



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
KOROİDAL KALINLIK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emrah DİRİCAN

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN**

**ANKARA
2013**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
KOROİDAL KALINLIK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emrah DİRİCAN

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN**

**ANKARA
2013**

ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimi ve disiplinini kazanmamdaki katkılarından dolayı, anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. M. Erol TURAÇLI'ya; asistanlık eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini bizden hiçbir şekilde esirgemeyen, tıbbi etik anlamında da gelişimime bir çok katkısı olan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN'e; eğitimime sunduğu değerli katkılarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Sertaç ÖZTÜRK'e; asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve kader arkadaşlığı yaptığım asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen sevgili eşim Dr. Aylin ÖNDER DİRİCAN'a ve beni yetiştiren aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Makula Anatomisi	3
2.1.1. Foveola.....	3
2.1.2. Fovea.....	3
2.1.3. Parafovea	3
2.1.4. Retina Pigment Epiteli	4
2.1.5. Bruch Membranı	4
2.1.6. Koroid	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Risk Faktörleri	5
2.3.1. Demografik Risk Faktörleri	5
2.3.2. Oküler Risk Faktörleri	7
2.3.3. Kardiyovasküler Faktörler	7
2.3.4. Medikal Tedaviye Bağlı.....	8
2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez	8
2.4.1. Koryokapillaris	8
2.4.2. Bruch Membranı	9
2.4.3. Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli	10
2.4.4. Druzen.....	11
2.4.5. Koroid Neovasküler Membran	14
2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflandırma	15
2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri	16
2.6.1. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	16

2.6.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	18
2.7. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı Yöntemleri.....	19
2.7.1. Fundus Floresein Angiografi	19
2.7.2. İndosiyenin Yeşil Angiografi.....	21
2.7.3. Scanning Lazer Oftalmoskopi	22
2.7.4. Fundus Autofluorescence	22
2.7.5. Tercihli Yüksek Keskinlik Perimetrisi	22
2.7.6. Optik Koherens Tomografi.....	23
2.8. Optik Koherens Tomografi Sistemleri	26
2.9. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Optik Koherens Tomografi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. ÖZET.....	51
8. SUMMARY	53
9. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

AREDS	Age-Related Eye Disease Study
CA	Coğrafik Atrofi
CDO	Çukurluk/Disk Oranı
D	Dioptri
ETDRS	Early Treatment Diabetic Treatment Study
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FFA	Fundus Florosein Angiografi
FK	Fundus Kamera
ICG	İndosianin Yeşil Angiografi
IR	İnfrared
KNM	Koroid Neovasküler Membran
KNV	Koroid Neovaskularizasyonu
MPS	Makuler Photocoagulation Study
OKT	Optik Koherens Tomografi
PHP	Tercihli Yüksek Keskinlik Perimetrisi
RPE	Retina Pigment Epiteli
SD-OKT	Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SLO	Scanning Lazer Oftalmoskopi
TD-OKT	Time Domain Optik Koherens Tomografi
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	Vücut kitle İndeksi
mm	Milimetre
nm	Nanometre
µm	Mikrometre (mikron)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no:
Şekil 2.1. Sert druzen.....	12
Şekil 2.2. Yumuşak druzen.....	13
Şekil 2.3. Koroid Neovasküler Membran.....	15
Şekil 2.4. Fokal Hiperpigmentasyon	17
Şekil 2.5. Coğrafik Atrofi	18
Şekil 2.6. Eksudatif YBMD’da görülen fundus değişiklikleri.....	19
Şekil 2.7. KNM, FFA görüntüsü	20
Şekil 2.8. OKT çalışma prensibi-Aydın ve ark. (81)’ndan alınmıştır	25
Şekil 2.9. Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT)	28
Şekli 2.10. SD-OKT ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü makuler kesit görüntüsü	30
Şekil 2.11. SD-OKT ile elde edilmiş Kuru Tip YBMD tanılı bir makuler kesit görüntüsü	31
Şekil 3.1. SF, subfoveal koroidal kalınlık ölçümü yapılışı.....	33
Şekil 3.2. SF sonrası belirlenen diğer 6 noktadan koroidal kalınlık ölçümlerinin yapılışı.....	34
Şekil 4.1. Çalışma kapsamındaki hastaların dağılımları.....	36
Şekil 4.2. Çalışma kapsamında yer alan grupların yaş ortalamaları.....	37
Şekil 4.3. Grupların yaş dağılımı.....	37
Şekil 4.4. Grupların SF ortalamaları.....	38
Şekil 4.5. Grupların ortalama koroidal kalınlıklarının karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.6. Grupların ortalama koroidal kalınlık değerlerinin yaş ile korelasyonu	41

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 4.1. Çalışma kapsamında yer alan katılımcıların dağılımı.....	35
Tablo 4.2. Çalışmada kapsamında yer alan gözlerin dağılımı	36
Tablo 4.3. Grupların ortalama koroidal kalınlık değerleri	39
Tablo 4.4. Grupların kendi içlerinde, cinsiyetlere göre koroidal kalınlık tablosu	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş ve üzeri insanlarda gelişen merkezi görme kaybının önde gelen nedenidir (1-2). Toplumların gelişmişlik seviyesine paralel artan insan ömrüyle birlikte, görülme sıklığı ve ilerleyişi yaşla beraber artış göstermekte olan YBMD günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunudur. YBMD oranı 66-74 yaşlarında %10 iken 75-85 yaşlarında %30'lara kadar artış göstermektedir (3). YBMD, retinada druzen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ve/veya retina pigment epiteli (RPE)-koryokapillaris atrofisi ile karakterize kuru (atrofik) tip ve Koroid Neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimi ve retinal pigment epitelinin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterize yaş (eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılır (4).

YBMD için ırk, cinsiyet, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, obezite, hipertansiyon, iris rengi, katarakt cerrahisi gibi pek çok risk faktörü tanımlanmıştır.

Tanımlanmasından itibaren özellikle kuru tip YBMD'un seyri sırasında koryokapillarisite izlenen değişiklikler dikkati çekmiştir. YBMD seyriyle birlikte koryokapillarisin sinosoidal yapısının bozulduğu, yaşla birlikte özellikle foveal bölge kan akımının azladığı gösterilmiştir (5). Bu bulgular YBMD'da koriokapillarisin olaya kesinlikle bir katılımının olduğunu desteklemektedir. Fakat bu değişikliklerin hastalık sırasında ortaya çıkan hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu, yoksa hastalığı başlatan patoloji mi olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Rutin klinik uygulama olarak YBMD tanısında; görme keskinliği, amsler grid testi, detaylı oftalmoskopik fundus muayenesi, fundus floresin angiografi (FFA), indosiyanin yeşil angiografi (ICA) ve optik koherans tomografi (OKT) tetkik basamakları olarak kullanılabilir.

Gelişen optik teknolojilerle birlikte 90'lı yılların sonu ile birlikte OKT retina ile ilgili bir çok hastalığın tanı ve takibi için oftalmologların rutin klinik kullanımına girmiş bir uygulamadır. OKT 800–840 nm dalga boyunda ışık kullanılarak retinanın non-kontakt, non-invaziv şekilde yüksek çözünürlükte tomografik kesit görüntülerinin elde edildiği bir görüntüleme yöntemidir. OKT biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntü tekniği bir diğer anlamda optik biyopsi yöntemidir.

Bu klinik çalışmanın amacı YBMD'da fizyopatolojik olarak rolü olabileceği dűřünölen koryokapillaris tabakasında, kuru tip YBMD hastalarındaki OKT ölmömlerinin normal popölasyonla arasındaki değişiklikleri, varsa farklılıkları ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Makula Anatomisi

Anatomistler tarafından retinanın ksantofil içeren kısımları makula lutea olarak tanımlanır. Histolojik olarak ise makula; 5-6 mm çapında, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan temporal damar yayları arasında yerleşmiş alandır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturur (6).

2.1.1. Foveola

350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler fovea kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluşturur. Foveola merkezine umbo adı verilmektedir.

Fovealada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyreder. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur (6).

2.1.2. Fovea

Makulanın merkezinde, globun optik aksı üzerinde, optik sinirin başından 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1.5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölge retina kalınlığı 0.25 mm kadardır ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkavdır. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform katlar yoktur. İç nükleer hücre katman sayısı fovea kenarında yarıya inmiştir (6).

2.1.3. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5mm genişliğindeki bölgeye denir. Burada retina kalınlığı 0.56 mm kadardır. İç nükleer kat kalındır ve ganglion hücre yoğunluğu fazladır (6).

2.1.4. Retina Pigment Epiteli

RPE, Bruch membranı ve retina arasında bulunan nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır. Optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır. Rod ve kon hücrelerinin dış kısmının fagositozu ve ışık absorpsiyonunda rol oynarken aynı zamanda dış kan-retina bariyerini de oluşturur (6).

2.1.5. Bruch Membranı

RPE'nin taban kısmıdır ve RPE bazal membranı, iç kollajen alan, esnek lifler, dış kollajen alan, koryokapillaris endoteli olmak üzere beş tabakadan oluşur. Yaşam boyunca, yağlar ve oksidatif olarak harap edilen maddeler bruch membranı içinde birikirler (6).

2.1.6. Koroid

Kan arka silyer arterler ile koroide girer. Koroidal damarların dış tabakası, Haller tabakası olarak bilinir ve göreceli olarak büyüktür. Bu damarlar Sattler tabakası olarak bilinen tabakadaki küçük çaplı damarlarla birleşir. Böylelikle arteryel basıncın koroid seviyesine gelmesi düzenlenmiş olur. Arka kutupta, koryokapillarisdeki kapillerler lobüler yapıda olmasada, işlevsel olarak lobül oluşturan bir ağı yapıdadır. Bu ağı yapı fovea altında 4-5 kat iken ora serrataya doğru gidildikçe 1-2 kata kadar düşer.

Kan koryokapillaris varınca, ampullalara dönüşen venüller içerisinde toplanır ve vorteks venler yardımı ile üst oftalmik vene ulaşır. Retina, ağırlığına göre metabolizma oranı en yüksek dokulardandır ve yoğun kan akımına sahip koroid tarafından beslenir. Koroidi terk eden venöz kanda dahi çok yüksek oranda oksijen mevcuttur. Böylece koryokapillaris üzerinde yer alan RPE hücreleri herhangi bir hücreden daha çok oksijene maruz kalırlar ve oksidatif hasar olasılığı da artar (6).

2.2. Epidemiyoloji

Klinik belirtileri, bulguları ve doğal seyri uzun süredir çok iyi bilinmesine rağmen; YBMD etyopatogenezi ve buna bağlı olarak tedavisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Artan insan ömrü ile birlikte ve belki de çevresel faktörlere maruziyet sebebi ile insidansı giderek artmaktadır.

Yavaş seyri, ileri yaşlarda ortaya çıkması ve etyolojisinin tam bilinmemesi sebebiyle YBMD farklı toplumlarda, farklı oranlarda rapor edilmiştir. Baltimore Göz Çalışması'nda, YBMD sıklığı 70-79 yaşındakilerde %0,32 ve 80 yaş ve üzerindekilerde ise %2,9 olarak tespit edilmiştir (7). Framingham Göz Çalışması'nda Amerikalılar'da 52-64 yaşlarında %2, 65-74 yaşlarında %11, 75 yaş ve üzerinde ise %28 olarak saptanmıştır (8).

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Demografik Risk Faktörleri

Yaş: YBMD'de yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörü olup yaş ilerledikçe görülme sıklığı anlamlı biçimde artmaktadır (9-10). Beaver Dam çalışmasında geç YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %0.1, 55-64 yaş arasında %0.6, 64-75 yaş arasında %1.4, 75 yaş ve üstünde %7.1 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada herhangi bir evrede YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8.5, 75 yaş ve üstünde %36.6 bulunmuştur (11).

Cinsiyet: Yapılan bazı çalışmalarda YBMD kadınlarda daha sık gözlenmiş fakat bazılarında ise anlamlı fark tespit edilememiştir. Beaver Dam Eye Study çalışmasında erken dönem YBMD kadınlarda erkeklere göre 2.2 kat daha sık görülmüştür. Gene Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş tip YBMD kadınlarda %6.7 erkeklerde ise %2.6 oranında görülmüştür (11).Ancak Rotterdam ve Copenhagen çalışmalarında YBMD prevalansında kadın ve erkek arasında fark bulunmamıştır (4,12).

İrk: NHANES III çalışmasında YBMD prevalansının non-hispanik siyahlara (%7.4) göre non-hispanik beyazlarda (%9.3) daha sık olduğu bulunmuştur (13). YBMD prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak nokta YBMD'nin siyahlara göre beyazlarda daha sık görüldüğüdür (14).

Kalıtım: Silvestri ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya dahil ettikleri YBMD olan hastaların %58'inde aile öyküsü olduğunu tespit etmişlerdir (15). Bir çok gen varyasyonunun YBMD risk ve korumasında adı geçmektedir. ABCA4, ARMD1, C2, CFB, CFH, FBLN5, LOC387715, TLR4 genleri YBMD'den sorumlu genlere örnektir (16,17).

Sigara: Sigara kullanımı ile YBMD gelişme riski arasında doz bağımlı kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Günde 25 adet ve üzeri sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere göre YBMD gelişimi için rölatif riskin 2.4 olduğu gösterilmiştir (18). Rotterdam Eye Study çalışmasında yılda 10 paket veya daha fazla sigara içenlerde YBMD gelişme riskinin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (19). Sigaranın RPE, koroid ve retinayı etkileme mekanizması tam olarak açıklık kazanmamasına rağmen; serum antioksidan seviyesinde azalmaya yol açarak oksidatif stres yaratması, vazokonstriktör etkisiyle koroid kan akımında azalma veya aterosklerozda artma yoluyla YBMD patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (20).

Sosyoekonomik Faktörler: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda yüksek olması çeşitli çalışmalarda gösterilmiş bunun sebebinin ise strese bağlı fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür (21,22). Bazı çalışmalar da bunun aksine eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilirken (23), bazı çalışmalarda ise makülopati insidansı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (22,24).

Alkol: Alkol kullanımının YBMD gelişiminde etkisini gösteren değişik raporlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazı çalışmalarda alkol ve YBMD ilişkili bulunmuş ve alkol tipinin de önemli olduğu savunulmuştur (25,26).

Güneş Işığı: Güneş ışığına maruziyet ile 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonun arttığını gösteren, ayrıca yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile ileri YBMD riskinin iki katına çıktığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır (27,28).

Obezite: Bazı çalışmalar YBMD ile normal oranlar dışı vücut kitle indeksini (VKİ) ilişkilendirmişse de, çoğu çalışmada YBMD ile VKİ arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (29).

Diyet: Retinada normalde yüksek moleküllü yağ asitleri vardır ve bunlar fotoreseptör membranında önemli rol oynamaktadırlar. İşte bu yağ düzeninin bozulmasına yol açacak şekilde doymuş yağ asitleri ve kolesterolün diyetle yüksek miktarda alımı ile YBMD riski artmaktadır (21,30,31). Bu konuda iki hipotez mevcuttur, bunlardan birincisi; kolesterolün ateroskleroz riskini arttırarak koroid

sirkulasyonunu etkilemesidir. İkincisi ise yağların Bruch membranında depolanarak hem RPE'ye besin sağlanmasını hem de atıkların uzaklaştırılmasını engellemesi yani antioksidan etkilere karşı duyarlılığın artışıdır. Bu sebeple özellikle çinko ve birtakım vitaminlerin koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmalar bu teorileri çok kuvvetle desteklememişlerdir (32,33). Bununla birlikte Vitamin C, E, karatenoidler (özellikle likopen) ve çinko gibi antioksidanların YBMD progresyon riskinin azaltılmasında rol oynayabileceği gösteren bazı çalışmalarda mevcuttur (21).

2.3.2. Oküler Risk Faktörleri

İris Rengi: YBMD için yapılan çalışmalarda oküler faktörlerden en dikkat çekici olanı iris pigmentasyon azlığıdır. Özellikle mavi gözlülerde ve beyaz ırkta YBMD'nin daha fazla görülmesi dikkati çeken bir bulgu olmuştur. Bu bulgu iris pigmentasyon azlığının retinanın daha fazla ışık etkilerine maruz kalmasına neden olduğu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır (34). Bazı çalışmalarda ise hastalığın açık renk irisi olan hastalarda daha şiddetli seyrettiğine dair bulgular elde edilmiştir (35). Fakat 1998 yılında Klein ve arkadaşlarının yaptığı geniş hasta katılımlı bir çalışmadaki sonuçlar YBMD ile iris pigmentasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı yönündedir (36).

Refraktif Kusur: Hipermetrop hastalarda YBMD daha agresif bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum ise oküler dokulara rigidite değişiklikleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmaların bir bölümünde bu görüş desteklenmiş olsada bütün çalışmalarda sonuç benzer değildir (37).

Lens opasitesi: Katarakt ameliyatı sonrası; hastanın daha fazla fototoksik etkiye maruz kalması veya ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi gibi öne sürülen nedenlerden dolayı daha agresif bir seyir izlediği bilinmektedir (38).

2.3.3. Kardiyovasküler Faktörler

Klein ve ark. yaptıkları çalışmada hipertansiyonun ve YBMD oluşumu arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemişlerdir (39). Rotterdam çalışmasında ise internal karotid arterde plakların bulunmasının eksudatif YBMD riskini belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu olayın gelişiminden hipertansiyondan çok aterosklerozun rol

oynadığını desteklemektedir (12). Fakat bununla birlikte serum kolesterol seviyeleri veya lipid oranı ile YBMD arasındada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (40).

