküler tip YBMD endikasyonunda kullanım için onaylanmıştır.

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde olumlu etkinin devam ettiği ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNV lezyon büyüklüğü ve yaş olduğu saptanmıştır.¹²² Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü çalışmada (PIER) olgulara ilk üç ay ayda bir 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ya da sham enjeksiyon yapılmış daha sonra enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda görme keskinliğinde sham grubunda ortalama 16.3, 0.3 mg ile 1.6, 0.5 mg ile 0.2 harf azalma görülmüştür. Ancak görme keskinliğinde ranibizumab ile ilk 3 ayda görülen artış (0.3 mg ile 2.9, 0.5 mg ile 4.3 harf) sürdürülememiştir.¹²³

2.9.8.c. Bevacizumab: Bevacizumab (Avastin, Genentech) VEGF'e karşı insanlaştırılmış bir monoklonal antikör olup VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. Boyutu ve VEGF'e bağlanma özellikleri açısından ranibizumabdan farklılık gösterir¹²⁴. Antijen bağlayıcı bölgesi 2 tanedir ve insanda yarı-ömrü 17-21 gündür. Bevacizumab ile geniş serilerde yapılmış randomize, kontrollü, çok merkezli klinik çalışmalar henüz literatürde yoktur. Daha önce de belirtildiği gibi metastatik kolon kanserinde kullanım için ruhsatlıdır, henüz göz içi kullanım için onayı

yoktur. Olgu sunumları, olgu serileri ve kontrolsüz çalışmalar, intravitreal uygulanmasının neovasküler tip YBMD’de etkin olduğunu düşündürmektedir.¹²⁵⁻¹²⁷

2.9.8.d. VEGF trap (Regeneron Pharmaceuticals): Bir füzyon proteini olup VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ekstrasellüler alandaki bölgelerini Ig G'nin Fc fragmanı ile birleştirir. Subkutan ya da tek doz intravitreal injeksiyon ile farelerdeki deneysel KNV'de başarı elde edilmiştir.¹²⁴ İnsanlarda Faz I çalışmasında intravenöz uygulama ile doza bağlı HT saptandığı için sistemik uygulamaya yönelik çalışmalar durdurulmuştur. İntravitreal uygulama ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.9.8.e. Küçük İnterferans gösteren RNA-temelli tedaviler: RNA interferansına dayalı tedavilerde özgün genler susturulur ve böylelikle bunların protein üretimi engellenir. Tek bir siRNA ile pek çok mRNA kopyası engellenebildiği için etkin bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. VEGF-A nın hücre içi üretimini engellemeye yönelik (Cand5) ve VEGF-1 reseptörüne yönelik (siRNA-027) çalışmalar sürdürülmektedir.¹²⁴

2.9.8.f. Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri: Bütün VEGF reseptörlerini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmektedir. Vatalanib VEGFR 1,2 ve 3'ü inhibe edebilmektedir. Hayvan deneylerinde subkutan, intravitreal ve oral kullanım ile neovaskülerizasyonun baskılandığı bildirilmiştir. AG-013958 ise VEGFR ve PDGFR üzerinden etki etmekte olup, insanlarda subtenon uygulama ile KNV tedavisindeki yeri araştırılmaktadır.¹²⁴

Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri: Lokal uygulama ile endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt ve üveit gibi lokal yan etkiler görülebilmektedir. Endoftalmi ve dekolman insidansı diğer intravitreal uygulamalar ile aynı düzeydedir. Aseptik teknik, kirpikli kenarın ve yüzeyin temizliği, kapak spekulumu ve steril örtü kullanılması endoftalminin önlenmesi için gereklidir. VISION çalışmasında pegaptanib ile inflamasyon % 1 oranında görülmüş, ilacın kesilmesi gerekmemiştir.^{114,117}

Sistemik açıdan VISION çalışmasında pegaptanib ile HT, tromboembolik olaylar ve ölüm oranları açısından kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır.¹¹⁷ ANCHOR ve MARINA çalışmalarının ilk yılında ise 0.5 mg ranibizumab ile myokard enfarktüsü ve inme oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden üretici

firma Genentech 0.5 mg ranibizumab tedavisi ile inme riskinin özellikle daha önce inme geçirmiş olgularda artabileceğini duyurmuştur.¹²⁸ Bevacizumab ile olgu serilerinde benzer yan etkiler bildirilmektedir ancak kontrol grubuna oranları henüz literatürlerde mevcut değildir.

Neovasküler tip YBMD tedavisinde bu ilaçlardan pegaptanib (Macugen, Eyetech/Pfizer) ve ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis) bu endikasyonda ruhsatlı olarak, bevacizumab (Avastin, Genentech/Altuzan, Roche) ise endikasyon dışı (off-label) olarak kullanılmaktadır, henüz bu endikasyon için onay almamıştır. Ülkemizde 10 Mart 2008 itibarıyla pegaptanib ruhsatlıdır, ranibizumab ruhsat aşamasındadır, bevacizumab ise endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, antiVEGF tedavi ile neovasküler tip YBMD tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Daha önce görme keskinliğindeki azalmayı azaltmak amaçlanırken artık görme keskinliğini aynı şekilde korumak ve hatta arttırmak mümkün hale gelmiştir. Yeni ilaçlar geliştirilmekte, mevcutların uygulama şekli ve aralığının optimizasyonu için çalışmalar sürmektedir.

2.9.9. Kombine Tedavi

Günümüzde KNV tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır:

1 -Lezyona yönelik tedavi: FDT

2- Anjiojenik sıklüse yönelik tedaviler: Anti-VEGF ajanlar ve steroidler.

Son yıllarda anjiojenik sıklüs üzerinden etki gösteren ve intravitreal yoldan uygulanan çeşitli anti-VEGF etkili ajanlar peş peşe kullanıma girmiştir. Özellikle antikor yapısındaki anti-VEGF ajanlarla görmenin stabilizasyonu % 90'ın üzerinde olguda sağlanırken, % 70'in üzerinde en az bir harflik görme artışı olmuştur.^{120,134,135} Ancak bu ilaçlarla yapılan tedavide başarıyı sürdürmek için uzun süreli olarak 4-6 hafta aralarla uygulama yapılması hastada psikolojik olumsuzlukların yanısıra, küçük oranlarda da olsa endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt gibi riskleri de arttırmaktadır.

Kombine tedaviler zor olgular ya da monoterapilerdeki başarısızlıklar için uygulanabilirlerse de, günümüzde başlı başına bir tedavi protokolü olarak da önerilmektedir.