2.3.4. Medikal Tedaviye Bağlı

Aspirin, hidrokloriazid, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tiroid hormonları, beta-blokerler, östrojen ve progesteronun 5 yıldan fazla devamlı kullanımı YBMD için risk faktörü olarak bulunmuştur (24). Buna ek olarak Wilson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise aspirin ve statin YBMD hastalarında KNV gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (41).

2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

Yaşla birlikte tüm göz dokularında anatomik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktayken YBMD’de bu değişikliklerin neden makulaya yoğunlaştığı henüz net olarak bilinmemektedir. Bu başlık altında YBMD’na katılan dokular ayrı ayrı incelenecektir.

2.4.1. Koryokapillaris

Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinuzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. Bu her bir damar yumağının da bir besleyici arteriolü ve bir drene eden venülü mevcuttur (42,43). YBMD’da ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı izlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu iken bu yapının makula bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak kabul edilmektedir (44). Yaşlanmayla birlikte koryokapillaris fonksiyonel değişikliklerde olmaya başlar. Laser Doppler Flowmetri ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki yaşla birlikte koroidal kan akımı belirgin olarak azalmaktadır. YBMD’nun seyri sırasında özellikle Coğrafik Atrofi (CA) olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir.

Kuru tip YBMD’nun geç dönem bulgularından biri olan koryoretinal atrofi alanlar birdenbire ortaya çıkmamaktadır. Hastalığın uzun süren seyri ve bir çok

gelişmenin sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Bazı gözlerde druzenin böyle bir CA'ye yol açtığı, bazı gözlerde ise RPE dekolmanının sekeli olarak RPE ve koryokapillaris atrofisi ile sonuçlandığı görülmektedir (45,46). Bu hastaların yakın takipleri sonucu RPE'nin, daha çok druzen ve daha nadir olarak da RPE dekolmanı veya yırtığı etkisi ile yamalar tarzında kaybolması ile altında yer alan koryokapillarisin skleroze olduğu ve interkapiller septalarda kalınlaşmalar meydana geldiği gösterilmiştir (47). Bu bulgular koryokapillarisin YBMD'da kesinlikle rolü olduğunu ortaya koymakla birlikte bu sayılan koryokapillaris değişimleri sonucu mu YBMD tablosunun ortaya çıktığı, yoksa YBMD'nun seyri sonucu mu bu değişimlerin koryokapillaris tabakasında meydana geldiği henüz açıklık kazanmamıştır.

Fotoreseptör- RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddelerin taşınmasının yanı sıra bu bölgede fotoreseptör hücreleri tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkların uzaklaştırılmasıdır (48).

YBMD'da fotoreseptör yoğunluğunun azalması ve RPE stoplazma hacminin azalmasının da koroidal kan akımını azalttığı gösterilmiştir (49,50).

YBMD patogenezi için öne sürülen hemodinamik model için koryokapillaris önemli bir etmendir. Yaşlanmayla birlikte vücudun diğer organlarında olduğu gibi sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarının lipoid maddeler ile infiltrasyonu sonucu artan dirence bağlı koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artış izlenir. Bunun sonucu olarak düşük koroidal basınç da RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır (48,51). Ayrıca artmış koryokapiller basınç RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch membran lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta bu vesile ile druzen ve bazal laminer druzen oluşumlarına yol açmaktadır.

2.4.2. Bruch Membranı

Yaşla birlikte bazı birikintilerin toplanması ve eşlik eden değişiklikler ile birlikte Bruch membranı normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk

dejenerasyon belirtileri bazal lineer depozit adı verilen vesiküler, granüler ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Yapılan çalışmalar bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşündürmektedir (52). Bu depozitler, Bruch membranında kalınlaşmaya ve permeabilitede azalmaya yol açarlar, azalan permabilite, besin ve atık değişiminde bozulmaya yol açarak soft druzen gelişimine zemin hazırlayabilir (53).

Bununla birlikte yaşla birlikte Bruch membranında giderek artan miktarlarda lipid birikimi olur. Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranda yapısal birtakım bozukluklara da yol açar. Yine yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan elastik fibrillerde ve kollajen liflerinde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur (52).

Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelir. RPE hücreleri, koryokapillaris ve fotoreseptör hücreleri için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofi izler (53).

2.4.3. Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli

Kon ve rod hücreleri, yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için disk şeklinde üst üste dizilmişlerdir ve ışığa duyarlı membranlarını sürekli yenilemektedirler (54). Düzenli olarak disk üretilmekte fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir (55).

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE ile fagosite edilip, membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra metabolik artıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve bu azalma kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü artırmaktadır. Artan yükü karşılayamayan hücreler bu materyalleri stoplazmalarında biriktirmektedir.

RPE stoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofuksin miktarı da yaşla orantılı olarak artmaktadır (50,56). Bu birikimin nedenlerinden biri de, fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Oksijen metabolizması ve Radyasyon ile başlayan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan serbest

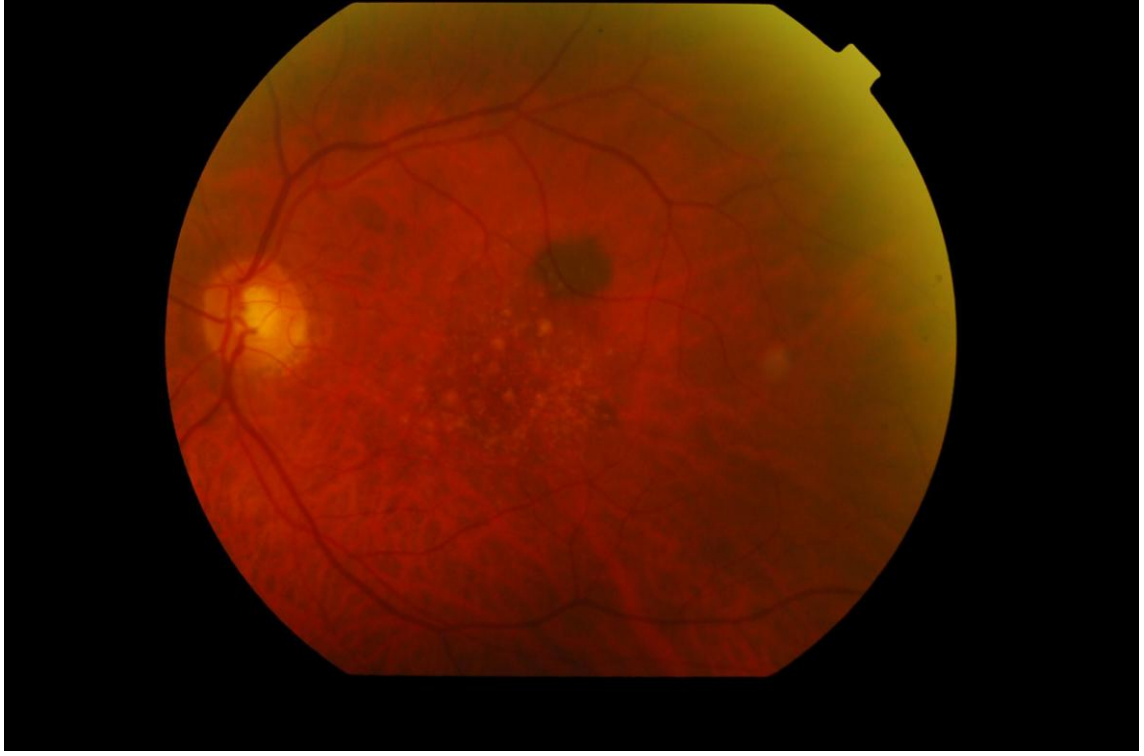
oksijen radikalleri fotoreseptör dış segmentlerinde hasara yol açmaktadır. YBMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezler de bu bulgulara dayanmaktadır (57).

2.4.4. Druzen

Druzen ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır ve Almanca nodül anlamına gelmektedir (druse). YBMD’da klinik olarak ilk tespit edilen ve tanımlayıcı bulgu olarak kabul edilen druzen; çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. İçerik olarak lizozomal kalıntılar, lipit, vesiküler yapılar, sitoplazmik materyal, kollajen, RPE organelleri ve hücre süreçlerini kapsayan ekstrasellüler eozinofilik materyal içermekte olan druzen, RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz katı arasında yerleşim gösterir (58,59,60).

Druzenler her zaman makula dejeneresansına ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmış RPE veya CA alanları ortaya çıkabilir (61).

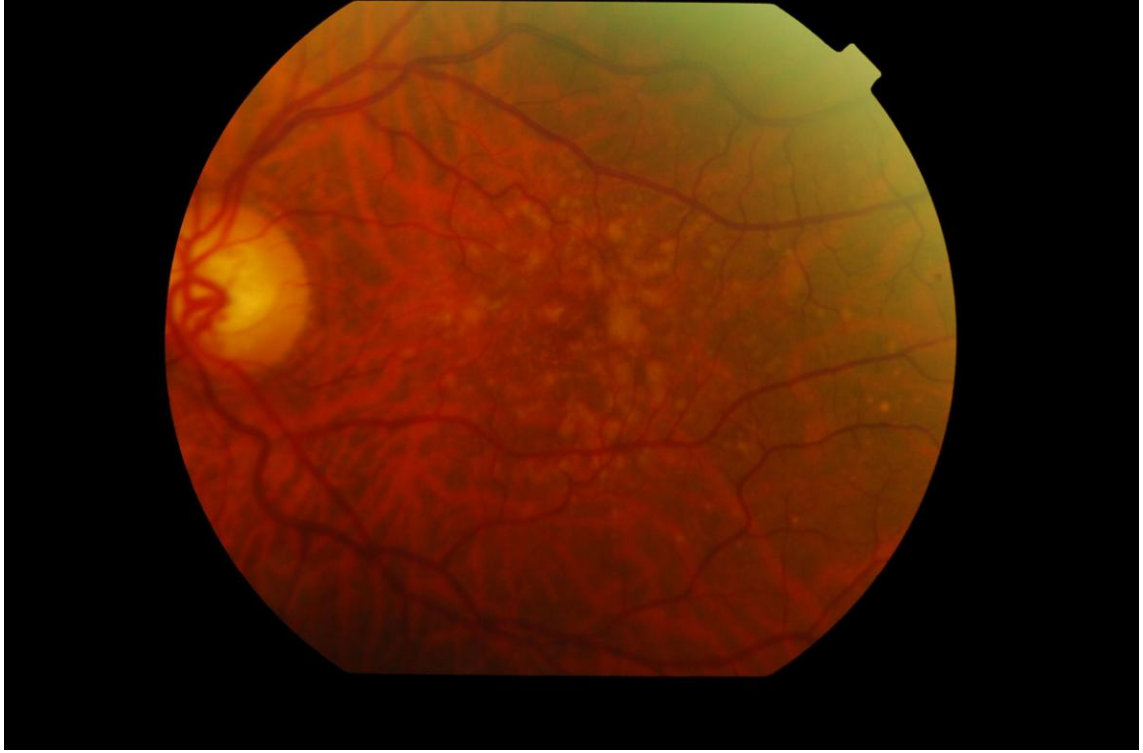
Sert Druzen: Fundoskopik olarak tipik sert druzen çapı 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Sert druzen Bruch membranının iç yüzeyinde PAS-pozitif hyalin bir materyelin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Sert druzene bağlı hiperfloresans erken ve parlaktır. Pencere defekti şeklinde erken fazda ortaya çıkan bu hiperfloresans koroid floresansının kaybolmasıyla birlikte geç fazda kaybolur. İndosiyenin yeşili anjiografide keskin sınırlara sahip hiperfloresan noktalar şeklinde görülürler. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir, bu nedenle birçok yazar küçük sert druzenin yalnız başına bulunmasını YBMD’nın erken bulgusu olarak kabul etmemektedir. Küçük sert druzen koroid neovaskülarizasyonu gelişmesi açısından önemli bir risk oluşturmaz (47) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sert druzen

Yumuşak Druzen: Sınırları belirsiz, farklı büyüklük ve şekillerde olabilen 63 μm 'dan büyük birikintilerdir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler, 1000 μm 'un üzerine çıktıklarında “druzenoid pigment epiteli dekolmanı” olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak RPE-Bruch membran kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Bruch membranının yaygın kalınlaşması ile üzerindeki RPE'de hipopigmentasyon veya atrofi olduğunda veya bu materyel içerisinde fokal dekolmanlar geliştiğinde klinik olarak görünür hale gelirler. Floresein anjiografide gecikmiş ve hafif bir hiperfloresans gösterirler, druzenin büyüklüğü arttıkça floresansı azalır. Druzenin lipit içeriği arttıkça ve hidrofobik özellik kazandıkça floreseinle boyanma eğilimide azalır ve zemin floresansını maskeleyen bir görünüm verir. Druzenoid PED hafifçe boyanır ve geç fazda kaybolur, halbuki seröz PED'in yoğunluğu giderek artar, geç fazda da parlak floresans gösterir. Yumuşak druzen ICG'de tüm fazlarda hipofloresandır. Sert ve yumuşak druzen tipleri arasında geçiş formları tarif edilmiştir. Başlangıçta sert druzeni oluşturan amorf materyelin etrafında bulunan kabuk keskin sınırları oluşturur, zamanla druzenin içeriğinde parçalanma ve kenar çizgilerinde yumuşama olur. Bazı ICG'lerde sert druzen ve sert druzen

kümelerinin hiperfloresansı ile yumuşak druzen kümelerinin hipofloresansının birlikte görülmesi böylece açıklanmaktadır. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, KNM gelişmesi açısından büyük risk taşırlar (62) (Şekil2.2).



Şekil 2.2. Yumuşak druzen

Gerileyen Druzen ve Kalsifik Druzen: Druzenin gerilemesi ile ilgili bulgular beyazlığının artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikintilerinin oluşması ve kalsifikasyondur. Druzenin gerilemesiyle incelmış RPE veya fokal CA alanları ortaya çıkar. CA'den önce görülebilen bu form “noncoğrafik atrofi” olarak da tanımlanır ve pigment birikintileri, hipopigmentasyon ve üzerindeki nörosensoryel retinada incelmeye karakterizedir. Floresein anjiyografide RPE dejenerasyonu alanları pigment kümelerine tekabül eden retiküler veya punktat blokaj ile birlikte difüz hiperfloresans gösterir. ICG'de erken fazda alttaki koroid damarları belirginleşir, geç fazda atrofik alanlar koroid zeminine göre hafifçe hiperfloresandır. Kalsifik druzen tüm fazlarda hipofloresandır (63).

Retikuler Psödodruzen: Düzgün sınırlı, noktasal yoğun birikimlerdir. Büyüklükleri tipik olarak 50 µm ile 75 µm arasındadır. FFA'de yıldızlı gökyüzü görüntüsü verirler ve ICG'de erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolmakta, geç fazda ise hipofloresan noktalardan oluşan bir pattern ortaya çıkmaktadır (64).

Subretinal druzenoid depozit: Büyüklükleri yumuşak druzen gibi çok değişkendir. FFA'da bulgu vermezler. Çevrelerine göre daha az bir otofloresansa sahiptirler. OKT ile RPE altında değil üzerinde yer aldıkları gösterilmiştir. KNV oluşması için yüksek riskli oldukları kabul edilmektedir (64).

2.4.5. Koroid Neovasküler Membran

İnsan retinası vücuttaki metabolik aktivitesi ve oksijen tüketimi en yüksek dokulardan biridir. İç nükleer tabaka ve ganglion hücreleri retinal kapiller yataktan beslenirken, dış nükleer tabakave RPE koryokapillaristen beslenmektedir (65). Bruch membranında zamanla oluşan birikintiler yapısal olarak membranın bozulmasına neden olmakta ve bu da immünolojik olarak aktif bir Bruch membranı ortaya çıkarmaktadır. Aktif olan bu Bruch membran makrofajların, immün komplekslerin, dev hücrelerin ve komplemanların eşlik ettiği düşük dereceli bir inflamasyona sebep olmakta ve büyüme faktörlerini tetiklemektedir.

Homodimerik bir protein olan Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), normal gözlerde RPE'nin koroide bakan tarafından salgılanır. Reseptörleri, koryokapillarisin RPE'ye komşu kenarında bulunur. VEGF, endotel hücreleri için vasküler permeabiliteyi artıran potent bir mitojenik ajandır (53). Koryokapillaristeki reseptörlerine bağlanan VEGF ile endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lümen formasyonu, komşu kapiller füzyonu sağlanır (66). Son olarak oluşan yeni damarlarda dolaşım başlar.

KNM, koryokapillaristen köken alan yeni damarların Bruch membranının dış bölümündeki bir defektten RPE altı alana veya subretinal alana ulaşması sonucu oluşur. KNM, RPE altı alanda veya subretinal alanda sıvı ve kan sızıntısına neden olarak RPE dekolmanı ve seröz retina dekolmanı oluşturabilir. KNM'nın aşamaları başlangıç evresi, inflamatuvar evre ve bunu takip eden dönemde hücresel elemanlarda azalmayla karakterize skatrizasyon evresidir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Koroid Neovasküler Membran

2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflandırma

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışması ile geç dönem hastalığa progresyon açısından YBMD'nu düşük, orta ve yüksek riskli kategorilere ayrılmıştır.