Kombine tedavinin amaçları:

1-Hem lezyona ve hem de anjiogeneze aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttırmak

2- Bir monoterapide başarıyı yakalamak için gereken tedavi sıklığı ve sayısını azaltmak:

I- Göziçi enjeksiyonların yan etkilerinden kaçınmak

II- FDT'ye bağlı koryokapillaris ve RPE hasarını azaltmak

III- Ekonomik oluşu

2.9.9.a. FDT+Triamsinolon Asetonid: TA'nın tek başına intravitreal uygulanması KNV'den sızıntının geçici olarak azalmasına yol açar.¹³⁶ Genel olarak kortikosteroidler VEGF salınımı, vasküler permeabilite ve inflamasyon siklusüne inhibitör etki gösterirler.¹³⁷ Bundan dolayı FDT ve intravitreal steroidlerin birlikte kullanılmasının görsel sonuçlara ve nüks oranlarına yararlı katkıda bulunacağı düşünülür. Nispeten düşük olgu sayısı içeren serilerde, FDT'nin tek başına uygulandığı olgulara göre daha az tedavi sayısı ile sonuca ulaşılmış, bunun yanında % 50 olguda görme keskinliği artmıştır.¹³⁸ Augustin ve ark. FDT+TA'yı birlikte kullanarak ortalama 10 ay boyunca takip ettikleri seride FDT uygulama sayısı 1,2 olmasına karşın, % 90 olguda görme keskinliğinde stabilizasyonu sağlamış ve üstelik 1/3 olguda en az 3 sıralık görsel kazanıma ulaşmışlardır.¹³⁹

Ancak intravitreal steroidler hemen tüm olgularda katarakt gelişimine neden oldukları gibi çoğu kez topikal tedavilerle kontrol edilebilen göz içi basıncı yükselmelerine yol açarlar. Nadiren ortaya çıkan geç endoftalmiler ise klinik belirtiler açısından maskelenmiş olabilir.¹⁴⁰ FDT ve intravitreal steroid uygulaması özellikle psödotakik olgular için iyi bir alternatiftir.

2.9.9.b. FDT + Antianjiogenik ajanlar: FDT ile anti-VEGF kombinasyonunun yeniden tedavi sıklığını azaltırken uzun etkili bir sinerjetik etki potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.¹³⁷ FDT ve pegaptanib kombinasyonu % 60 olguda görme keskinliğinde 3 sıralık bir artışa yol açmıştır.¹⁴¹ Benzer sonuçlara baskın klasik lezyonların dahil edildiği VISION çalışmasında da rastlanılmıştır (% 50 olguda 3 sıralık artış).¹¹⁴ FDT'nin bevacizumab ile kombinasyonunu inceleyen yine küçük olgu gruplarından oluşmuş çalışmalarda da sinerjistik bir etki bildirilmiştir.^{142,143} FOCUS çalışmasında ise standart FDT'yi takiben 1 hafta sonra 0.5mg ranibizumab verilmiş, 12. ay sonunda tek

başına FDT ile kıyaslandığında vizyon stabilizasyonu % 68'e karşın % 91 bulunmuştur. Kombinasyon tedavisinde ortalama 3 sıralık görme keskinliği artışı olurken, FDT monoterapisinde bu % 5 düzeyinde kalmıştır. Bunların yanında FDT gereksinimi monoterapi ile 4 iken, bu kombinasyon tedavisinde 2.4'e düşmüştür.¹⁴⁴ Ranibizumab'ın FDT'den 1 saat sonra uygulandığı PROTECT çalışması, FDT ve ranibizumabın aynı gün güvenle uygulanacağını göstermiştir.¹³⁷

2.10. Oftalmik Renkli Doppler Ultrasonografi

Gözde ultrason kullanımı uzun yıllardır bir çok alanda yaygınlaşmıştır. RDUSG'nin gelişmesiyle artık retrobulber vasküler yapılar kolaylıkla görüntülenebilmekte ve kan akım hızları ölçülebilmektedir. RDUSG'nin oftalmik kullanımı 1989 yılından sonra başlamıştır. Ultrason ile gönderilen ses dalgaları damarda hareket eden eritrositler tarafından yansıtılır ve harekete bağlı frekans değişiklikleri transduser tarafından geri emilir. Frekans değişikliklerinden de doppler formülü yardımı ile kan akımı hesaplanır.^{59,154} Transduser damar lümenine dik olduğunda anterograd ve retrograd akımların ayırd edilme özelliği bozulur ve ayna hayali şeklinde hatalı akım bilgisi alınır. Bu nedenle transduser ile akım yönü arasında 30-60 derece açı olacak şekilde ölçüm yapılması önerilmektedir.⁵⁹

Pulsed doppler ultrasonografide ise spektral analiz ile zamana göre kan akım hızı grafik olarak incelenir. RDUSG ile birlikte kullanıldığında kan akımının kantitatif değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.¹⁵⁴

Pulsed doppler ile kan akım hızına ait hesaplanabilen parametreler:

Maksimum sistolik hız (PSV): Kalp siklusunun sistol fazındaki en yüksek hızı

Ortalama akım hızı: Bir kalp siklusu boyunca tespit edilen hızların ortalaması

Diastol sonu hız (EDV): Bir sonraki kalp siklusu başlamadan önce diastol sonundaki en düşük akım hızı

Pulsatilite indeksi (PI): $PSV - EDV / \text{Ortalama akım hızı}$

Rezistivite indeksi (RI): $PSV - EDV / PSV$

Bu indeksler vasküler rezistans göstergesidir. PI, yüksek rezistanslı damarlar hakkında daha doğru bilgi verirken RI, düşük rezistanslı damarlar içindir.¹⁵⁴ Doppler prensibi ile akım hacmi değil akım hızı ölçülür. Akım hacmi damar çapı ile orantılıdır; hesaplanabilmesi için damar kesitinin alanı ölçülmelidir. Ancak stenoz olmayan normal şartlarda PSV ve ortalama hız parametrelerinin sistol arasındaki akım hacmi ile orantılı

olduğu kabul edilmektedir. Stenoz varlığında ise rezistans artışı olurken akım hacminde azalma olmaktadır.¹⁵⁴

Orbitaya yönelik doppler incelemelerinde genellikle 7.5 MHz' lik probalar kullanılmakta ve 30 derece açı ile çalışılmaktadır. İncelenecek damar transdusere ne kadar yakın ise o kadar yüksek frekanslı probalar gerekmektedir. Örneğin oftalmik arter için 4 MHz yeterli olurken, koroidal dolaşımın incelenmesi için 10 MHz' lik probalar gerekmektedir. Orbital damarlarda akım hızları arasında sağ-sol göz arasında, kadın-erkek arasında anlamlı bir fark yoktur.¹⁵⁴

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Temmuz 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında YBMD tanısıyla takipleri bulunan 50 yaş üzerindeki 39 hastanın 78 gözü çalışma kapsamına alındı. 78 gözün 67'sinde YBMD izlenirken 11'inde YBMD izlenmedi. Hastalardan detaylı anamnez alındı. Hastalar özellikle HT, DM gibi sistemik hastalıklar ve sigara kullanım öyküleri olup olmadığı açısından sorgulandı. Hastalar katarakt cerrahisi, üveit, glokom veya başka bir dejeneratif retina hastalığı varlığı açısından değerlendirildi.