1-Erken YBMD

a) Düşük riskli non-neovasküler YBMD:

Makulada küçük, sert druzen ($\leq 63 \mu\text{m}$) normal santral görme keskinliği ve minimal ya da hiç pigment değişikliği olmaması ile karakterizedir. Bu hastaların %10'u 5 yılda riskli gruba, %1.3'ü geç YBMD'ye progresyon gösterir.

b) Orta riskli non-neovasküler YBMD:

Gözlerden birinde ya da her ikisinde yaygın orta büyüklükte ($63-125 \mu\text{m}$) veya daha geniş ($\geq 125 \mu\text{m}$) druzen vardır. 5 yılda geç YBMD'na progresyonu yaklaşık %18'dir.

c) Yüksek riskli non-neovasküler YBMD:

Yumuşak, konfluent druzen, belirgin olan olmayan druzen ve pigment epitel değişikliği ile karakterizedir. Diğer gözde neovasküler değişikliklerin varlığı yada yokluğu önemsizdir. Bu gözde 5 yıl sonra %10 oranında neovasküler değişiklikler olabileceği gösterilmiştir (67).

2- Geç YBMD:

a) Coğrafik atrofi

b) Neovasküler YBMD

2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri

2.6.1. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Druzenler, RPE atrofisi veya dejenerasyonu, fokal hiperpigmentasyon ve RPE'nin CA (areolar atrofi) ile karakterizedir. Kuru Tip, YBMD'nin %90'ını oluşturmakla birlikte, YBMD'na bağlı görme kaybının %20'sinden sorumludur (65).

RPE Atrofisi veya Dejenerasyonu: RPE atrofisi veya dejenerasyonu, nörosensoryal retinanın incilmesi ve yer yer RPE'de hipopigmentasyon ile karakterizedir. FFA'da retiküler veya punktat karakterde blokaj ile birlikte RPE dejenerasyonuna bağlı diffüz hiperfloresans görülür bu hiperfloresans geç fazda solar. Atrofi ve dejenerasyon alanlarında otofloresans azalmaktadır bunun RPE atrofik alanlarında lipofucsin üretilmemesinin sonucu olabileceği düşünülmektedir (66).

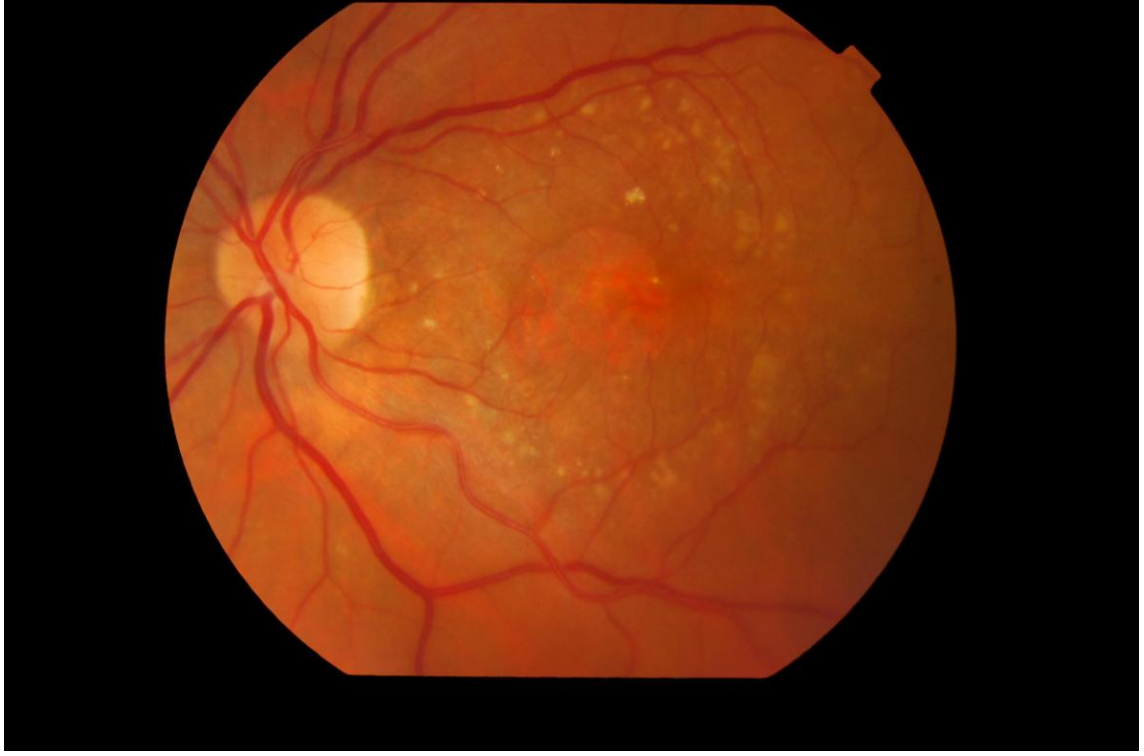
Fokal Hiperpigmentasyon: Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. FFA'da fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresans olarak izlenmektedir. RPE'nin artan metabolik aktivitesine bağlı olarak fokal hiperpigmentasyon gösteren alanların çoğunda otofloresansın arttığı tespit edilmiştir (66) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Fokal Hiperpigmentasyon

RPE'nin Coğrafik Atrofisi: Kuru Tip YBMD'nin ileri formudur.YBMD'na bağlı kanuni körlüklerin yaklaşık %12'sinden sorumludur.

RPE'nin areolar atrofisi olarak adlandırılan CA, koryokapillarisin, RPE'nin ve fotoreseptörlerin yavaş ve ilerleyici tarzda kaybı olarak tanımlanabilir. Yumuşak druzenlerin kümeleşmesi ve sığlaşmasını takiben veya RPE dekolmanının yatışması sonucu atrofik alanlar ortaya çıkabilir. Atrofik alanlar; sirküler veya oval, kenarları son derece belirgin, tek veya çok odaklı, çapları genellikle 200-5300 µm arasında değişen lezyonlardır. Sıklıkla foveal merkez dışında, makulaya yaklaşık bir disk çapı uzaklıkta yerleşim gösterirler ve zamanla foveaya ilerlerler. Olayın progresyonu ve foveanın tutulumu görme azalması ile yakından ilişkilidir. Üstte incelen retina, depigmentasyon ve koryokapillaris kaybından ötürü, alttaki geniş koroidal damarlar görülür hale gelir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Coğrafik Atrofi

Çalışmalar, yumuşak druzenin fibröz doku veya distrofik kalsifikasyona değiştiğini göstermiştir. Bu alanlarda RPE kaybolurken, interkapiller septaların kalınlaşması ile koryokapillaris skleroze olur. Fotoreseptör kaybı ise görme kaybı ile paraleldir (68).

FFA'da CA olan bölgelerde, RPE yokluğundan veya azalmasından kaynaklanan hipopigmentasyon sonucu koroidal floresansın blokajı ortadan kalkacağı için erken dönemde yoğun hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller çok yavaş dolun göstermesi ve atrofik RPE alanları boyunca koroidal-skleral dokuların floreseinle boyanmasının getirdiği artmış görünürlük sonucu CA alanlarında geç dönemde sebat eden boyanma izlenir.

2.6.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD'nin yaklaşık %10'luk bölümünü oluşturur. Yaş Tip YBMD olan hastalar metamorfopsi, santral ve parasantral skotom ve ani, nonspesifik görme azalmasından şikayetçi olurlar. KNM'ı olan bütün hastalar semptomatik değildir. KNM için en spesifik bulgu metamorfopsidir, bu da hasta çok dikkat etmediği sürece anlaşılabilir

ancak Amsler grid testi ile ortaya çıkabilir (58). Eksudatif tip YBMD görülen fundus değişiklikleri: KNM, seröz retina dekolmanı, pigment epitel dekolmanı, RPE yırtıkları, subretinal kanama, vitreus hemorajisi ve diskiform skar olarak sıralanabilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Eksudatif YBMD’da görülen fundus değişiklikleri

a.diskiform skar, b.subretinal hemoraji, c.KNM, d.pigment epitel dekolmanı, Jennifer I. Lim (69)’dan alınmıştır.

2.7. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı Yöntemleri

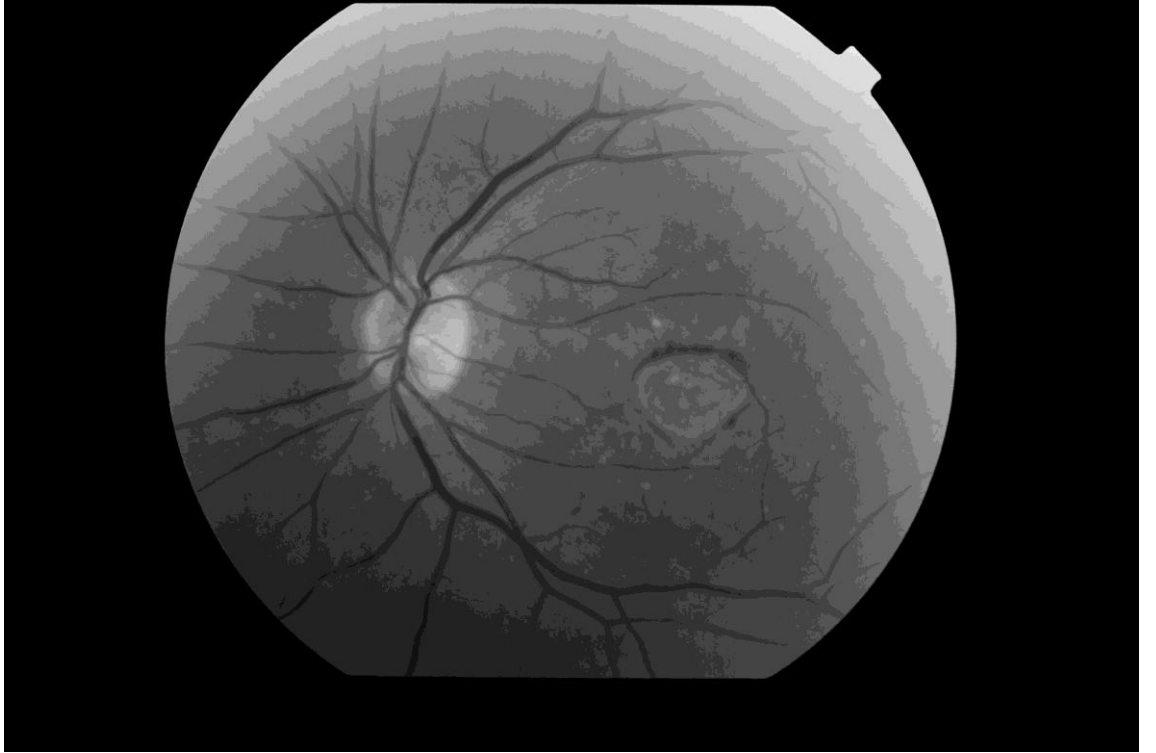
YBMD’da tanı klinik muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır.

2.7.1. Fundus Floresein Angiografi

FFA hastalıklı veya normal durumlarda retina ve koroid dolaşımının değerlendirilmesini sağlar. Belli bir dalga boyu ışıkla uyarıldığında daha uzun dalga boylu ışık yayan maddelere floresan madde denir. İşlem için tüm vücut sıvılarında

dağılan, turuncu-kırmızı renkli, dolaşımında %70-85 albumin ve diğer proteinlere bağlanan atılımı kraciğer ve böbrekler üzerinden olan sodyum floresein kullanılır. Görüntülemeye kullanılan proteinlere bağlı olmayan %20'lik kısımdır. Molekül ağırlığı düşük olduğundan kapillerlerin dışına çıkarak bütün dokuları 1 dakikadan az bir sürede boyar. Retina damarları, büyük koroid damarları, iris kapillerleri ve RPE floreseine geçirgen olmadığından retina ve iris kapillerleri damar dışına floresein kaçırmazlar ve bu dokular boyanmazken diğer göz dokuları boyanır RPE arasında ki sıkı bağlantılardan dolayı, RPE'de defekt olmadıkça nörosensöryel retinaya geçiş göstermez (6).

FFA, YBMD da tanı koymada, ilerlemenin takibinde ve tedaviye karar vermede çok önemli bir yere sahiptir. FFA druzenlerin, neovasküler lezyonların ve lezyonlara eşlik eden hemorajilerin, eksudasyonların, sızıntıların yeri, büyüklüğü ve etkinliği konusunda bilgiler verir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. KNM, FFA görüntüsü

Macular Photocoagulation Study (MPS) grubu, KNM'nin 2 temel anjiyografik formunu tanımlamıştır. Bunlar klasik ve gizli KNM'dir (70).

Klasik KNM:Klasik KNM, boya geçişinin en erken evresi esnasında dantel paterninde dolun gösteren belirgin bir membranı takiben boya geçişinin zirveye ulaşması eşliğinde parlak hiperfloresans görülmesi ve ardından subretinal mesafe ve KNM çevresine sızıntılar ile karakterizedir.

Klasik KNM, foveal avasküler zonun (FAZ) merkeziyle ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.

- a) Ekstrafoveal KNM: FAZ'un merkezinden 200 µm'den uzakta olanlar,
- b) Jukstafoveal KNM: FAZ'ın merkezine 200 µm'den daha yakın olmalarına rağmen bizzat merkezi tutmamış olanlar,
- c) Subfoveal KNM: FAZ'ın merkezini tutanlar (70).

Baskın Klasik KNM:Klasik KNM alanının, tüm lezyon alanının %50 veya daha fazlasını kapladığı KNM tipidir.

Minimal Klasik KNM:Klasik KNM alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kapladığı KNM tipidir.

Gizli KNM:Anjiyografide iki farklı hiperfloresan paterni gözlenir. Birincisi fibrovasküler pigment epitel dekolmanıdır. Bu tipte irregüler RPE elevasyonu mevcuttur. Floresein enjeksiyonundan 1-2 dakika sonra hiperfloresans izlenir ancak klasik KNM kadar sınırları belirgin değildir. Enjeksiyondan 10 dakika sonra sızan floresein kalıcı olur.

İkinci tipte ise kaynağı belirlenemeyen bir odaktan sızma şeklindedir. Erken dönemde kesin hatlarla kendini göstermemesine rağmen geç dönemde hiperfloresansa sebep olan ve net sınırlar ortaya koyamayan bir membrandır (70,71).

2.7.2. İndosiyanin Yeşil Angiografi

Bir trikarboksiyanin boyası olan ICG nin özelliği, emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olmasıdır ve %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillerlerden çok yavaş sızması nedeniyle, kan,eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi RPE'yi geçebilmesi ve yüksek oranda serum proteinlerine bağlanması nedeniyle de floreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalmasıdır. Tedavi edilmeyen gizli KNM'lerin prognozu kötü olduğundan doğru tespitleri önemlidir, ICG bu özellikleri ile gizli KNM'lerin tanısında FFA ya göre daha etkindir.

KNM'nin damar yapısı, fokal spotlar ve geç hiperfloresans gösteren plak benzeri yapılar gizli KNM için ICG bulgularıdır (72).

2.7.3. Scanning Lazer Oftalmoskopi

Monokromatik oftalmoskopide normal ve patolojik fundus oluşumları artmış kontrast farklılıkları ile görüntülenir. Klinik uygulamada kısa dalga boyları fundus yüzeysel katlarının görüntülenmesini iyileştirirken, uzun dalga boyları derin katların görüntülenmesinde kullanılır. İnfrared (IR) ışık görünen ışıktan farklı olarak derin katlarına penetre olur bu özelliği ile RPE ve koroid düzeyindeki lezyonların görüntülenmesine yardımcı olur.

SLO'de ışık kaynağı olarak monokromatik lazer ışıkları kullanılır. Fundus 10 µm büyüklüğündeki ışınla nokta nokta taranarak elde edilen analog sinyaller hassas bir dedektör yardımıyla birleştirilerek fundus görüntüsü sağlanır. Miyotik pupilladan inceleme imkanı vermesi, ortam opasitelerinden etkilenmemesi, non invaziv ve non kontakt bir görüntüleme yöntemi olması SLO'nin avantajlarıdır (73).

2.7.4. Fundus Otofloresans

Lipofuksin dağılımının yarattığı otofloresansın SLO veya modifiye edilmiş Fundus Kamera (FK) ile tespiti esasına dayanır. Druzen, Vitamin A, ve lipofuksin floresan maddelerdir. Bununla birlikte lipofuksinin 488 nm lik mavi eksitasyon ışığına 550-635 nm arasında pik emisyon floresans bandı gösterdiği bilinmektedir.

RPE seviyesinde fokal hiperpigmentasyon alanı olan olguların %89'unda artmış otofloresans gösterdikleri tespit edilmiştir. Bunun RPE'nin artmış metabolik aktivitesinden olabileceği düşünülmektedir. CA bölgelerinde otofloresans izlenmezken hemen komşuluğunda izlenir. KNM varlığında ise otofloresans düzensizdir ve zemin otofloresansından az veya daha çok floresans gösteren bölgeler mevcuttur. Sıklıkla lezyon sınırları boyunca yüksek otofloresans izlenir. Ortam opasitelerinden etkilenmesi ve KNM için tanımlanmış subtiplerinin olmaması dezavantajıdır (72).

2.7.5. Tercihli Yüksek Keskinlik Perimetrisi

PHP (PreView PHP, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) Amsler Grid benzeri bir perimetri ile hastaların santral 14 derecelik distorsiyonlarının tespitinde kullanılır.

YBMD'da oluşan RPE'de ki elevasyon, foto reseptörlerin normal yerinden başka bir yere yer değiştirmesine yol açmaktadır. RPE' de ki bu yerdeğişikliği RPE' nin kaymış olarak başka bir yerde algılanması PHP tarafından kaydedilir.

Uyaranlar kısa flashlar şeklinde olduğundan fiksasyon Amsler Grid'den daha iyidir. PHP testi, OKT'nin verdiği anatomik seviyedeki iyileşme bilgisinin her zaman fonksiyonel iyileşme ile uyumlu olmaması nedeni ile görme keskinliği dışında objektif olarak bilgi verebilecek bir testtir. Ortam opasitelerinden etkilenmez. Fakat özgüllüğü ve duyarlılığı FFA'ya göre çok düşüktür ve yüksek yanlış pozitif oranlarda sonuçlar verir (73).

2.7.6. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) Huang ve ark. tarafından 1991 yılında tanımlanmıştır (74). Oftalmoloji alanında ilk kullanımı ise bir biyomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan örnek OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından retina hastalıkları, ön segment ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (75,76). Ticari olarak kullanımı ise 1996 yılında OKT 1 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) ile olmuştur (76).

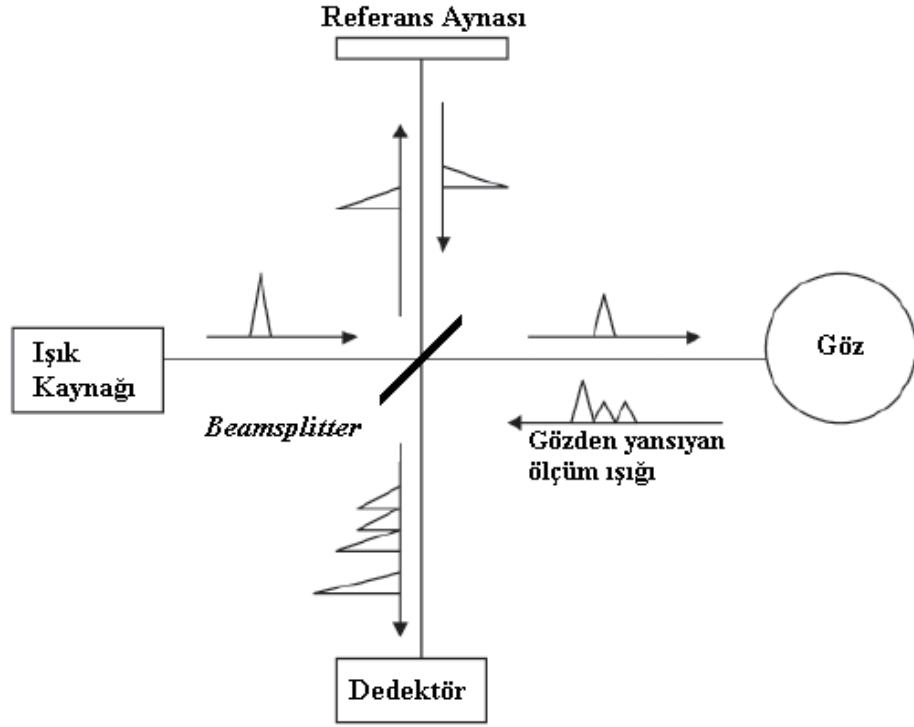
OKT biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte, mikron düzeyinde ve tomografik kesitler olarak görüntüleyen güncel bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen kızıl ötesi ışığın farklı dokularda oluşan, farklı yansıma gecikme zamanlarını ve şiddetini ölçerek görüntüleyen bir tekniktir. B-mod ultrasonografiye benzer bir yöntemle çalışan OKT'de B-mod ultrasonografiden farklı olarak ses dalgası yerine 800–840 nm arasında değişen diod laser ışık kaynağı kullanılmaktadır. Standart oftalmik ultrasonun çözünürlüğünün 150 mikron olduğu bilinirken, OKT'de yaklaşık 5 mikronluk kesit görüntüleri elde edilebilmektedir (77). Ayrıca ses dalgasından farklı olarak ışık hava-doku ara yüzeyini geçebilmektedir. Dolayısıyla ultrason görüntülemesinden farklı olarak OKT'de görüntülemenin mümkün olması için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir (78).

OKT'nin çalışma prensibi yansıyan ışığın görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Fakat standart kameralar ile elde edilen iki boyutlu görüntünün aksine OKT ile elde edilen görüntü derinlik boyutu da olan bir görüntüdür ve OKT'nin elde ettiği bu görüntünün aksiyel çözünürlüğü 5–10 mikron gibi bu açıdan oldukça yüksek

bir değere sahiptir. Bu özelliği sayesinde mikroskop altındaki görüntüye benzer şekilde kesitsel görüntüler elde edebilmektedir. Aynı zamanda OKT, bu görüntüleri elde ederken dokuya herhangi bir zarar vermemektedir. Bu özelliklerinden dolayı, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır (78,79).

Güncel olarak klinisyenler tarafından kullanılmakta olan OKT cihazları, kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (superluminesan) diod laseri ışık kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu laserler kompakt yapıda, uzun ömürlü ve ekonomiktir. Fakat bu mevcut kullanılan laserlerde ki ışık hızının yüksekliği taranacak dokudan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmeyi zorlaştırmaktadır. Bundan dolayı taranacak dokudan yansıyan gecikmeyi direk ölçmek yerine, OKT'lerde gecikme süresi bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçümler yapılmaktadır. Cihazda bahsedilen bu görüntüyü elde etmek için düşük koherensli Michelson interferometresi kullanılmaktadır. Michelson interferometresi ışık kullanarak uzaklık ve zaman ölçümünü yüksek çözünürlükte yapabilmektedir (80). Dolayısıyla OKT teknolojik tanım olarak bir parsiyel koherens interferometredir. Parsiyel koherent ışık kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermekteyken koherent ışık ise lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamak için kullanılır.

OKT'lerde çalışma prensibi olarak yukarıda bahsedilen superluminesan diod laser kaynağından çıkan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, ve bu ışık göze girmeden önce ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Beamsplitterden geçen ışın demeti aynanın yardımı ile ikiye ayrılmaktadır. İkiye ayrılan bu ışın demetinin bir yarısı tarama yapılacak göze, diğer yarısı ise dedektör aynasına mesafesi bilinen referans aynasına yönlendirilir. Referans aynasına yönlendirilen ışık mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek bir dalga olarak dedektöre geri dönmekte iken, göze yönlendirilen ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak gecikme zamanıyla uyumlu ve farklı şiddette dalgalara ayrılarak geriye dönmektedir. İşte bu referans aynasından gelen ışık sinyalleri ve dokudan gelen, doku katmanlarının yapısına ve sayısı ile ilişkili biçimde değişik şiddette dalgalara ayrılmış ışık sinyalleri interferometrede birleştirilmektedir (81) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. OKT çalışma prensibi-Aydın ve ark. (81)'ndan alınmıştır

OKT farklı doku katlarından yansıyan ışınlarda ki gecikmeyi hesaplamaktadır. Bu sebepten dolayı ölçüm yapılan dokunun dedektöre daha yakın olan yüzeyel katmanlarından yansıyan ışık, derinde yer alan ve daha uzak yerleşimli katmanlardan yansıyan ışığa göre daha kısa bir gecikme süresine sahip olacaktır. Tarif edilen bu gecikme zamanına göre yansıyan ışığın amplitüdlerinin dağılımı aksiyel A-tarama olarak gösterilmektedir ve ölçüm yapılacak örnek boyunca tarama yaparak birçok A-tarama görüntü elde edilmektedir. Elde edilen bu görüntüler ise sinyal amplitüdlerini gösteren skalalarla ifade edilmektedir (78). Aksiyel olarak 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü elde edilmektedir. Bu işlem referans aynanın hareket ederken algılayıcıdaki sinyallerin boyutunu ölçmesi ile sağlanmaktadır. B-tarama görüntü ise 2.5 saniye gibi kısa bir sürede, elde edilen ardışık 100 A-tarama görüntüsünün birleştirilmesiyle elde edilmektedir (79).

Daha önce de bahsedildiği gibi OKT'de ultrasonografidekini aksine, ses yerine lazer ışığı kullanılmaktadır. Dolayısıyla OKT'de elde görüntü için eko yerine reflektiviteden bahsetmek doğru bir tanımlama olacaktır. Kullanılan ışığın dalga boyu

ultrasondaki ses dalgalarından daha kısa olduğundan ışığın uzaysal çözünürlüğü de daha fazla olmaktadır. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtarak OKT’de güçlü ışık sinyali veren dokular hiperreflektif olarak isimlendirilmektedirler (79). Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüleri oluşturulmaktadır. Maviden siyaha kadar olan soğuk renkler optik yansımanın düşük ya da yok olduğunu gösterirken, kırmızıdan beyaza kadar olan sıcak renkler yüksek optik yansımayı göstermektedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı sayesinde renklendirilmektedir (76).

2.8. Optik Koherens Tomografi Sistemleri

Tanımlanmasından ve 1995 yılında klinik kullanıma girmesinden sonra, gelişen teknoloji ile korele olarak, geçen yaklaşık 15 yıllık süreçte birlikte OKT’lerde çok değişim göstermiş. Günümüzde çok yüksek çözünürlüklü ve çok daha hızlı cihazların üretimi mümkün olmuştur. OKT sistemleri genel olarak şu şekilde sıralanabilmektedir;

- Zaman Bağımlı Standart OKT (Time Domain, TD-OKT)
 - OKT 1 / Sistem 2000
 - OKT 2 / Sistem 2010
 - OKT 3 / Stratus OKT
- Fourier-Domain (Çok yüksek hızlı OKT) (Spektral OKT, SD-OKT)
- Çok yüksek çözünürlüklü OKT (Deneysel)
- OKT oftalmoskop (OKT/SLO)
- Spectralis (HRA/OKT) (79)

Zaman Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD-OKT): Klasik olarak farklı derinlik ve optik özelliklerdeki dokulardan yansıyan ışığın uğradığı zamansal gecikme interferometre ile ölçülmektedir ve referans ayna hareketlidir. A-tarama görüntüleri elde edilmekte ve ardışık A-tarama görüntüleri birleştirilerek B-tarama görüntüleri oluşturulmaktadır. OKT III, OKT I ve OKT II ye göre daha güncel ve daha hızlı olan modeldir. Teknik veriler olarak OKT I ve OKT II’de 100 A tarama/500 nokta/50 bin piksel özelliklerine sahipken, OKT III (Stratus OKT)’de ise 512 A tarama/1024 nokta/525 bin piksel özelliğine sahiptir. Görüntüleme hızı olarak da benzer şekilde OKT III, OKT I ve II’ye göre 4 kat daha hızlıdır. Çözünürlük kalitesi

açısından karşılaştırılacak olursa; OKT III yaklaşık olarak 7-8 mikron aksiyel çözünürlük miktarına sahipken bu değerler OKT I ve II'de 10 mikrondur. Yine OKT I ve II ye oranla OKT III yazılımı sayesinde seri analiz ve karşılaştırma yapılabilmektedir. Stratus OKT ise klinik olarak yaygın kullanımda olan ve TD-OKT denilince daha çok akla gelen ileri formudur. Göz hareketlerinden ve ortam saydamlığından etkilenilmesi, hasta uyumluluğu, operatör tecrübesi ve pupil dilatasyonu gerektirebilmesi, artefaktların (göz hareketlerine bağlı) sık olması gibi bazı olumsuz özellikleri mevcuttur (82).

Fourier-Domain (Spektral OKT, SD-OKT): Klinisyenleringüncel kullanımında olan ve TD-OKT'ye göre hızlı ve daha yüksek çözünürlüklü OKT sistemidir. Spektrofotometre aracılığı ile referans yoldan dönen ışıklar ve dokudan gelen ışıklar birleştirilmektedir. Elde edilen her bir A tarama giriş sinyali fourier transformasyon aracılığı ile çözülmekte ve verilerin hızla işlenmesini sağlamaktadır. TD-OKT'ye göre 10 kat daha duyarlıdır. Tarama yapılan dokulara penetrasyonu ve hızı TD-OKT'ye göre daha iyidir. TD-OKT'de ardışık olarak ölçülen optik ekolar SD-OKT'de eş zamanlı ölçülmektedir. Görüntü TD-OKT'ye göre 50–100 kat daha hızlıdır. TD-OKT'ye göre aksiyel ve transvers taramalardaki çözünürlük ve piksel değerleri çok yükselmiştir. Görüntü oluşturma hızı ise saniyede 18000–40000 A taramaya kadar çıkarılmıştır. Bu cihazlarla üç boyutlu hacim analizi mümkün hale gelmiştir. Göz hareketlerinden daha az etkilenirlerken gerçek zamanlı görüntüleme yapılabilmektedir. (77,79, 83,84) (Şekil 2.2).

SD-OKT'ler ölçüm esnasında baş ve çene pozisyonlarından etkilenebilmektedir. Ayrıca SD-OKT'de kullanılan sabit odaklanma retinanın tamamı boyunca yüksek transvers çözünürlükte görüntüler oluşturmak için gereken dinamik odaklanmayı zorlaştırmaktadır (77) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT)

Çok yüksek çözünürlüklü OKT sistemleri: Işık kaynağı olarak geniş bant laserin kullanıldığı OKT sistemidir. Drexler ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Kullanılan bu yüksek ışık kaynağı sayesinde çok yüksek görüntü çözünürlüğü değerlerine ulaşılmıştır. Hayvanlarda yapılan ölçümlerde çözünürlük değerleri olarak 1 mikrona kadar inilmişken insan için değerler 3–3,5 mikron seviyesindedir. Bu çok yüksek çözünürlük değerleri sayesinde retina içi tabakalar, fotoreseptörler, RPE ve koroid çok daha ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. Fakat kullanılan yüksek laser ışık kaynağının maliyeti ve ebat olarak büyüklüğü nedeniyle şu an için sadece laboratuvar koşullarında araştırma amaçlı kullanılmaktadır (85, 86).

OKT Oftalmoskop (OKT/SLO): Bu sistemde, yüksek çözünürlüklü OKT görüntüleri ile yüzey tarayıcı özelliği olan SLO birleştirilmiştir. Işık kaynağı olarak bant genişliği 20 nm olan diod laser kullanılmaktadır. İki cihazın birleştirilmesi ile elde edilen ikili görüntü sayesinde ölçüm tekrarlanabilirliği sağlanmakta ve tarama yapılan bölge hakkında daha iyi anatomik tanımlama yapılabilmektedir. Kombine edilen iki cihazında

görüntülerinin eşzamanlı, piksel uyumluluğu içerisinde ve eş zamanlı olarak oluşturulabilmesi de çok büyük bir artıdır. Bu kombine cihaz sayesinde OKT ile iç detayları taranan dokunun SLO ilede yüzey detayları değerlendirilmektedir (79).

Spectralis (HRA/OCT): Spektral OKT ile FFA tek bir cihazda birleştirilmiştir. Sistemde eş zamanlı olarak kesit tarama ve referans tarama imkanı sunan dual laser tarayıcı sistem mevcuttur. Kesitsel tarama ile elde edilen görüntüden belirlenen referans noktalarından; FFA, ICG, infrared görüntü, fundus otofloresans veya red-free görüntüler oluşturulabilmektedir. Saniyede 40000 A-tarama yapan SD-OKT sisteme entegredir. Transvers kesitlerde çözünürlük düzeyi 14 mikron ike aksiyel kesitlerde bu değer 7 mikronudur. Referans tarama ile elde edilen beş farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır (61).

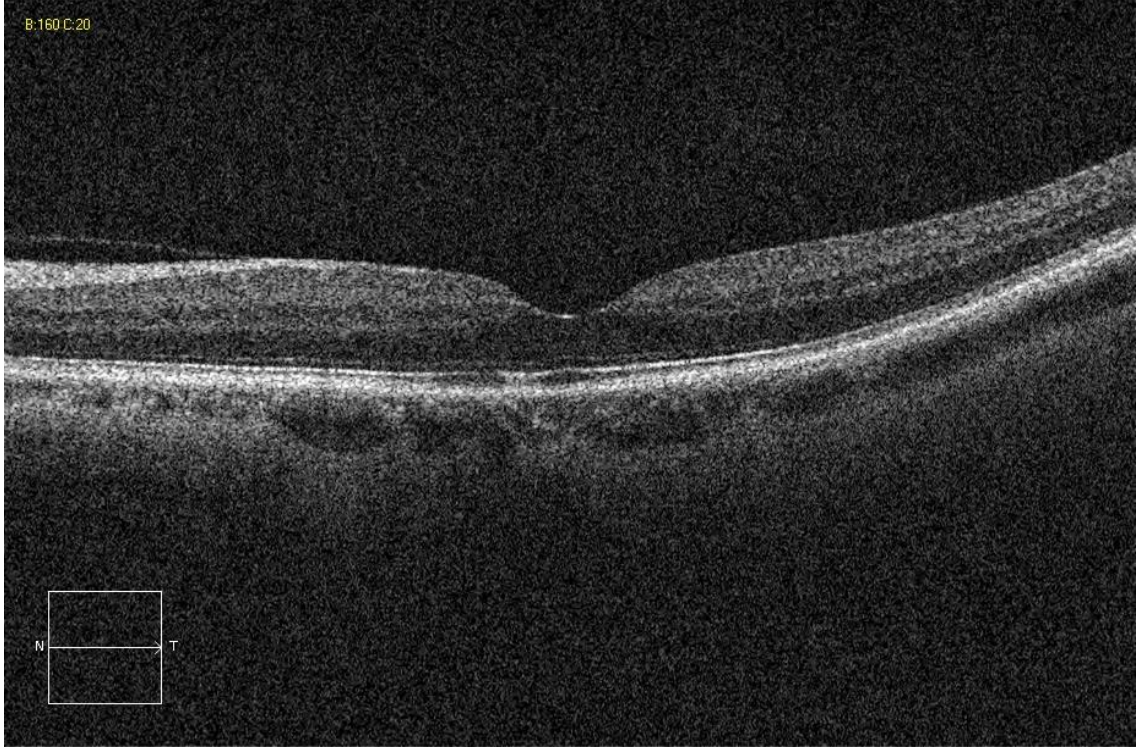
2.9. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Optik Koherens Tomografi

Retina katmanları ve altındaki dokular OKT’de kendi yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak değişik renk skalası ortaya çıkarmaktadırlar. Aksonal uzantıların çok yüksek oranda bulunduğu retina sinir lifi tabakası gri skalada beyazla temsil edilirken renkli skalada ise kırmızı renkte temsil edilmektedir. Benzer şekilde RPE tabakası ise yüksek melanin içeriği nedeniyle aşırı yansımaya sebep olarak beyaz renkle temsil edilmektedir. Bu iki tabaka arasında yer alan dokular ise yansıtıcılıklarında ki azalma oranında yeşil ve gri-siyah renkle temsil edilmektedir.