Görme keskinlikleri 4 metreden ETDRS eşeli ile değerlendirildi. Göz içi basıncı ölçümü Goldmann applanasyon tonometrisiyle ölçüldü. Ön segment muayenesi biyomikroskop ile, arka segment muayenesi Goldmann üç aynalı lensi ile yapıldı. Hastaların herhangi bir gözünde glokom, DRP, SRVT, SRAT vs. gibi oküler perfüzyon parametrelerini etkileyebilecek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir gözünde veya her iki gözünde nonneovasküler YBMD ve/veya neovasküler YBMD olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri ön kol yüzeyel venlerden 4 ml % 10'luk sodyum floresein intravenöz yolla uygulanıp FA çekimi dijital fundus kamera (Zeiss 450 FF fundus kamerayla bağlantılı dijital sisitemle; Visupac 2 programıyla) ile yapıldı. Olgular FA görüntülerine göre neovasküler ve nonneovasküler olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

RDUSG incelemeleri Toshiba Nemio XG Doppler ultrasonografi cihazı ile 7.5 mHz lineer transduser kullanılarak yapıldı. Ortalama 45 derecelik doppler açısı kullanıldı. Muayene olgular supin pozisyonunda, göz kapakları kapalı ve göz kapaklarına ultrasonik jel sürülerek uygulandı. Bu esnada göze kompresyon uygulamamaya dikkat edildi. Hastaların iki gözünde de oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve posterior silier arterde (PSA) ortalama PSV, EDV, RI değerleri ölçüldü.

OA, optik siniri çaprazladıktan sonra globun 10-13 mm arkasından ölçüm alındı. SRA ve eşlik eden ven optik sinir gölgesinin anterior bölümünde disk yüzeyinin 2-3 mm arkasında görüntülendi. Optik sinir gölgesinin lateral veya medialinden kısa posterior silier arterlerden ölçüm alındı.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma)

gruplar arası karşılaştırmalarında Student's t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise yates düzeltmeli Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

YBMD tanısıyla takipleri bulunan 39 hastanın 15'i kadın, 24'ü erkek idi. Ortalama yaş 72.2 ± 8.3 idi. Yaş ortalaması bayanlarda 75.6 ± 8.2 , erkeklerde 69.5 ± 8.4 idi. 78 gözün 67'sinde YBMD izlenirken, 11'inde YBMD izlenmedi. YBMD olan 78 gözün 43'ü neovasküler tip iken, 24'ü nonneovasküler idi. 39 hastanın 17'sinde sistemik HT, 4'ünde DM tespit edildi. Tüm hastaların 6'sı sigara kullanmakta idi. 39 hastanın 28'inde bilateral YBMD izlendi.

YBMD izlenen 39 hastanın 67 gözü ile YBMD izlenmeyen 11 hastanın 11 gözünün OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri Tablo 1'de verilmiştir. YBMD olan ve YBMD olmayan gözler arasında her üç artere ait PSV, EDV ve RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=39)	P
OAPSV	$52,63 \pm 11,85$	$50,39 \pm 12,13$	0,58
PSAPSV	$8,36 \pm 1,95$	$10,10 \pm 3,68$	0,14
SRAPSV	$20,30 \pm 16,66$	$17,15 \pm 7,64$	0,31
OAEDV	$11,94 \pm 3,95$	$11,46 \pm 4,25$	0,73
PSAEDV	$2,44 \pm 0,51$	$2,66 \pm 1,11$	0,54
SRAEDV	$4,60 \pm 1,75$	$4,37 \pm 2,07$	0,73
OARI	$0,76 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,07$	0,84
PSARI	$0,68 \pm 0,05$	$0,703 \pm 0,07$	0,39
SRARI	$0,70 \pm 0,08$	$0,712 \pm 0,07$	0,56

Tablo 1. Grup 1: YBMD olmayan olgular, Grup 2: YBMD olan olgular

Bir gözünde YBMD olan ve diğer gözünde YBMD olmayan 11 hastada OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu olgularda YBMD olan ve YBMD olmayan gözler arasında her üç artere ait PSV, EDV ve RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

	Grup 1 n=11	Grup 2 n=11	P
OA PSV	51,7 ± 11,65	46,03 ± 8,3	0,27
PSA PSV	8,62 ± 2,04	8,88 ± 2,41	0.79
SRA PSV	19,42 ± 16,06	17,88 ± 11,48	0.84
OA EDV	12,18 ± 3,83	10,22 ± 2,72	0.13
PSA EDV	2,50 ± 0,52	2,48 ± 0,71	0.74
SRA EDV	4,38 ± 1,81	4,49 ± 2,93	0.79
OA RI	0,74 ± 0,06	0,76 ± 0,05	0.84
PSA RI	0,68 ± 0,05	0,68 ± 0,04	0.56
SRA RI	0,70 ± 0,08	0,69 ± 0,09	0.56

Tablo 2. Grup 1: YBMD olmayan gözler, Grup 2: YBMD olan gözler

Sağ gözünde nonneovasküler YBMD olan 18 olgu ile neovasküler YBMD olan 16 olguda OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Neovasküler YBMD olan olgular ile nonneovasküler YBMD olan olgular arasında PCA ve SRA'ya ait ortalama RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

	Grup 1 (n=18)	Grup2 (n=16)	P
OA PSV	50,97 ± 12,02	53,28 ± 13,18	0,59
PSA PSV	10,25 ± 4,98	10,49 ± 3,4	0,87
SRA PSV	16,62 ± 6,42	18,92 ± 7,31	0,33
OA EDV	11,87 ± 4,93	10,60 ± 3,86	0,41
PSA EDV	2,79 ± 1,28	2,32 ± 0,65	0,19
SRA EDV	5,10 ± 2,57	4,23 ± 1,56	0,25
OA RI	0,75 ± 0,07	0,77 ± 0,06	0,40
PSA RI	0,69 ± 0,07*	0,74 ± 0,05*	0,02
SRA RI	0,69 ± 0,06*	0,74 ± 0,06*	0,01

Tablo 3. Grup 1: Nonneovasküler YBMD, Grup 2: Neovasküler YBMD

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur, $p < 0.05$.