Koryokapillaris ise doku yansıtıcılığının RPE’ye göre düşük olmasından ve lazer ışığının kendisinden önce geçtiği, üzerinde yer alan dokuların yüksek yansıtıcılığından dolayı daha düşük bir yansıtıcılıkla beraber gri-siyah tonlarında izlenmektedir. Koryokapillaris içindeki damar yapıları siyah ve halkasal yapıda izlenirken damarlar dışındaki koryokapillaris dokusu gri renkte izlenebilir. Bununla beraber çok yüksek çözünürlüklü SD-OKT’ler ise görüntü kalitelerinden dolayı koroido-skleral birleşme bölgesini izleme imkanı sunabilmektedir.

Cirrus HD-OKT ile makula taramaları; daha düşük çözünürlüğü olan 200x200 ve çözünürlüğü daha yüksek olan 512x128 olmak üzere iki şekilde ve yazılımındaki otomatik fovea bulucu fonksiyonu ile fovea ve makulayı içine alacak şekilde yapılmaktadır. Bu tanımlamada çarpı işaretinden önce kullanılan sayı makula

bölgesinden elde edilen transvers kesit sayısını verirken, çarpı işaretinden sonra kullanılan sayı ise aksiyel kesit sayısını vermektedir. Bu ölçümler esnasında alet makula santralinden geçen çok yüksek çözünürlüklü bir kesit de almaktadır (Şekil 2.10).



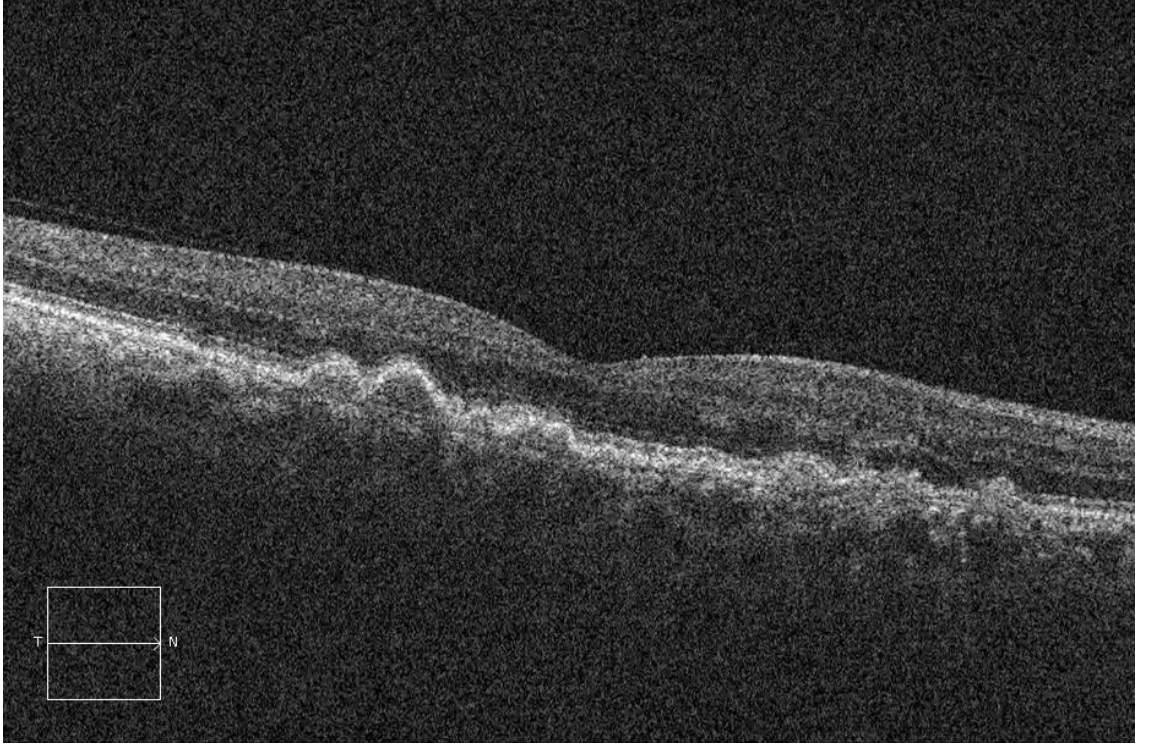
Şekli 2.10. SD-OKT ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü makuler kesit görüntüsü

OKT'lerin sahip oldukları bu üst düzey görüntüleme sistemleri ve histolojik kesitlere yakın özelliklerdeki kesitler sayesinde; Kuru Tip YBMD bulguları olan druzenler, RPE atrofisi, hiperpigmentasyon ve CA gibi bir çok klinik oluşum rahatlıkla tespit edilmektedir.

Druzen OKT'de RPE de bölgesel kalınlaşmalar, düzensizlikler ve RPE altında küçük yükseltiiler şeklinde tespit edilirler. Bu küçük yükseltiiler içeriklerine göre değişen reflektivite olmakla birlikte genelde RPE reflektivitesine yakın bir reflektivitede izlenmektedir (Şekil 2.11).

OKT'de RPE atrofisi; RPE ile uyumlu hiperreflektif bantta incelleme ve yer yer tamamen kayıp şeklinde izlenebilirken, hiperpigmentasyon ise bantın hiperreflektivitesinde artış olarak tespit edilebilmektedir.

Kuru Tip YBMD'nun son evresi olan CA için ise OKT'de tüm retina katlarında incelme ve atrofi, fotoreseptör ve RPE epitelinde keskin sınırlı bir başlangıç gösteren total kayıp. Yine bununla uyumlu olarak gölgelenme etkisinin ortadan kalkmasından dolayı koryokapillarisde artmış bir reflektivite ve atrofiden bahsedilebilir.



Şekil 2.11. SD-OKT ile elde edilmiş Kuru Tip YBMD tanılı bir makuler kesit görüntüsü

Mevcut SD-OKT sistemleri makula taramalarının sonucunda otomatik yazılımları sayesinde foveal retinal kalınlık, makuler ortalama retinal kalınlık, ETDRS gridine göre ortalama retinal kalınlık ve makuler volüm gibi sayısal değerleri verebilmekte ve daha önceki ölçümlerle güncel ölçümü mukayese edebilmektedirler. Yazılım bu ölçümleri İnternal Limitan Membran ve RPE'ni tespit ederek yapmaktadır. Fakat güncel SD-OKT sistemleri henüz RPE altında yer alan koryokapillaris ile ilgili ölçümleri otomatik olarak gerçekleştirememektedir. Koryokapillaris ile ilgili ölçümler el ile yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayı alındı. Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Kuru Tip YBMD tanısı ile takip edilen 59 hastanın 59 gözünün ve 59 sağlıklı gönüllünün 59 gözünün Temmuz-2010 ile Mart-2013 tarihleri arasındaki dosya bilgileri ve OKT ölçümleri incelendi.

Tanı sırasında detaylı tıbbi hikayesi alınmış, hipertansiyon ve diabetes mellitus açısından sistemik sorgulaması yapılmış, refraksiyon ölçümleri alınmış, görme keskinlikleri ölçülmüş, biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapılmış, OKT ölçümleri yapılmış normal bireyler ve hastalar çalışmaya dahil edildi.

Refraksiyon değeri olarak çalışmaya dahil edilme kriteri; sferik değer için ± 5 D, silindirik değer için ise ± 3 D olarak kabul edildi. Oluşabilecek istatistiksel benzerliklerin çalışmanın sonucunu olumsuz etkilememesi adına her normal sağlık olgunun ve hastanın tek gözü çalışmaya dahil edildi.

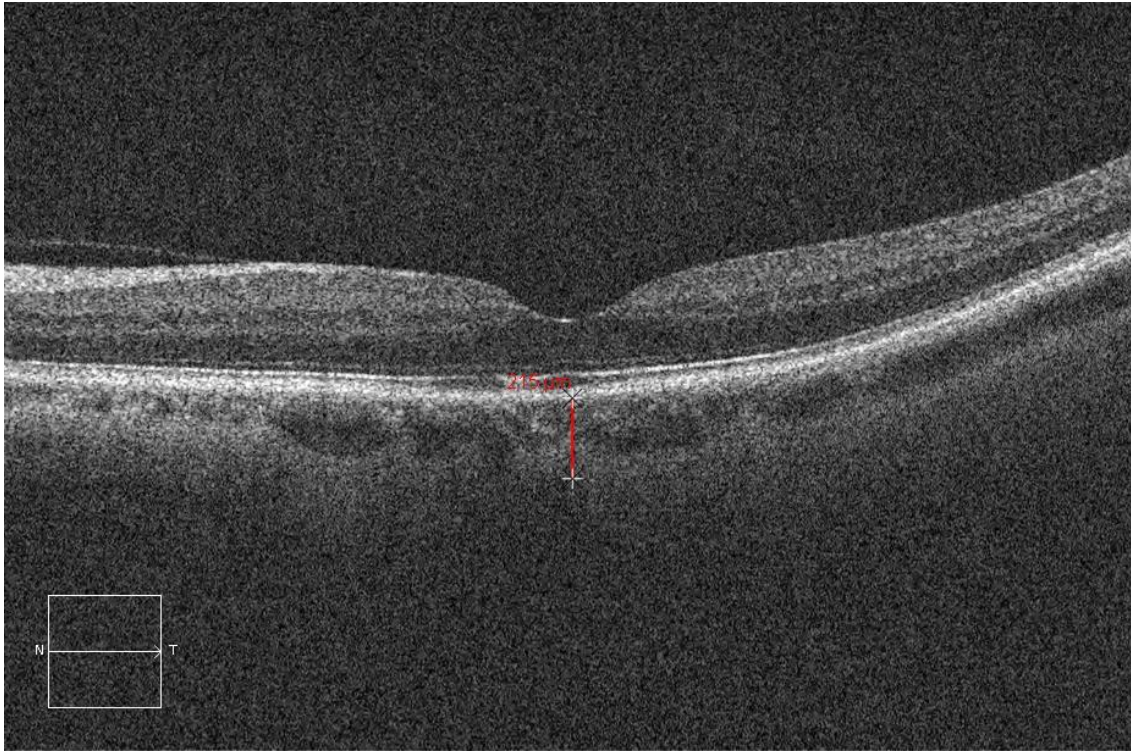
Kuru Tip YBMD dışında herhangi bir ön veya arka segment hastalığı olan, herhangi bir retinal yada optik sinir patolojisi olan, retinal vasküler hastalığı olan, daha önceden lazer tedavisi veya retina cerrahisi geçiren, oküler travma öyküsü bulunan, sistemik olarak hipertansiyon, hiperlipidemi veya diyabetes mellitus öyküsü olan hastalar, arka segment parametrelerini etkileyecek sistemik ya da topikal ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Normal sağlıklı grupta ise herhangi bir ön veya arka segment hastalığı yada öyküsü olan hastalar, oküler travma öyküsü bulunanlar, retinal yada koroidal kalınlığı etkileyebilecek oküler cerrahi geçiren lazer tedavisi alan olgular, malignitesi bulunan hastalar, sistemik olarak hipertansiyon, hiperlipidemi veya diyabetes mellitus öyküsü olan hastalar, arka segment parametrelerini etkileyecek sistemik ya da topikal ilaç alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

OKT değerlendirmesi Cirrius SD-OCT (Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Model 400, Dublin, USA, Software 5) ile pupil büyütülmesine gerek duyulmaksızın gerçekleştirilmiş ve hastaların 512x128 maküler taramaları yapılmıştı. Yapılan bu ölçümlerden 10 üzerinden değerlendirilen sinyal kalitesi 5 ve altında olanlar çalışmaya

dahil edilmedi. Hastaların fiksasyonu sağlandıktan sonra cihazın yazılımında bulunan otomatik fovea bulucusu sayesinde fovea tespitini yaptığı ve 512 adet transvers kesitin elde edildiği bu tarama modelinde, cihazın otomatik aldığı ve fovea merkezinden geçen yüksek çözünürlüklü maküler kesit bu çalışmada kullanılacak ölçümler için alındı.

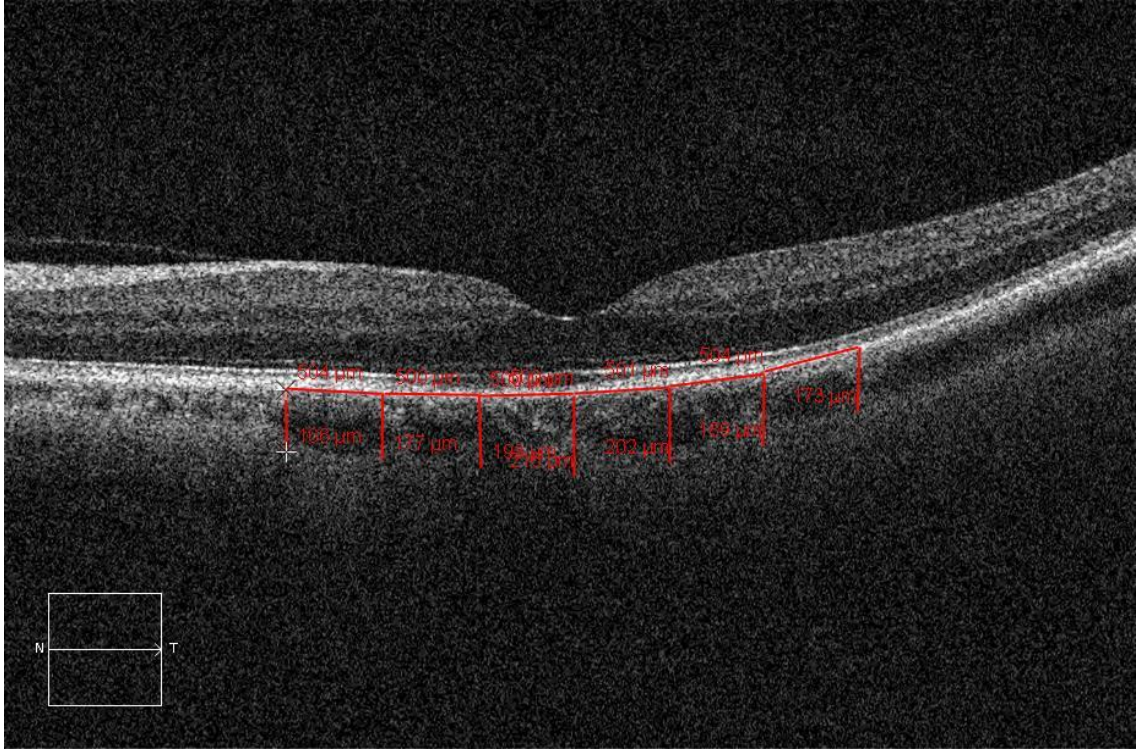
Bu yüksek çözünürlüklü maküler kesitten elde edilen görüntü büyütülerek birincisi fovea merkezinin altında olacak şekilde ilk ölçüm yapıldı. Bu lm için RPE hiperreflektif bandının bitiş noktası başlangıç, koroido-skleral birleşme noktasıda oluşan sınır ise bitiş noktası olarak kabul edildi. Cihazın sunduğu cetvel özelliği yardımı ile bu iki nokta arasında ki mesafe vertikal olarak kullanıcı tarafından, mikron cinsinden ölçüldü. Yapılan bu ilk lm SF kısaltması ile kaydedildi.