Bir gözünde nonneovasküler YBMD, diğer gözünde neovasküler YBMD olan 10 hastada OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Aynı olguda nonneovasküler YBMD olan ve neovasküler YBMD olan gözler arasında her üç artere ait PSV, EDV ve RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	P
OA PSV	50,03 ± 13,27	46,82 ± 14,88	0.67
PSAPSV	10,05 ± 2,91	8,73 ± 2,08	0.40
SRAPSV	17,04 ± 7,30	15,81 ± 9,04	0.76
OAEDV	10,54 ± 4,14	10,82 ± 4,78	0.65
PSAEDV	2,54 ± 0,73	2,36 ± 0,68	0.49
SRAEDV	4,33 ± 1,97	5,20 ± 3,46	0.73
OARI	0,75 ± 0,09	0,75 ± 0,06	0.73
PSARI	0,71 ± 0,06	0,69 ± 0,06	0.47
SRARI	0,71 ± 0,07	0,66 ± 0,07	0.17

Tablo 4. Grup 1: Nonneovaksüler YBMD; Grup 2: Neovasküler YBMD

HT olan 27 YBMD’li göz ile HT olmayan 40 YBMD’li gözde OA, SRA, PSA’ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri Tablo 5’te verilmiştir. HT’si olan YBMD’li gözler ile HT’si olmayan YBMD’li gözler arasında PCA’ya ait ortalama EDV ve PSV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=27)	P
OA PSV	49,63 ± 11,67	51,79 ± 13,01	0,48
PSA PSV	9,15 ± 3,04*	11,46 ± 4,19*	0,01
SRA PSV	17,39 ± 6,69	17,03 ± 9,02	0,85
OA EDV	11,53 ± 4,02	11,23 ± 4,68	0,77
PSA EDV	2,39 ± 0,73*	3,03 ± 1,44*	0,04
SRAEDV	4,61 ± 2,04	4,08 ± 2,12	0,31
OARI	0,74 ± 0,07	0,77 ± 0,06	0,09
PSARI	0,70 ± 0,06	0,70 ± 0,06	0,85
SRARI	0,71 ± 0,07	0,70 ± 0,08	0,76

Tablo 5. Grup 1: HT olmayan YBMD’li göz, Grup 2: HT olan YBMD’li göz

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur, $p < 0.05$.

Sigara kullanımı ile YBMD’si olan ve YBMD’si olmayan gözler arasındaki ilişki değerlendirildi. Sigara içme durumu dikkate alındığında YBMD’si olan gözler ile YBMD’si olmayan gözler arasında risk faktörü olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Nonneovasküler YBMD ve neovasküler YBMD'nin sigara kullanımı ile ilişkisi değerlendirildi. Sigara içme durumu dikkate alındığında nonneovasküler YBMD ile neovasküler YBMD arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.283$).

HT olan YBMD'li 27 göz ile HT olmayan YBMD'li 40 göz arasındaki ilişki değerlendirildi. YBMD durumu dikkate alındığında HT olan ve olmayan gözler arasında risk faktörü olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.26$).

Sigara içen 6 hasta'nın 12 gözü ile HT'si olan YBMD'li 27 göz ve HT'si olmayan YBMD'li 40 göz arasındaki ilişki değerlendirildi. Sigara içme durumu dikkate alındığında HT'si olan YBMD'li gözler ile HT'si olmayan YBMD'li gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0.038$).

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde, ileri yaşta kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerinden biri YBMD'dir. Neovasküler tip YBMD % 10 oranında görülmektedir, bununla birlikte hastaların % 80-90' ında ağır, geri dönüşümsüz, santral görme kaybından sorumludur ⁸. Sıklıkla 55 yaşından sonra başlayıp insidansı, prevalansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırması nedeniyle bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir.

Hastalığın etyopatogenezi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekte ancak yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın nedenleri ile ilgili bazı ipuçları vermektedir. YBMD'nin mevcut epidemiyolojik bulgular sonucu genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalık olduğu bulunmuştur. Sınırlı tedavi seçenekleri, hastalıktan korunmanın önemini ve klinik araştırmaların yanında epidemiyolojik çalışmaların da önemini arttırmaktadır.²

Son yıllarda RDUSG'nin oftalmolojide kullanıma girmesi ile orbital damarlarda kan akımının non-invaziv olarak saptanması olası hale gelmiştir. PSA ve SRA'da yaşla orantılı olarak EDV'nin azaldığı ve vasküler rezistansın arttığı, OA'da ise böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Kan akımı ve vasküler rezistans açısından kadın ve erkek arasında, iki göz saptanmamıştır.¹⁴⁷ Orbital kan akımı üzerinde yaş, sistemik HT, sigara içimi ve kan viskozitesinin etkilerini araştıran bir başka çalışmada yaşla OA kan akımı arasında zayıf negatif, retinal vasküler rezistans arasında zayıf pozitif ilişki bildirilmiştir. Sistolik HT ile OA'ya ait PSV değeri arasında pozitif korelasyon görülmüştür; ayrıca sigara içiminin OA akım hızını düşürdüğü gösterilmiştir.¹⁴⁸

Sistemik HT, maküla altındaki kısa arter ve arteriollerini etkileyerek YBMD gelişim riskini arttırmaktadır.⁴⁰ Diastolik HT neovasküler tip YBMD riskini üç kat arttırmaktadır. Diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış neovasküler tip YBMD'de iki kat artışa sebep olmaktadır.^{18,41} Freidman ve ark. (1995) koroidal vaskülaritenin yetmezliği veya RPE'de hemodinamik rezistans artışına bağlı olarak HT'nin YBMD gelişiminde rol oynadığını düşünmüşlerdir. Framingham Eye Study'de diastolik HT ve uzun süreli HT'nin YBMD gelişiminde önemli risk faktörü olduğu bulunmuştur.³¹

Metelitsina ve ark. 124 YBMD'li olgunun 163 gözünde yaptıkları çalışmada 56 olgunun HT öyküsü olduğu ve bunların 47'sinin antihipertansif tedavi aldığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda lazer doppler flowmetri ile koroidal akım hızı, koroidal volüm ve koroidal akım değerlendirilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında HT olan grupta koroidal kan akımında % 16.7 azalma görülmüştür. İki grup arasında koroidal akım hızı ve koroidal kan volümü açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Antihipertansif tedavi alan ve almayan HT'si olan olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır. YBMD hastalarında genel olarak koroidal kan akımının azaldığı bildirilmiştir.¹⁴⁹

Bizim çalışmamızda HT olmayan 40 göz ile HT olan 27 gözde OA ve SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri benzer bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). PCA'ya ait ortalama PSV ve EDV değerleri HT'si olan gözlerde, HT'si olmayan gözlerle göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Bizim bulgularımız diğer çalışmaların bulguları ile uyumlu bulunmadı. Bunun olgu sayımızın azlığına, tecrübe, inceleme açısı, cihaza bağlı rezolüsyon farkları ve kişiler arası ölçüm farklılığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KNV gelişimi koroidal kan akımı bozukluğu ile ilişkilidir. KNV gelişen olgular değerlendirildiğinde KNV gelişmeden önce koroidal kan akım parametrelerinde değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Yani kan akım değişiklikleri KNV gelişmeden önce başlamaktadır. Foveolar koroidal kan akımı ve volümü düşük olan olgularda 3 veya daha fazla sıra görme keskinliği kaybı riski 3 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Normal kan akımı olanlara göre iskeminin KNV gelişimine doğrudan etkisinin olduğu söylenmemektedir, ancak bunu kuvvetlice desteklemektedir.¹⁵⁰ Tatyana ve ark. foveal koroidal kan akımı değişikliklerinin KNV gelişimi ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, lazer doppler flowmetri ile 135 YBMD olgusunda koroidal kan akım hızı, kan akımı, kan volümünü ölçmüşlerdir ve takip edilen 135 YBMD olgusunun 28'inde KNV geliştiği görülmüştür. KNV'li gözlerde normal olgulara göre ortalama foveolar koroidal kan volümünün % 24, koroidal kan akımının % 20 azalmış olduğu ve bu oranların KNV gelişmeyen olgulara göre daha fazla düşük olduğu gözlenmiştir. KNV gelişen olgularda koroidal volümünün KNV gelişmeyen olgulara göre % 9.6, koroidal kan akımının % 11.5 oranında düştüğü izlenmiştir. KNV gelişmiş olan olguların sistemik kan basınçlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.¹⁵¹

Bizim çalışmamızda aynı olguda, bir gözünde neovasküler YBMD olan ile diğer gözünde nonneovasküler YBMD olan 10 hastada OA, PCA, SRA'a ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Yine bizim çalışmamızda aynı hastada, bir gözünde YBMD olan ve diğer gözünde YBMD olmayan 11 olguda OA, PCA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Bu sonuçlar YBMD'li hastalarda oküler kan akımında anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymakla birlikte, çalışmamızda olgu sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmayışı gibi kısıtlılıklar sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır. Thomas ve ark. 25 nonneovasküler YBMD'li olgu ile 25 kontrol grubunda RDUSG ile OA, nazal PSA, temporal PSA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerlerini ölçüp karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada nazal PSA'ya ait ortalama EDV değeri YBMD grubunda 1.45 ± 0.34 kontrol grubunda 1.96 ± 0.66 , ortalama PSV değeri YBMD grubunda 6.02 ± 1.93 , kontrol grubunda 7.34 ± 1.88 bulunmuştur. Nazal PSA'ya ait ortalama EDV değeri, YBMD grubunda % 26 oranında, ortalama PSV değeri YBMD grubunda % 18 oranında düşük izlenmiştir. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Ortalama RI değeri, nazal PSA'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Temporal PSA'ya ait ortalama EDV değeri YBMD grubunda 1.54 ± 0.46 , kontrol grubunda 1.88 ± 0.44 , ortalama PSV değeri YBMD grubunda 6.47 ± 1.47 , kontrol grubunda 7.07 ± 1.44 bulunmuştur. Temporal PSA'ya ait ortalama EDV değeri YBMD grubunda % 18 oranında düşük saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Temporal PSA'ya ait ortalama PSV değerinin YBMD grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Temporal PSA'ya ait ortalama RI değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). OA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. ($p > 0.05$). SRA'ya ait ortalama EDV değeri YBMD grubunda 1.37 ± 1.95 , kontrol grubunda 1.95 ± 0.66 , ortalama RI değeri kontrol grubunda 0.76 ± 0.06 , YBMD grubunda 0.83 ± 0.05 , ortalama PSV değeri kontrol grubunda 8.31 ± 2.66 , YBMD grubunda 8.06 ± 1.93 bulunmuştur. SRA'ya ait ortalama değerler, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Bu sonuçlar YBMD hastalarında perfüzyon bozukluğunu desteklemektedir. Ayrıca SRA'daki değişiklikler YBMD olgularında koroid arkasında jeneralize perfüzyon bozukluğu olduğunu göstermektedir.¹⁵¹

Bizim çalışmamızda her üç artere ait ortalama PSV, EDV değerleri ile Thomas ve ark.'nın hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda buldukları ortalama değerler arasında yüksek oranda farklılık gösterdi. Bizim ortalama değerlerimiz daha yüksek idi. Bu noktada tecrübe, inceleme açısı, cihaza bağlı rezolüsyon farkları ve kişiler arası varyasyonların payı yadsınamaz. Bizim çalışmamızda PCA'ya ait ortalama RI değeri Thomas ve ark.'nın hasta grubuyla benzerlik gösterdi. Buna bağlı olarak YBMD hastalarımızda koroidde azalmış perfüzyon olduğunu düşünmekteyiz. Ancak kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle aynı ırka ve aynı yaş grubuna sahip kişilerle karşılaştırma yapamadık.

Pauleikhoff ve ark.'nın erken YBMD'si olan 100 gözde yaptığı çalışmada, FA ile 26 gözde (% 26), İSYA ile 32 gözde (% 32) uzamış koroidal dolum fazı olduğunu gözlemlemişlerdir. FA ve İSYA ile erken dönem YBMD'de yavaşlamış koroidal dolum fazı tespit edilmiştir. Bu bulgunun azalmış koroidal perfüzyona bağlı olarak Bruch membranı düffüzyon özelliğinin değişmesiyle oluştuğu düşünülmüştür.⁴² Rechtman ve ark. PCA'ya ait ortalama RI değeri ile İSYA'da % 75 maksimum dolum zamanı arasında pozitif bir korelasyon olduğu, PSV ve EDV ile koroidal hemodinamik parametreler arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ortalama RI değeri, ortalama PSV ve EDV değerine göre hemodinamik parametreler hakkında daha anlamlı bilgi vermektedir. Bu yüzden PSA'ya ait ortalama RI değeri koroide olan kan akımının rezistansını vermektedir. Yine bu çalışmada SRA'nın koroidal hemodinamik parametrelerle anlamlı ilişkisi bulunmamış. Bu çalışmada İSYA, dooplere göre spesifik alanları değerlendirebilmiştir. Birçok oftalmoloji departmanı retrobulber hemodinamiyi değerlendirmek için İSYA tarayıcı lazer oftalmoskop kullanmaktadırlar.¹⁵³

Çalışmamızda, YBMD izlenen 39 hastanın 67 gözü ile YBMD izlenmeyen 11 hastanın 11 gözünün OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Bu kısmen hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir.