şekil 3.1. SF, subfoveal koroidal kalınlık lm yapılışı

Daha sonra oluşturulan bu ilk ölçüm noktası sabit kalacak şekilde RPE hiperreflektif bandı üzerinde yine cihazın cetvel fonksiyonu kullanılarak temporal ve nasal yönlerde 500'er mikron aralıklar ile 3 adet temporalde ve 3 adet nazalde olmak üzere 6 adet daha ölçüm noktası belirlenmiş oldu. Belirlenen bu noktalara nasalde santralden periferde doğru sırası ile N1, N2 ve N3 kısaltmaları ile isimlendirildi. Aynı

şekilde temporalde de tespit edilen noktalara santralden periferie doğru sırası ile T1,T2 ve T3 kısaltmaları verildi. Belirlenen bu 6 ek ölçüm noktasının herbirinden ilk ölçümde yapıldığı şekilde RPE hiperreflektif bandının bitiş noktası başlangıç, koroido-skleral birleşme noktasıda oluşan sınır ise bitiş noktası kabul edilerek vertikal ölçümler tekrarlandı ve mikron cinsinden kaydedildi.



Şekil 3.2. SF sonrası belirlenen diğer 6 noktadan koroidal kalınlık ölçümlerinin yapılışı

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 19.0 Windows paket programı kullanıldı. Belirlenen gruplar arasında yaş, cinsiyet ve yapılan kalınlık ölçümlerinden elde edilen değişkenlerin normallik testi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Bahsi geçen değişkenlerin dağılımlarının normal olması üzerine gruplar arasındaki ölçümleri değerlendirmek için T-testi kullanıldı. Kullanılan T-test için $P < 0.05$ anlamlı olduğu kabul edildi.

4.BULGULAR

Temmuz 2010 ve Mart 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde muayene edilmiş 59 Kuru Tip YBMD hastasının 59 gözü ve 59 sağlıklı gönüllünün 59 gözü olmak üzere toplam 118 hasta ve sağlıklı gönüllünün 118 gözü çalışmaya dahil edildi.

Kuru Tip YBMD hastalarının %50.8'i erkek, %49.2'si ise kadınlardan oluşmakta iken, normal sağlıklı gurubu oluşturan gönüllülerin ise %50.8'i erkek ve %49.2'si kadınlardan oluşmaktaydı. Uygulanan Kolmogorov-Smirnov testi ile gruplar arasında ki cinsiyet dağılımının normal olduğu gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edildi (Şekil 4.1).

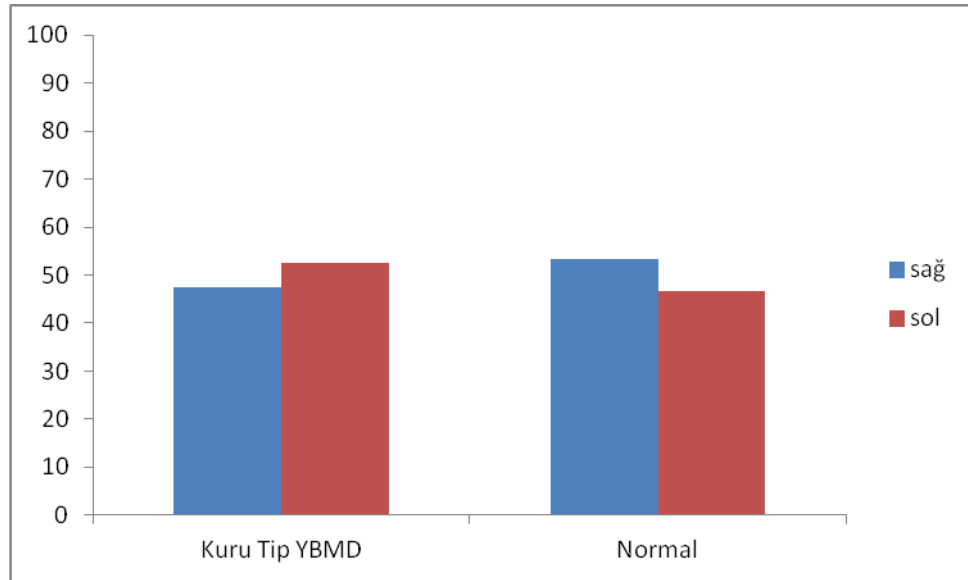
Tablo 4.1. Çalışma kapsamında yer alan katılımcıların dağılımı

		Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kadın	
Kuru Tip YBMD	N	30	29	59
	%	25.4	24.6	50
Normal	N	30	29	59
	%	25.4	24.6	50
Toplam	N	60	58	118
	%	50.8	49.2	100

Kuru Tip YBMD hastalarının %59.3'ünün sağ gözü ve %40.7'sinin ise sol gözü çalışmaya dahil edilirken, normal grupta ki sağlıklı gönüllülerin %47.5'inin sağ,%52.5'inin ise sol gözü çalışmaya dahil edildi (Şekil 4.2).

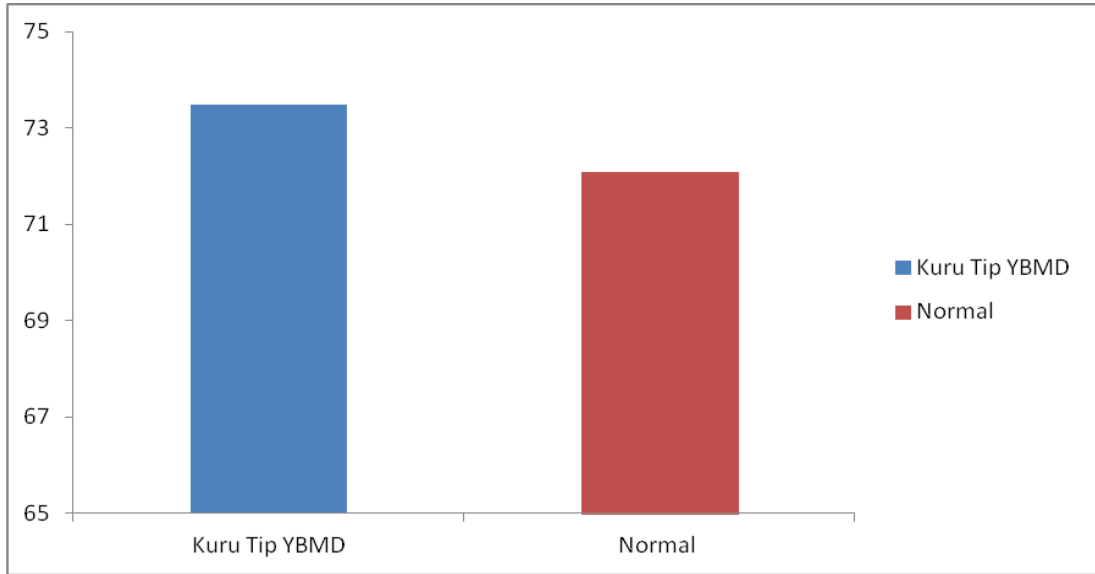
Tablo 4.2. Çalışmada kapsamında yer alan gözlerin dağılımı

		Gözlerin Dağılımı		Toplam
		Sağ	Sol	
Kuru Tip YBMD	N	28	31	59
	%	23.7	26.3	50
Normal	N	35	24	59
	%	29.6	20.4	50
Toplam	N	63	55	118
	%	53.3	46.7	100

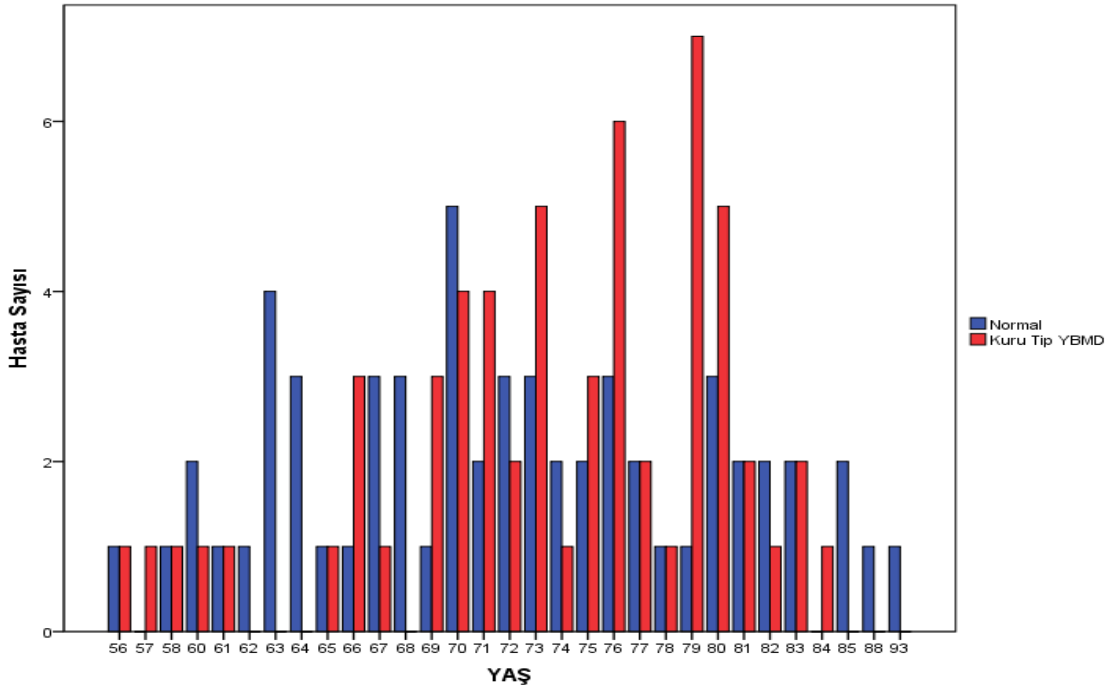


Şekil 4.1. Çalışma kapsamındaki hastaların dağılımları

Kuru Tip YBMD hastalarının ortalama yaşı 73.49 ± 6.65 iken, sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşı ise 72.08 ± 8.05 idi. Her iki grupta ki yaş dağılımı normal olarak izlenirken, T-test ile yapılan incelemede bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p:0.30$, $p>0.05$).

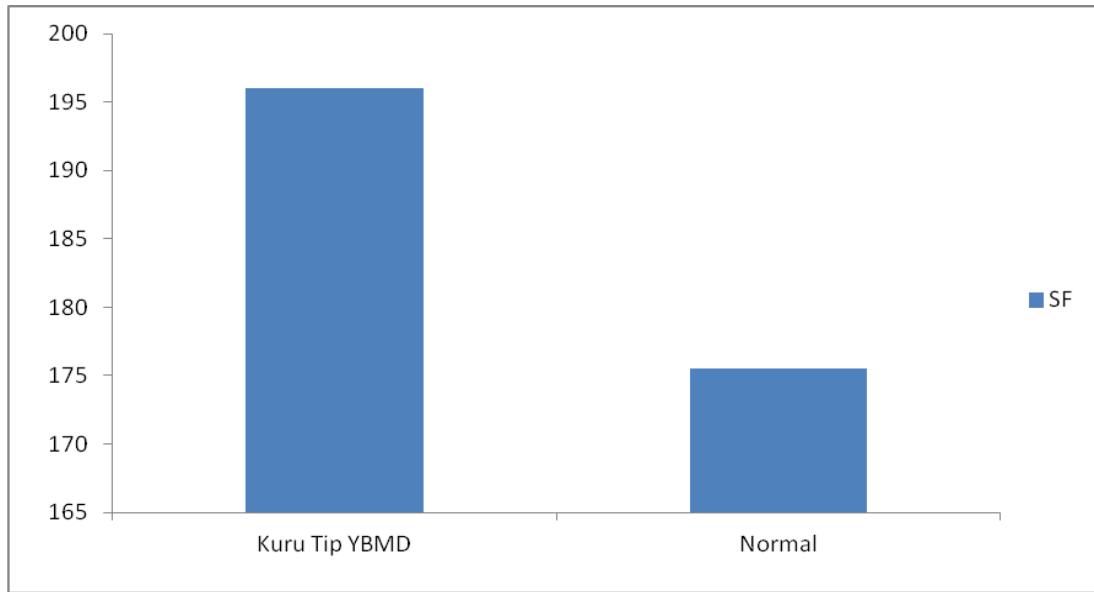


Şekil 4.2. Çalışma kapsamında yer alan grupların yaş ortalamaları



Şekil 4.3. Grupların yaş dağılımı

Normal gönüllülerin oluşturduğu grupta da Kuru Tip YBMD olan hastaların oluşturduğu grupta da yapılan toplam 7 ölçüm içerisinde en yüksek ortalamaya sahip ölçümlerin subfoveal alınan ve SF kısaltması ile kaydedilen ilk ölçümler olduğu tespit edildi. Normal gönüllüler için SF koroidal kalınlık ortalaması 196.00 ± 24.76 μ molarak tespit edilirken, Kuru Tip YBMD için 175.51 ± 19.21 μ m olarak tespit edildi. Yapılan T-test ile gruplar arasında SF açısından anlamlı fark bulundu.



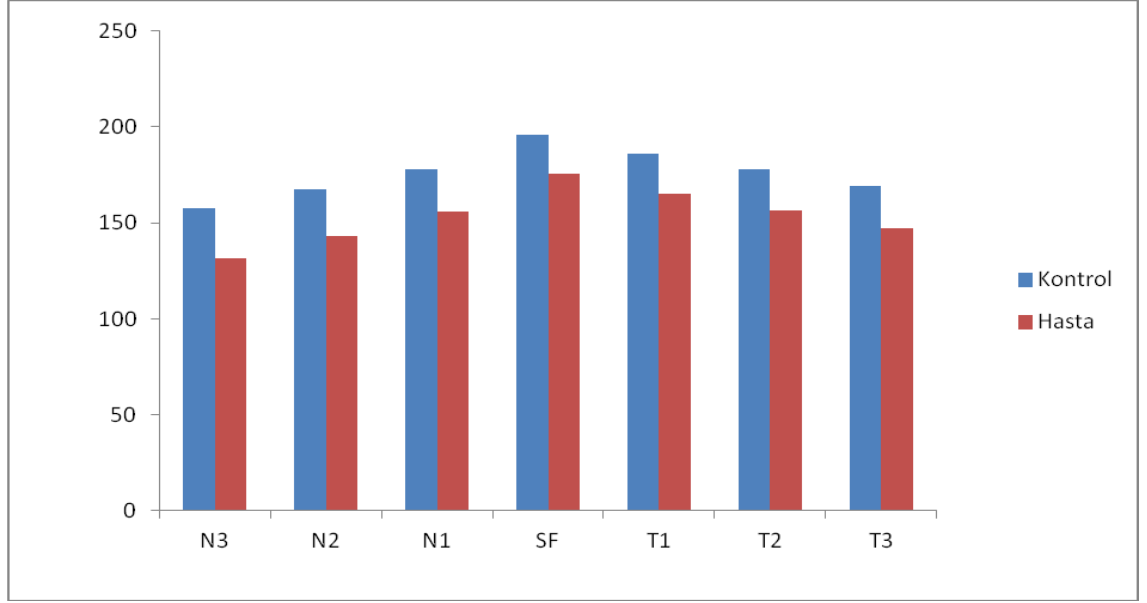
Şekil 4.4. Grupların SF ortalamaları

SF dışındaki ölçümlerin ortalamaları karşılaştırıldığında ise Kuru Tip YBMD hastalarının olduğu grupta ölçümlerin ortalamaları yüksekten düşüğe doğru T1, T2, N1, T3, N2 ve N3 şeklinde sıralanıyordu. Aynı sıralama normal grup için ise T1, N1, T2, T3, N2 ve N3 şeklindeydi.

Tablo 4.3. Grupların ortalama koroidal kalınlık değerleri

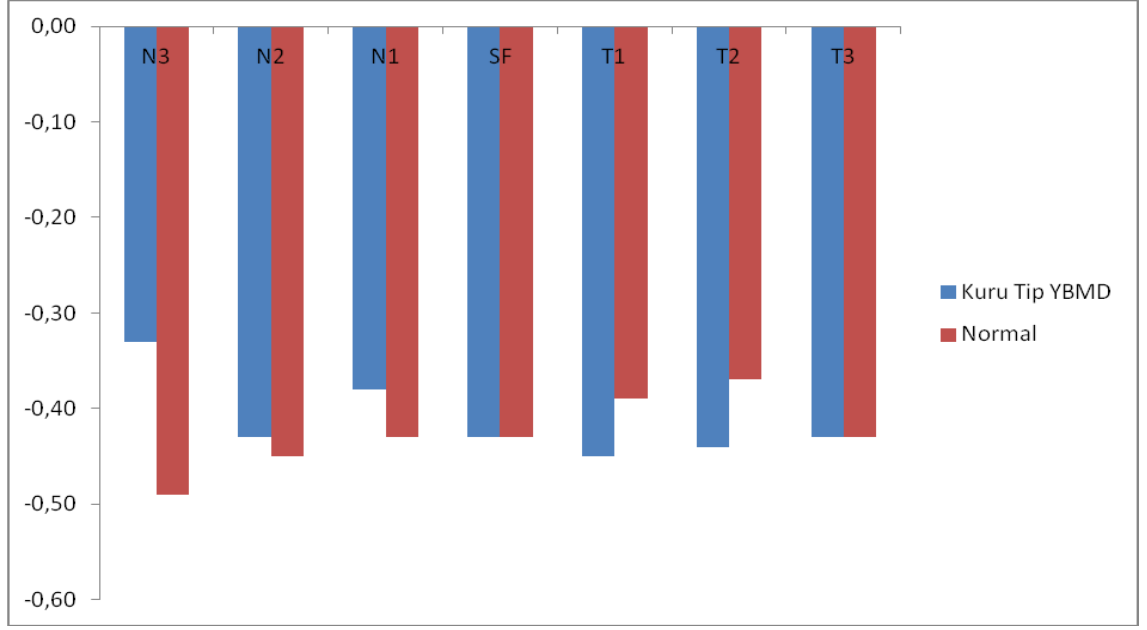
			Kuru Tip YBMD	Normal
		Ort		
ORTALAMA KOROIDAL KALINLIK	SF	Ort	175,51	196.00
		Sd	19.21	24.73
	T1	Ort	164.90	186.22
		Sd	20.72	22.63
	T2	Ort	156.59	177.68
		Sd	21.38	20.93
	T3	Ort	147.15	169.47
		Sd	21.02	19.51
	N1	Ort	156.14	177.93
		Sd	18.71	21.35
	N2	Ort	143.02	167.78
		Sd	18.48	19.68
	N3	Ort	131.29	157.92
		Sd	17.64	18.49

Ortalama koroid kalınlıkları Kuru Tip YBMD ve normal grup için karşılaştırıldığında ise, ilk ölçümler Kuru Tip YBMD, ikinci ölçümler ise normal grup için olacak şekilde grupların ortalama koroidal kalınlık değerleri; T1 için 164.90 ± 20.92 μm ve 186.22 ± 22.63 μm , T2 için 156.59 ± 21.38 μm ve 177.68 ± 20.93 μm , T3 için 147.15 ± 21.02 μm ve 169.47 ± 19.51 μm , N1 için 156.14 ± 18.71 μm ve 177.93 ± 21.35 μm , N2 için 143.02 ± 18.46 μm ve 167.78 ± 19.68 μm . N3 için ise 131.29 ± 17.64 μm ve 157.92 ± 18.49 μm olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel çalışma ile SF ile benzer şekilde T1, T2, T3, N1, N2, N3 için Kuru Tip YBMD olan grup ve normal grup arasında istatistiksel fark tespit edildi.



Şekil 4.5. Grupların ortalama koroidal kalınlıklarının karşılaştırılması

Kuru tip YBMD olan grup ve normal sağlıklı grup ile yaş arasında korelasyon olup olmadığı incelendiğinde ise; her iki grup için de ortalama koroidal kalınlık ve yaş arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Normal grup için, ortalama koroidal kalınlık ve yaş arasındaki korelasyon değerleri ölçüm yapılan 7 ayrı nokta için; N3: -0.49, N2: -0.45, N1: -0.43, SF: -0.43, T1:-0.39, T2:-0.37, T3:-0.43 olarak tespit edildi. Normal grup için tespit edilen koroidal kalınlık ve yaş için ortalama korelasyon değeri -0.46 idi. Belirlenen bu 7 nokta için Kuru Tip YBMD olan hastaların ortalama koroidal kalınlıkları ve yaş arasında ki korelasyon değerleri ise; N3:-0.33, N2: -0.43, N1: -0.38, SF: -0.43, T1:-0.45, T2:-0.44, T3:-0.43 şeklindeydi. Kuru Tip YBMD için tespit edilen koroidal kalınlık ve yaş için ortalama korelasyon değeri ise -0.41 idi.



Şekil 4.6. Grupların ortalama koroidal kalınlık değerlerinin yaş ile korelasyonu

Çalışmaya dahil edilen iki gruptaki kadın ve erkeklerin koroidal kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, Kuru Tip YBMD olan gruptaki ortalama koroidal kalınlık değerleri ilk değer erkek, ikinci değer kadın cinsiyet için olacak şekilde ölçüm yapılan 7 nokta için sırasıyla N3 için: $153.17 \pm 16.58 \mu\text{m}$ ve $162.50 \pm 19.35 \mu\text{m}$, N2 için: $164.10 \pm 19.31 \mu\text{m}$ ve $171.33 \pm 19.69 \mu\text{m}$, N1 için: $174.24 \pm 20.76 \mu\text{m}$ ve $181,50 \pm 21,65 \mu\text{m}$, SF için: $192,07 \pm 23,83 \mu\text{m}$ ve $199,80 \pm 25,39 \mu\text{m}$, T1 için $182.93 \pm 22.54 \mu\text{m}$ ve $189.40 \pm 22.63 \mu\text{m}$, T2 için: $175.03 \pm 21.46 \mu\text{m}$ ve $180.23 \pm 20.43 \mu\text{m}$ iken T3 için $166.55 \pm 18.80 \mu\text{m}$ ve $172.30 \pm 20.08 \mu\text{m}$ idi. Yapılan istatistiksel çalışma ile Kuru Tip YBMD olan grup için kadın ve erkek cinsiyet arasında ortalama koroidal kalınlık açısından anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. Normal gruptaki gönüllülerin ortalama koroidal kalınlık değerleri aynı şekilde ilk değer erkek ikinci değer kadın cinsiyet için olacak şekilde ölçüm yapılan 7 nokta için sırası ile: N3 için $132.59 \pm 19.49 \mu\text{m}$ ve $130.03 \pm 15.88 \mu\text{m}$, N2 için $145.00 \pm 20.10 \mu\text{m}$ ve $141.10 \pm 16.89 \mu\text{m}$, N1 için $156.17 \pm 20.84 \mu\text{m}$ ve $156.10 \pm 16.748 \mu\text{m}$, SF için $174.03 \pm 19.40 \mu\text{m}$ ve $176.93 \pm 19.24 \mu\text{m}$, T1 için $163.55 \pm 21.21 \mu\text{m}$ ve $166.20 \pm 20.51 \mu\text{m}$, T2 için $156.14 \pm 22.09 \mu\text{m}$ ve $157.03 \pm 21.04 \mu\text{m}$ iken T3 içinse $146.55 \pm 22.30 \mu\text{m}$ ve $147.73 \pm 20.07 \mu\text{m}$ şeklindeydi. Benzer şekilde yapılan istatistiksel çalışma da normal grup için kadın ve erkek cinsiyet açısından ortalama koroidal kalınlık değeri açısından fark olmadığını gösterdi.

Tablo 4.4. Grupların kendi içlerinde, cinsiyetlere göre koroidal kalınlık tablosu

		CİNSİYET	Sayı	Ortalama	Std. Sapma
Normal	YAŞ	E	29	73,93	8,396
		K	30	70,30	7,405
	N3	E	29	153,17	16,585
		K	30	162,50	19,351
	N2	E	29	164,10	19,318
		K	30	171,33	19,693
	N1	E	29	174,24	20,760
		K	30	181,50	21,652
	SF	E	29	192,07	23,839
		K	30	199,80	25,395
	T1	E	29	182,93	22,547
		K	30	189,40	22,631
	T2	E	29	175,03	21,465
		K	30	180,23	20,434
T3	E	29	166,55	18,805	
	K	30	172,30	20,083	
Kuru Tip YBMD	YAŞ	E	29	72,59	6,609
		K	30	74,37	6,693
	N3	E	29	132,59	19,498
		K	30	130,03	15,886
	N2	E	29	145,00	20,109
		K	30	141,10	16,892
	N1	E	29	156,17	20,846
		K	30	156,10	16,748
	SF	E	29	174,03	19,403
		K	30	176,93	19,248
	T1	E	29	163,55	21,219
		K	30	166,20	20,518
	T2	E	29	156,14	22,090
		K	30	157,03	21,048
T3	E	29	146,55	22,306	
	K	30	147,73	20,074	

5.TARTIŞMA

Önemli bir sağlık problemi olarak sıklığı gittikçe artmakta olan YBMD'da koroid tabakasının rolü olduğu kesin olmakla birlikte primer neden mi, yoksa sekonder bir sonuç mu olduğu hala tartışma konusudur. OKT gibi gittikçe gelişen görüntüleme sistemleri sayesinde retina sinir lifi tabakası kalınlığı, CDO gibi optik sinir başı parametreleri veya makuler retinal kalınlık gibi bir çok veri standardize edilmiş ve normatif datalar elde edilmiş olsa da koryokapillaris tabakası için aynı şeyleri söylemememiz güncel bilgilerimizle mümkün değildir. Koryokapillaris tabakasının kalınlığını otomatik olarak verecek bir OKT yazılımı henüz mevcut değildir. Fakat koryokapillaris tabakasının YBMD patogenizinde önemli bir rolü olduğu aşikardır. Bu nedenle çalışmamızda YBMD için önemli tabakalardan biri olan koroid tabakasının OKT ile değerlendirmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda 59 Kuru Tip YBMD olan hastanın 59 gözü ve 59 normal sağlıklı gönüllünün 59 gözü olmak üzere toplam 118 göz değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki cinsiyet ve yaş verileri normal bir dağılım göstermekteyken istatistiksel açıdan da gruplar arasında herhangi bir farklılık yoktu. Kuru Tip YBMD prevalansının kadın ve erkek için eşit olduğu daha önce Rotterdam ve Copenhagen çalışmalarında gösterilmiş ve yaptığımız çalışma ile uyumlu bulunmuştur (4,12).

Bu noktada çalışmamıza dahil edilen her iki grubun da yaş açısından normal bir dağılıma sahip olması ve yaş ortalamaları açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark olmaması üzerinde durulması gereken bir noktadır. Bilindiği üzere YBMD bir ileri yaş hastalığıdır ve YBMD gibi daha çok ileri yaşlı hastaların yer aldığı bir grup hastalık için yapılan böyle bir çalışmada elde edilen bu istatistiksel veriler çalışmanın güvenilirliği açısından önemlidir.

Normal sağlıklı gönüllü popülasyon için ve Kuru Tip YBMD tanısı ile çalışmaya dahil edilen her hastanın sadece bir gözü için ölçümler yapılmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Bu işlem çalışma için yapılan koroid kalınlığı ölçümünün YBMD dışında başka sebeplerden ötürü kişiden kişiye farklılık gösterebileceği ve tek hastadan alınan iki ölçümün çalışmanın istatistiksel sonucunu olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurularak planlanmıştır.

Fujiwara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek miyopisi >6 D olan hastalarda koroid kalınlığının normal popülasyona göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (87). Dolayısıyla sferik değerlerde ki değişimlerin retinal kalınlığı etkilediği gibi koroidal kalınlık değerlerini de etkileyeceği düşünülerek çalışmaya sferik değerler için ± 5 D ve silindirik değerler için de ± 3 D sınırları konmuş ve bu değerler dışındaki sferik ve silindirik değerler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu şekilde refraksiyon kusurları kaynaklı koroidal kalınlık değişikliklerinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

Diabetik retinopati patogeneğinde koroidal damarların rolü olduğu bilinmektedir. mikroanevrizmalar, eksudasyon ve sızıntılar koroid kalınlığında değişikliklere neden olabilir. Esmaeelpour ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mikroanevrizmaları olan, eksudasyonu olan ve maküler ödemi olan diyabetik retinopati grubun ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerlerinin normal grubun subfoveal ortalama koroidal kalınlık değerlerinden daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle çalışmamıza diyabetik retinopati olan hastalar dahil edilmemiştir (88).

Benzer şekilde koroid kalınlığını etkileyebilecek tüm retina ve göz hastalıkları ile birlikte, katarakt operasyonu dışında ki göz cerrahileri, lazer tedavisi, retinal kalınlığı etkileyebilecek topikal ilaç kullanımı ve oküler travma hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakılarak koroidal kalınlık üzerine YBMD dışında etki edebilecek diğer sebepler ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Koryokapillaris tabakasında yer alan ağısı damar yapısı fovea altında 4-5 kat iken periferde doğru ilerledikçe 1-2 tabakaya kadar incelendiği dolayısıyla koryokapillaris tabakasının en kalın olduğu bölgenin subfoveal bölge olduğu bilinmektedir (6). Yaptığımız çalışmada da bu anatomik bulgularla uyumlu olarak koroidal kalınlık ölçümü yaptığımız 7 ayrı bölge içinde en yüksek ortalama kalınlığa sahip bölge her iki grup için de subfoveal bölge olarak tespit edildi. Kuru Tip YBMD olan hastalarda subfoveal bölgede ki ortalama koroidal kalınlık 175.51 ± 19.21 μm , normal grupta ki ortalama subfoveal koroidal kalınlık ise 196.00 ± 24.76 μm idi. Fujiwara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal sağlıklı gönüllülerde subfoveal koroidal kalınlık ortalamasını 265.5 ± 82.4 μm olarak tespit etmişlerdir (89). Benzer şekilde ülkemizde Turgut ve arkadaşlarının yaş ortalamaları 32.4 olan 50 hastanın subfoveal ortalama koroidal kalınlık değerleri 287 ± 66 μm olarak tespit edilmişti (90). Bu çalışmalar ile yaptığımız çalışmalar arasındaki farkın sebebi grupların yaş ortalaması olabilir.

Fujiwara ve ark yaptıkları aynı çalışmada her dekad için koroidal kalınlığın yaklaşık olarak 20 µm incelendiğini göstermişlerdir. Dolayısıyla yaş ortalmalarından dolayı bahsi geçen iki çalışma için tespit edilen ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerleri çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalmaları nedeniyle yaptığımız çalışmaya oranla daha yüksek tespit edilmiş olabilir.

Her iki grup için tespit edilen subfoveal ortalama koroidal kalınlıklar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında ise: normal sağlıklı grup ve Kuru Tip YBMD hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p:0.001$ $p<0.05$). Spaide ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Kuru Tip YBMD olan hastaların subfoveal ortalama koroidal kalınlığının yaptığımız çalışmada olduğu gibi daha ince olduğunu göstermişlerdir (91). Spaide ve arkadaşları koroidde ki bu incelmeyi koroidal sirkülasyondaki azalmanın Kuru Tip YBMD patogenezinde rolünün olabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Sahip olduğumuz anatomi bilgileri dahilinde temporal bölgedeki koroidal kalınlığın nasal bölgeye göre daha yüksek olduğunu biliyoruz. Yaptığımız çalışmada da bununla uyumlu olarak fovea altından yapılan ölçüm dışındaki diğer 6 noktadan yapılan ortalama koroidal kalınlık ölçümleri birbirleri ile karşılaştırıldığında: normal sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grupta subfoveal ölçümden sonra en yüksek ortalama koroidal kalınlığa sahip noktanın foveanın 500 µm temporalindeki nokta olan T1 noktası olduğu tespit edildi. T1 dışında yapılan ölçümlerin yüksekten düşüğe doğru N1, T2, T3, N2 ve N3 şeklinde sıralandığı tespit edildi. Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilki subfoveal diğer 4'ü ise fovea nasali ve temporal olmak üzere belirledikleri 5 ayrı noktadan ortalama koroidal kalınlık ölçümleri yapmışlardır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada yaptığımız çalışma ile uyumlu olarak ölçüm yapılan noktalar arasında en yüksek değere sahip olarak subfoveal bölgede ki koroidal kalınlık değerlerini bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada subfoveal bölge dışındaki noktalardan, en yüksek değere foveanın 500 µm temporalindeki noktanın ve takip eden sıra ile fovea 500 µm nasali fovea 1500 µm temporal ve sonuncu olarak ta fovea 500 µm nasalinde ki noktaların ortalama kalınlık değerlerinin azalarak sıralandığını tespit etmişlerdir (91). Bu sıralama yaptığımız çalışmada ki sıralama ile uyumaktadır. Nazal kısımda ki koroidin optik sinire doğru incelenmesi, temporal kısımdaki koroidin ise ora serrataya kadar devamlılığının olması bu durumu açıklayabilir.

YBMD olan gruptaki hastaların subfoveal bölge dışında ki ortalama kalınlık değerleri sıralandığında ise: yine en yüksek ikinci değer olarak T1 noktasından alınan ölçümlerin olduğu tespit edilmiştir. Kalan 5 noktanın ölçümleri ise yüksekten düşüğe doğru T2, N1, T3, N2 ve N3 şeklinde idi. Bu sıralamada normal gruptan farklı olan tek nokta 3. en yüksek değer YBMD grubunda T2 iken normal grupta N1'dir. Bu nokta dışında yine benzer şekilde YBMD olan hastalarda temporal bölge ortalama koroidal kalınlık değerlerinin nasal bölgeye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kim ve arkadaşları yukarıda bahsedilen çalışmada benzer şekilde erken dönem YBMD hastaların ortalama koroid kalınlıklarını kendi içlerinde karşılaştırdıklarında ise subfoveal değerden sonraki en yüksek değer olarak foveanın 1500 µm temporalinde ki noktayı daha sonra ise sırasıyla fovea 500 µm temporal ve fovea 500 µm nasalinde ki noktaların ortalama koroidal kalınlık değerlerinin sıralandığını tespit etmişlerdir (91).Yaptığımız çalışma ile Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma arasında ki bu uyumsuzluğun sebebi olarak yapılan ölçümlerin her iki çalışmada da manuel olarak yapılması, her iki çalışmada da kullanılan cihazın koroidal kalınlık ölçümü için standardize edilmiş bir yazılımı olmaması gösterilebilir. Fakat her iki çalışmada da ortak olan nokta hem normal popülasyonda hem de YBMD hastalığı olan grupta ki ortalama koroidal kalınlık değerleri karşılaştırıldığında temporal bölge ortalama kalınlık değerleri nasal bölge ortalama kalınlık değerlerinden fazladır.