Freidman ve ark. YBMD olgularında SRA'a ait düşük PSV ve EDV saptamışlar, PSA'da RI'nin artmış olduğunu bulmuşlardır. Bu da YBMD'li olgularda koroid arkasında jeneralize bir perfüzyon bozukluğu olduğunu düşündürmüştür. Yazarların ortak görüşü RI'nin artmasının pulsatilite veya kompliansın azaldığının göstergesi olduğu yönündedir.⁶ Üretmen ve ark. neovasküler YBMD'li olgularda RDUSG ile temporal PSA'ya ait akım hızı ile OA'a ait akım hızının nonneovasküler YBMD'ye göre daha fazla azaldığını tespit etmişlerdir.¹⁵³

Bizim çalışmamızda sağ gözünde nonneovasküler YBMD olan 18 olgu ile yine sağ gözünde neovasküler YBMD olan 16 olguda OA'a ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri, PCA'ya ait ortalama PSV, EDV değerleri, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). PCA'a ait ortalama RI değeri ve SRA'ya ait ortalama RI değeri neovasküler YBMD olan grupta nonneovasküler olan gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$). Ortalama RI değerinin artış göstermesi nonneovasküler YBMD'ye göre neovasküler YBMD'de pulsatilitenin ve kompliansın daha da azaldığının göstergesi olduğu yönündedir. YBMD'de koroidal perfüzyonda azalma izlenirken neovasküler tipte daha fazla azalma görülmektedir. Bizim çalışmamız da yapılan yayınları desteklemektedir.

Yaş ve sigara, YBMD ile ilişkisi bilinen değiştirilebilir risk faktörleridir. Sigara, içerdiği serbest radikaller ve toksinler nedeniyle oksidatif stres oluşturmakta, YBMD patogenezindeki metabolik faktörleri de etkileyerek hastalığın oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Bu etkileşimlerden bazıları; maküler karotenoid pigmentlerinde, koroid kan akımında, serum antioksidan seviyesinde azalma ile RPE'de toksin detoksifikasyon yollarında bozukluk oluşturmaktadır. Sigarayı bırakmanın YBMD insidans ve progresyonunu azaltabileceği düşünülse de mevcut sigara kullanmaya devam edenler ile sigarayı bırakanlar arasında anlamlı bir risk farkının olmadığı görülmüştür.¹⁷ Yakın zamanda yapılan 13 çalışmanın meta analizinde sigaranın YBMD gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla risk yaklaşık 2-3 kat artmaktadır. Çalışmaların 5'inde sigara ile YBMD arasında ilişki bulunamamıştır.¹⁴⁶ 7 farklı Avrupa şehrinde yapılan EUREYE Study'de sigara içenlerde coğrafik atrofi oranı içmeyenlere göre 5 kat, neovasküler YBMD 2.5 kat daha fazla bulunmuştur. EUREYE Study'de sigara ile coğrafik atrofi arasındaki ilişki vurgulanmış, bilateral tutulum ve YBMD'nin daha erken ortaya çıkma ihtimalinin artmış olduğu gözlenmiştir. Sigara kullanımında paket/yıl oranı arttıkça neovasküler YBMD riski artmıştır.¹⁴⁶ BMES'de de sigara ile coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD arasında ilişki olduğu bulunmuş ve sonuçlar EUREYE Study'e benzerlik göstermiştir. RES'de sigara kullanımı ile coğrafik atrofi arasındaki ilişki neovasküler YBMD'e oranla daha fazla bulunmuştur.³³ Physicians Health Study'de sigara ile neovasküler YBMD arasındaki ilişki nonneovasküler tipe göre daha az bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada içilen sigara miktarı (paket/yıl) ile YBMD arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Women's Health Study'de neovasküler ve nonneovasküler YBMD'de sigara benzer şekilde risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar göstermiştir ki sigara YBMD etyolojisinde önlenabilir bir risk faktörüdür.³¹

Peter ve ark.'nın çalışmasında sigara kullanımı ile erken evre AMD arasında ilişki tespit edilemezken, ileri evre AMD arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.¹⁴⁵

Çalışmamızda sigara içen olgu sayısı ve sigara kullanım süreleri hasta gözlerde daha fazla olmasına rağmen örnekleme büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle, sigara ile YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Nonneovasküler YBMD ile neovasküler YBMD arasında sigara içme durumu dikkate alındığında fark izlenmedi. Ancak sigara içme durumu dikkate alındığında HT'si olmayan YBMD olguları ile HT'si olan YBMD olguları arasında önemli bir fark olduğu görüldü. Buna bağlı olarak sigara kullanımının diğer YBMD risk faktörleri ile birleştiğinde YBMD için yüksek risk oluşturduğu düşünülebilir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda YBMD patogenezinde koroidal perfüzyonda azalma ve direnç artışının rol oynadığı teorisini destekleyen bulgular elde edildi. Neovasküler YBMD'si olan olgularda nonneovasküler YBMD'si olan olgulara göre PSA ve SRA'ya ait ortalama RI değerleri daha yüksek bulundu.

2. Sigara içme durumu dikkate alındığında HT'si olmayan YBMD olguları ile HT'si olan YBMD olguları arasında önemli bir fark olduğu görüldü.

3. Aynı olguda, bir gözünde neovasküler YBMD olan ile diğer gözünde nonneovasküler YBMD olan hastalarda OA, PCA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

4. Aynı hastada, bir gözünde YBMD olan ile diğer gözünde YBMD olmayan hastalarda OA, PCA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

5. Bizim çalışmamızda HT'si olmayan olgular ile HT'si olan olgulara ait OA ve SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri benzer bulundu, PCA'ya ait ortalama PSV ve EDV değeri HT'si olan olgularda, HT'si olmayan olgulara göre daha düşük bulundu.

6. YBMD izlenen hastalar ile YBMD izlenmeyen hastalarda OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi

7. ÖZET

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Temmuz 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında YBMD tanısıyla takipleri bulunan 50 yaş üzerindeki 39 hastanın 78 gözü çalışma kapsamına alındı. 78 gözün 67'inde YBMD izlenirken 11'inde YBMD izlenmedi. Detaylı bir anamnez ve sistem sorgulamasının ardından hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. Hastaların herhangi bir gözünde glokom, DRP, SRVT, SRAT, vs. gibi oküler perfüzyon parametrelerini etkileyebilecek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. FA çekiminin ardından herhangi bir gözünde veya her iki gözünde nonneovasküler YBMD ve/veya neovasküler YBMD tanısı kondu. RDUSG ile hastaların iki gözünde de OA, SRA PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri ölçüldü.

Sigara içen olgu sayısı ve sigara kullanım süreleri hasta gözlerde daha fazla olmasına rağmen sigara ile YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Ancak sigara içme durumu dikkate alındığında HT 'si olmayan YBMD olguları ile HT'si olan YBMD olguları arasında önemli bir fark olduğu görüldü. Aynı olguda, bir gözünde neovasküler YBMD olan ile diğer gözünde nonneovasküler YBMD olan hastalarda OA, PCA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Aynı hastada, bir gözünde YBMD olan ile diğer gözünde YBMD olmayan olgularda OA, PCA, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Sağ gözünde nonneovasküler YBMD olan olgular ile yine sağ gözünde neovasküler YBMD olan olgularda OA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri, PCA'ya ait ortalama PSV, EDV değerleri, SRA'ya ait ortalama PSV, EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). PCA'ya ve SRA'ya ait ortalama RI değeri neovasküler YBMD olan grupta nonneovasküler olan gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$). YBMD izlenen hastalar ile YBMD izlenmeyen hastalarda OA, SRA, PSA'ya ait ortalama PSV, EDV, RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Ancak YBMD patogenezinde, önemli rol oynayan koroidal perfüzyon bozukluğunun saptanmasında RDUSG'nin bir yer edinebilmesi için daha çok sayıda hasta üzerinde, uzun klinik izlemle ve daha tecrübeli bir ekiple ek çalışmalar gerekmektedir.

8. ABSTRACT

Seventy eight eyes of 39 patients who older than 50 years were diagnosed ARMD at Dicle University Medical Faculty Eye Department between July 2005 to December 2009 included to the study. Sixty seven eyes had ARMD and 11 eyes were not had ARMD. After detailed systemic history patients were examined full ophthalmologic examination. Patients with glaucoma, DRP, CRVO and CRAO that effect ocular perfusion were excluded to the study. After FFA non-neovascular or neovascular ARMD was diagnosed in one eye or both eyes. PSV, EDV and R.I. of OA, CRA and PCA in both eyes of patients were examined by CDUSG.

The number of patients who were smoking and time of smoking was higher in eyes with ARMD but there were no statistically relationship between ARMD and smoking. However when care about smoking there were meaningful differences between ARMD patients with HT or not. At the same patients when one eye had neovascular ARMD and fellow eye had nonneovascular ARMD there were no statistically differences between the average value of PSV, EDV and R.I. of OA, PCA and CRA ($P > 0.05$).

At the same patient, when one eye had ARMD and fellow eye had not ARMD there were no statistically differences between the average value of PSV, EDV and R.I. of OA, PCA and CRA ($P > 0.05$).

At right eye who had nonneovascular ARMD and who had neovascular ARMD there were no statistically differences between the value of PSV, EDV and R.I. of OA, PCA and CRA ($P > 0.05$).

The value of R.I. of PCA and CRA was higher in neovascular ARMD than nonneovascular ARMD ($P > 0.05$), there were no meaningful differences the value of PSV, EDV and R.I. of OA, PCA and CRA ($P > 0.05$).

However, the defeat of choroidal perfusion is important at pathogenesis of ARMD, large series, long term clinical following and experienced equipment are needed for the play of CDUSG.

9. KAYNAKLAR

1. Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Am J Ophthalmol* 1998;125:90-3.
2. Börümcek EY. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan 2008;s:23-8.
3. Atmaca LS. Senil dissiform makula dejeneresansı. Turaçlı ME, editör. Maküla Hastalıkları, Retina Arter Ven Tıkanıklıkları, Ankara: IV. Ulusal Oftalmoloji Kursu; 1984;s:23-35.
4. Gass JMD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: General concepts and classification senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:573-85.
5. Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Volume 2 p:826-52.
6. Rechtman E, Haris A, Siesky B, et al. The relation ship between retrobulber and choroidal hemodynamics in non-neovascular age-releated macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:219-25
7. Hymann L. Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. Age-related macular degeneration: Principles and practice. Raven Pres: New York, 1992:1-35.
8. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:375- 413.
9. Hogan MI, Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the human eye. Philedelphia, WB Saunders; 1971;p:491-8.
10. Polyak SL. The retina Chicago: University of Chicago Press;1941.
11. Fine BS. Yanoff M. Ocular histology. Atext and atlas Newyork: Harper & Row; 1979;p:111-24.
12. Krebs W, Krebs S. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat* 1989;184:225-36.
13. Spitznes M. Anatomical features of the human macula. In: l’esperance FA, ed. Current diagnosis and management of retinal disorders. St Louis: CV Mosby;1977

14. World Health Organization. Main causes of visual impairment. World Health Organization. Geneva, <http://www.who.int/blindness/causes/en/index.html>. Erişim tarihi: 12.04.2009.
15. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-34.
16. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
17. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:1767-79.
18. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, et al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;145 (2):308-16.
19. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
20. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
21. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
22. Cruickshanks KJ, Homman RF, Klein R, Nondahl DM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: the Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:242-50.
23. Friedman DS, Kotz J, Bressler NM, Rahmani BJ, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmol* 1999;106:1049-55.
24. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-63.
25. Jampol LM, Tielsch J, Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1699-700.
26. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373-80.

27. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration in a multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:534–43.
28. Meyers SM, Grene T, Gutman FA. A twin study of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:757-66.
29. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-27.
30. Klein ML, Schultz DW, Edwards A. Age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1082-8.
31. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2001;20(2):227-253.
32. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100:571-3.
33. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704.
34. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103-10.
35. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-7.
36. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089–95.
37. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A Prospective Study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol* 2007;125:55–62.
38. Tam POS, Ng TK, Liu DTL, et al. HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2357–65.
39. Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, et al. Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiology* 2009;169:633–41.

40. Bischoff DM, Flower RW. High blood pressure in choroidal arteres as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1983;96: 398-9.
41. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-63.
42. Pauleikhoff D, Chen JC, Chiskolm IH, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 1990;109:211-17.
43. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiology* 1995;110:1701-8.
44. Mitchell P, Wang JJ. Aust N Z J: Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 1999 Jun-Aug;27(3-4):197-9.
45. Klein R. Epidemiology. In age-related macular degeneration. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Eds. Philadelphia: Mosby; 1999.p.31-55.
46. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-95.
47. Snow K, Seddon J. Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125-43
48. Moza F, Arie 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
49. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:209-18.
50. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and the risk for advanced age-related macular degeneration: *Am J Clin Nutr. Arch Ophthalmol.* 2001;119:1191-99.
51. 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;121:1728-37.
52. Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age-related macular degeneration. Mosby Co 2006;58:1017-27.
53. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: Age-Related Eye Disease Study Research Group. Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

54. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:79–87.
55. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707–15.
56. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;11:514-18.
57. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
58. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-08.
59. Erden İ. Renkli doppler ultrasonografinin fizik prensipleri, sınıflamaları ve hata kaynakları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1991;11:326-51.
60. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for AMD. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875-9.
61. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2167–71.
62. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas J B. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1087–90.
63. Ikram MK, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3778–82.
64. The Age – Related Eye Disease Study: Update1. The Effect of Cataract Surgery on the Development of Advanced age-related macular degeneration. Daiei F Martin and AREDS Research Group, AAO November 2003, Retina Subspeciality Day Book, p. 206.
65. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* 1997;29:354-62.
66. Blaauwgeers HGT, Holtcamp GM, Rutten H. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retina pigment epithelium and localisation of vascular

- growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Ophthalmol* 1999;155:421-28.
67. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-68.
 68. Wells JA, Murthy R, Chibber R, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-66.
 69. Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. AAO Learning Management System San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2006.
 70. Tan JS, Wang JJ, Flood V et al. Dietary antioxidant and the long-term incidence of age related macular degeneration: the Blue mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008 Feb;115(2):334-41.
 71. McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Luty GA. Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1986-93.
 72. Pesce A, Santiago F, Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:40-3.
 73. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
 74. Schneiders, Greven C, Green R. Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation. *Retina* 1998;18:242-50.
 75. Schlaegel TF Jr, Colfield DD, Clark G, et al. Photocoagulation and other therapy for histoplasmosis choroiditis: An etiologic survey of 100 patients. *Ophthalmology* 1968;79:355-63.
 76. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994;8:269-83.
 77. Bressler SB, Maguire NG, Bressler NM, 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;144:2-47.
78. Mukesh BN, Dimitroff PN, Leikin S, et al. Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. Ophthalmology 2004;111:1176-82.
 79. Arnold JJ, Quaranta M. Indocyanine green angiography of drusen. Am J Ophthalmol 1997;124:344-56.
 80. Sunnes JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins SB. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999;106:1768-79.
 81. Gitter KA, Schatz H, Yanuzzi LA, et al. Laser Photocoagulation of Retinal Disease. Classification of Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-Related Macular Degeneration. San Francisco: Pacific Medical Press; 1988.
 82. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. Br J Ophthalmol 1985;69:397-403.
 83. Lewis ML. Idiopathic serous detachment of the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol 1978;96:620-24.
 84. Green SN, Yarian D. Acute tear of the retinal pigment epithelium. Retina 1983;3:16-20.
 85. 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;109:1242-57.
 86. Karaçorlu S. A Non-Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejeneransı sınıflama, druzen tipleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan 2008:18-21.
 87. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. Arch Ophthalmol 1987;105:209-13.
 88. Boldt C, Bressler NM, Fine SL. Age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 1990;1:247-57.
 89. Fine AM, Elman MJ, Albert JE. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. Arch Ophthalmol 1986;104:513-14.
 90. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. Ophthalmology 1989;96:1526-34.

91. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994;14:130-42.
92. Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180-254.
93. Pieramici DJ, Bressler SB. Fluorescein angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, ed. *Age-Related Macular Degeneration*. St. Louis: Mosby; 219-36.
94. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. 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: 1253-68.
95. Müftüoğlu G. Eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejeneransında Tanı ve Takip Yöntemleri 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan 2008:47-54.
96. Yannuzzi LA, Rohrer MA, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-17.
97. Kwun RC, Guyer DR. Indocyanine green angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. *Age-Related Macular Degeneration*. Mosby 1999;237-47.
98. Karaçorlu SA. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında floresein anjiyografi, indosiyanın yesili anjiyografi, optik koherens tomografi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2: 20–9.
99. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. *Age-related macular degeneration*. 1st ed. St. Louis: Mosby, 1999.
100. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Patolojik miyopiye bağlı aktif koroid neovaskülerizasyonunda optik kohorens tomografi. *Ret-Vit* 2005;13:57-60.
101. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of ocular diseases*, 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack Inc, 2004.
102. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in diabetic macular oedema. *Acta Ophtalmol Scand* 2005;83:63- 6.
103. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern®guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.

104. Wilson H, Scgwartz D, Bhatt H, Mccaulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-24.
105. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-12.
106. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: principles and techniques. *Semin Ophthalmol* 2001 Jun;16(2):55-9.
107. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004;111:1993–2006.
108. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidalneovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004;111:1967–80.
109. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: One-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
110. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
111. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave Acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003;110:2372-85.
112. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-34.
113. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
114. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
115. Gonzales CR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Enhanced efficacy with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815-27.

116. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508-21.
117. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113: 992 -1001.
118. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
119. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-53.
120. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
121. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
122. Boyer DS, Antazzyk AN, Avvuh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
123. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
124. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
125. Spaide RF, Loud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
126. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
127. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-44.
128. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:502-8.

129. TAP study group: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: four year results of an open label extension 2 randomized clinical trials TAP Report No 7. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1283-85.
130. Blinder KJ, Bradley S, Bressler Nm, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and vvithout verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration, TAP and VIP Report No 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-18.
131. Schmidt-Erfurth U, Niemeyer M, Geitzenauer W, Michels S. Time course and morphology of vascular effects associated with photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2005;112:2061-9.
132. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial grovvth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-80.
133. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, et al. Histopathological changes follovving photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835-44.
134. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460-9.
135. Kaiser PK, Brovvn DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
136. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;12:667-73.
137. Schmidt-Erfurth UM, Prunte C. Management of neovascular age-related macular r-r-generation. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:437-51.
138. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.

139. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal ranibizumab in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.
140. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*. 2003;23: 686-9.
141. Gragoudas ES. Photodynamic therapy and / or Macugen update. Academy of Ophthalmology Subspecialty Meeting 2005, Abstract: 39.
142. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, et al. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
143. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179-85.
144. Heier JS. Lucentis update. AAO Subspecialty day, Retina 2005; Chicago.
145. Peter Cackett, Tien Y. Wong, Tin Aung, et al. Smoking, Cardiovascular Risk Factors, and Age-related Macular Degeneration in Asians: The Singapore Malay Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:960–67.
146. U. Chakravarthy, MD: Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157–63.
147. Greenfield DS, Heggerick PA, Hedges TR. Color Doppler imaging of normal orbital vasculature. *Ophthalmol* 1995;102(11):1598-605.
148. Williamson TH, Lowe GD, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):17-22.
149. T I Metelitsine, JE Grunwald et al. Effect of Systemic Hypertension on Foveolar Choroidal Blood Flow in Age Related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:342–6.
150. Tatyana J, Juan E. Foveolar Choroidal Circulation and Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:358–63.
151. Thomas A, Ciulla, et al. Color Doppler Imaging Discloses reduced Ocular Blood Flow Velocities in Non-Exudative Age Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;128:75–80.
152. Friedman E, Krupsky S, Lane A, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:640–6.

153. Uretmen O, Akkin C, et al. Color Doppler imaging of choroidal circulation in patients with asymmetric age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2003;217:137-42.
154. Altuğ M, Safgönül E, Bilgin LK. Oftalmolojide Renkli Doppler Ultrasonografi. *Hipokrat Özel Oftalmoloji Sayısı*, sayfa 24-32.
-