Subfoveal bölge dışındaki 6 noktadan alınan ortalama koroidal kalınlık ölçümleri Kuru Tip YBMD olan grup ve normal sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grup için birbirleri ile karşılaştırdıklarında ise: T1 noktasında ki ortalama koroidal kalınlık Kuru Tip YBMD olan grupta 164.90 ± 20.92 µm iken normal grupta 186.22 ± 22.63 µm idi. İstatistiksel olarak T1 noktasında ki değerler her iki grup için karşılaştırıldığında ise anlamlı fark ortaya çıkıyordu (p: 0.001, p<0.05). T2 noktasında ki ortalama koroidal kalınlık Kuru Tip YBMD olan grupta 156.59 ± 21.38 µm iken normal grupta 177.68 ± 20.93 µm idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık arz ediyordu (p:0.001, p<0.05). T3 noktasında ki ortalama koroidal kalınlık Kuru Tip YBMD olan grupta 147.15 ± 21.02 µm, normal grupta ise 169.47 ± 19.51 µm idi. T3 noktasındaki ortalama koroidal kalınlık değerleri her iki grup için karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p:0.001, p<0.05). N1 noktasında ki ortalama koroidal kalınlık Kuru Tip YBMD olan grupta 156.14 ± 18.71 µm normal

grupta 177.93 ± 21.35 μm idi ve iki grubun karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$, $p<0.05$). N2 noktasında ki ortalama koroidal kalınlık Kuru Tip YBMD olan grupta 143.02 ± 18.46 μm iken normal grupta 167.78 ± 19.68 μm idi. Bu değerler her iki grup için istatistiksel olarak anlamlıydı. Son olarak N3 noktası Kuru Tip YBMD olan grup için ortalama koroidal kalınlık 131.29 ± 17.64 μm iken normal grup için 157.92 ± 18.49 μm idi ve bu nokta için de yapılan istatistiksel değerlendirmeler anlamlılık arz ediyordu ($p:0.001$, $p<0.05$).

Subfoveal bölge ile birlikte toplam 7 noktadaki ölçümlerin tamamının her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde Kuru Tip YBMD olan hastalarda daha düşük olması çalışmamızın en önemli sonuçlarından biridir. Bu durum bize YBMD patogeneziyle ilgili olarak koroidal bir atrofi yada sirkülasyonda bozulma meydana geliyorsa bunun tüm maküla bölgesinde benzer şekilde olduğunu ve tespit edilen bu koroidal incelmelerin tüm makülada hakim olduğunu göstermektedir. Fakat ölçüm yapılan tüm bu noktalardan hangisinde ki incelmelerin Kuru Tip YBMD olan hastalarda daha önemli olduğu, yada patogenezi hakkında fikir verebileceği çalışmamızda tespit edemediğimiz bir durumdur. Bu hususun araştırılması, mümkünse yazılımlar ile desteklenmiş OKT'lerle koroidal kalınlığın cihaz tarafından ölçüldüğü, daha büyük katılımcı sayılarının olduğu, geniş tabanlı bir çalışma ile tamamlanmalıdır.

Kuru Tip YBMD olan hastalar ve normal grupta ki katılımcıların ortalama koroidal kalınlık değerleri ve yaş arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldığında ise Kuru Tip YBMD olan hastaların ortalama koroidal kalınlığı ve yaş arasında ki korelasyon değerleri ölçüm yapılan 7 nokta için sırasıyla N3:-0.33, N2: -0.43, N1: -0.38, SF: -0.43, T1:-0.45, T2:-0.44, T3:-0.43 şeklindeydi ve bu değerler bütün noktalar için yaş ve ortalama koroidal kalınlık arasında negatif korelasyon olduğunu göstermekteydi. YBMD olan grup için en yüksek negatif korelasyona sahip nokta T1 olarak tespit edilmiştir. Normal gönüllülerin oluşturduğu grup için ortalama koroidal kalınlık ve yaş arasında ki korelasyon değerleri ise N3: -0.49, N2: -0.45, N1: -0.43, SF: -0.43, T1:-0.39, T2:-0.37, T3:-0.43 şeklindeydi ve normal grupta ki 7 nokta için de ortalama koroidal kalınlık ve yaş arasında negatif korelasyon mevcuttu. Switzer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subfoveal bölge ortalama koroidal kalınlık değerleri ve yaş arasında ki korelasyon karşılaştırıldığında $r:-0.3$ 'lük bir negatif korelasyon değeri tespit edilmişti (92). Benzer şekilde Spaide ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş ile

koroidal kalınlık arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (93). Her iki çalışmada ki sonuçlar yaptığımız çalışma ile uyumluydu. Yaşla birlikte birçok dokuda olduğu gibi koroidde de atrofi yada incelme olması beklenebilir bir durumdur. Fakat unutulmaması gereken bir nokta şudur ki: çalışmamızda ve yukarıda bahsedilen çalışmalarda tespit edildiği üzere yaş ve koroid kalınlığı arasında negatif bir korelasyon mevcuttur ve koroidal kalınlık ölçümü için yapılan çalışmalarda yaş ortalaması ve grupların yaş dağılımının benzer olması çok önemlidir. Bu bağlamda çalışmamıza dahil olan her iki grubun yaş ortalamalarının benzer olması, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması, grupların yaş dağılımlarının benzer olması ve herhangi bir yaş aralığında birikim olmaması çok önemlidir.

Kuru Tip YBMD ve normal sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu her iki grup kendi içerisinde ortalama koroidal kalınlık değerleri cinsiyet açısından değerlendirildiğinde: normal sağlıklı katılımcıların oluşturduğu grup ölçüm yapılan 7 nokta için elde edilen istatistiksel değerler sırasıyla N3 için (p: 0.52, P>0.05), N2 için (p:0.16, P>0.05), N1 için (p:0.19, P>0.05), SF için (p:0.23, P>0.05), T1 için (p:0.27, P>0.05), T2 için (p:0.34,P>0.05) ve T3 için (p:0.26, P>0.05) şeklindeydi. Erkek ve kadın cinsiyet için ortalama koroidal kalınlık değeri açısından ölçüm yapılan noktaların hiç birinde anlamlı bir fark yoktu. Kuru Tip YMD olan grupta ölçüm yapılan 7 nokta için istatistiksel değerler ise N3 için (p:0.58,P>0.05), N2 için (p:0.42,P>0.05), N1 için (p:0.98,P>0.05), SF için (p:0.56,P>0.05), T1 için (p:0.68,P>0.05), T2 için (p:0.87,P>0.05) ve T3 için (p:0.83,P>0.05) şeklindeydi. Normal grupla benzer şekilde ölçüm yapılan noktaların tamamı için erkek ve kadın cinsiyet açısından ortalama koroidal kalınlık değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

6.SONUÇ

Kuru Tip YBMD olan 59 hasta ve normal sağlıklı 59 gönüllünün toplam 118 gözü çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmada değerlendirilen her iki grubun yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı yoktu. Grupların ikisinde yaş değerleri bakımından normal bir dağılım göstermekteydi ve yaş gruplarına göre sınıflandırıldıklarında da her iki grup için herhangi bir yaş değerinde birikim yoktu. Çalışmaya dahil edilen her iki grupta ki kadın ve erkek sayıları ile katılımcıların gözleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmaya dahil edilen iki grup için de en yüksek ortalama koroidal kalınlık değerine sahip bölge subfoveal bölgeydi. Bu noktada ki ortalama koroidal kalınlık değerleri Kuru Tip YBMD olan grup için 175.51 ± 19.21 μm iken normal gruptaki ortalama koroidal kalınlık değeri 196.00 ± 24.76 μm idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Kuru Tip YBM olan hastaların subfoveal bölgede ki ortalama koroidal kalınlık değerleri normal gruptan anlamlı olarak daha düşüktü.

Subfoveal bölge dışında ki 6 nokta için yapılan ortalama koroidal kalınlık değerleri sıralaması Kuru Tip YBMD olan grup için T1, T2, N1, T3, N2 ve N3 şeklinde iken normal grup için T1, N1, T2, T3, N2 ve N3 şeklindeydi.

Subfoveal bölge dışında ki 6 nokta için ortalama koroidal kalınlık değerleri Kuru Tip YBMD olan grup ve normal grup için istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklıydı. Belirlenen 6 noktanın her biri için ortalama koroidal kalınlık değeri olarak Kuru Tip YBMD olan grup normal gruba göre daha inceydi.

Kuru Tip YBMD olan grup da normal grup da ortalama koroidal kalınlık değerleri açısından negatif korelasyon göstermekteydi. Yaşın ilerlemesiyle birlikte hem normal grup için hem de Kuru Tip YBMD olan grup için ortalama koroidal kalınlık değerleri azalmaktaydı.

Cinsiyet açısından Kuru Tip YBMD olan grupta ya da normal grupta ortalama koroidal kalınlık değerleri açısından fark yoktu. Hem Kuru Tip YBMD olan grup için hem de normal grup için kadın yada erkek cinsiyetin koroidal kalınlıkları açısından farksızdı.

YBMD santral görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Uzayan insan ömrü ile birlikte gelecek yıllarda daha sık karşılaşılabilecek bir hastalık olan YBMD'nun

patogenezinin ve hastalık sırasında meydana gelen değişimlerin tamamı ile açıklığa kavuşması bu ciddi halk sağlığı problemi açısından önemlidir. OKT makula, optik sinir ve ön segment hakkında histolojik kesitler düzeyinde kaliteli ve yüksek çözünürlüklü görüntü verebilen ve biz oftalmologların klinik hayatında tanı ve tedavi anlamında çok büyük kolaylıklar ve imkanlar sağlayan, güncel ve gelişmeye çok açık bir cihazdır. Koryokapillaris tabakası YBMD patogenezinde kesinlikle rolü olduğu bilinen bir tabaka olmakla birlikte çalışmamızdan daha önce yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızda da ortaya çıktığı şekliyle hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

Çalışmamızın gösterdiği haliyle koroid tabakası YBMD'da incelenmektedir fakat yukarıda bahsi geçen konularda daha net bilgi ve fikir sahibi olabilmek adına daha büyük hasta sayılarının dahil edildiği, prospektif, mümkün olduğunca koroid kalınlığını etkileyebilecek diğer etmenlerin ortadan kaldırıldığı, ölçümlerin insan hatalarını ortadan kaldıracak yazılımlar ile otomatik olarak yapıldığı, belki çok merkezli çalışmalar ile daha net bilgiler elde edilebilir.

7. ÖZET

Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Optik Koherens Tomografi İle Koroidal Kalınlık Değerlendirilmesi

Amaç: Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda subfoveal ve makuler bölgede ki koryokapillaris tabakasının morfolojik değişimlerini ve koroidal kalınlık değerlerini incelemek ve normal popülasyonla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Kuru Tip YBMD tanısı ile takip edilen 59 hastanın 59 gözünün ve 59 sağlıklı gönüllünün 59 gözünün Temmuz-2010 ile Mart-2013 tarihleri arasındaki dosya bilgileri ve OKT ölçümleri tarandı. Her iki grubun makuler OKT görüntüsü üzerinde belirlenen noktalardan koroidal kalınlık ölçümleri yapıldı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Kuru Tip YBMD olan 59 hastanın 59 (%50) gözü ve sağlıklı 59 gönüllünün 59 gözü (%50) olmak üzere toplam 118 göz çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Her iki grubun yaş değerleri normal dağılım göstermiş ve gruplara arası anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p:0.30$, $p>0.05$). Aynı şekilde her iki grubun cinsiyet dağılımları da normaldir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Her iki grupta da ölçüm alınan 7 ayrı nokta arasında en yüksek ortalama koroidal kalınlık değerine sahip bölge subfoveal bölge olarak tespit edilmiştir. Subfoveal bölgeden elde edilen ortalama koroidal kalınlık değerleri her iki grup için karşılaştırıldığında Kuru Tip YBMD hastalarının normal popülasyona göre istatistiksel olarak daha ince olduğu tespit edilmiştir ($p:0.001$ $p<0.05$). Subfoveal bölge dışındaki ortalama koroidal kalınlık değerleri Kuru Tip YBMD hastalarının olduğu grupta yüksekten düşüğe doğru T1, T2, N1, T3, N2 ve N3 şeklinde, normal grupta ise T1, N1, T2, T3, N2 ve N3 şeklinde tespit edilmiştir. Bu 6 nokta için ölçülen ortalama koroidal kalınlık değerleri iki grup için karşılaştırıldığında, her nokta için ayrı ayrı Kuru Tip YBMD olan grubun normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha ince olduğu tespit edilmiştir ($p:0.001$ $p<0.05$). Her iki grubun ortalama koroidal kalınlık değerleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir Kuru tip YBMD olan grup için bu korelasyon değeri -0.41 iken normal grup için tespit edilen korelasyon

değeri -0.46 idi. Her iki grubun kendi içlerinde cinsiyetlere göre ortalama koroidal kalınlık değerleri karşılaştırıldığında ise hem Kuru Tip YBMD olan grup hem de normal grup için ortalama koroidal kalınlık değerleri ve cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: YBMD patojeniz tam olarak açıklık kazanmış bir hastalık olmamakla birlikte daha önce yapılan çalışmalar sayesinde koryokapillaris tabakasının prosesle ilgisi olduğu bilinmektedir. Yaptığımız çalışma da koryokapillaris tabakasının Kuru Tip YBMD hastalarında normal gruba göre yaştan bağımsız olarak incelendiğini göstermiştir. Fakat elde ettiğimiz sonuçlar sahip olduğumuz bilgiler çerçevesinde değerlendirildiğinde bu incelmenin Kuru Tip YBMD hastalığının bir sonucu olarak mı ortaya çıktığını yoksa hastalığın sebebi mi olduğunu göstermemektedir. Gelişime çok açık olan OKT sistemleri sunduğu doku biyopsisi niteliğinde yüksek çözünürlüklü, kaliteli görüntüleme sistemleri, ölçüm sistemleri ve yazılımlar sayesinde koryokapillaris tabakası daha objektif ve kolay değerlendirilebilecektir. Yapılacak uzun süreli hasta ve normal popülasyon takipleri ve çok merkezli çalışmalar sayesinde koryokapillaris tabakasının Kuru Tip YBMD'nun daki rolü, etkileri ve sonuçları ilerleyen yıllarla birlikte çok daha net algılanacak ve değerlendirilecektir.

8. SUMMARY

Evaluation of Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography in Dry Age-Related Macular Degeneration

Objective: The objective of this study is to investigate the morphological changes of the choriocapillaris layer in subfoveal and macular region and the choroidal thickness values in Dry Age-Related Macular Degeneration (ARMD) by means of Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) and to compare them with normal population.

Materials and Method: For this study, the information in the files and OCT measurements of 59 eyes of 59 patients followed with Dry ARMD diagnosis at Ufuk University, Faculty of Medicine, Ophthalmology Department Clinic and 59 eyes of 59 healthy volunteers between July 2010 and March 2013 were analyzed retrospectively. Choroidal thickness measurements were done from the points defined on the macular OCT image in both groups and compared to each other.

Findings: A total of 118 eyes were investigated in the study; 59 eyes (50%) of 59 patients with dry type ARMD and 59 eyes of 59 healthy volunteers. Ages in both groups had a normal distribution and no significant difference was observed between the two groups in terms of age ($p:0.30$, $p>0.05$). Similarly, the distribution of genders was normal in both groups without any statistical significance. In both groups, the highest average choroidal thickness values were recorded in the subfoveal region among 7 different points measured. When the average choroidal thickness values measured in the subfoveal region were compared for both groups, it was observed that Dry ARMD patients had statistically thinner values than the normal population ($p:0.001$ $p<0.05$). It was defined that the average choroidal thickness values outside the subfoveal region were – from the highest the lowest – T1, T2, N1, T3, N2 and N3 in Dry ARMD patients, while these values were observed as T1, N1, T2, T3, N2 and N3 respectively in the normal group. According to the comparison of average choroidal thickness values measured for the abovementioned 6 points between the two groups, the Dry ARMD group had statistically significant thinner values than the normal group for each and every point of measurement ($p:0.001$ $p<0.05$). Negative correlation was defined

between the average choroidal thickness values and age in both groups. This correlation value was found to be -0.41 for the Dry ARMD group, while it was -0.46 for the normal group. As the average choroidal thickness values were compared according to gender in both groups, there was no statistically significant difference observed between the average choroidal thickness values and gender neither in the Dry ARMD nor in the normal group.

Conclusion: Although the pathogenesis of ARMD is not clear, thanks to previous studies, it is known that choriocapillaris is associated with the process. Our study also shows that the choriocapillaris layer is getting thinner in Dry ARMD patients independent of age when compared to normal population. However, as we analyze these results under the light of the information available, they do not indicate whether this thinning is caused by Dry ARMD disease or it is the cause of the disease. Being very promising in terms of development, the OCT systems will be able to evaluate the choriocapillaris more objectively and easily thanks to high resolution, high quality imaging systems, which are almost at the level of tissue biopsy, measurement systems and software. Through long-term follow-up of patients and normal population and multi-center studies; the role and effects of choriocapillaris in Dry ARMD and the results thereof will be perceived and analyzed much more clearly in the years to come.

9. KAYNAKLAR

1. Congdon N, O'Colmain B, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-485.
2. la Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002;19:101-33.
3. Dreyer V, Edmund J, Gregersen E et al. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989;67 (8): 609-616.
4. *Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice*. Albert DM, Jakobiec FA, Philadelphia 1994 Volume 2:826-852.
5. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J. Effect of aging on fovealchoroidal circulation. *Arch ophthalmology* 1998;116:150-154.
6. *American Academy of Ophthalmology, Basic and Science Course, Section 12: Retina and Vitreus* 2008:7-18,20-21
7. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1996; 103:1721-6.
8. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults. 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
9. Hyman L. Epidemiology of AMD. *Age-Related Macular Degeneration: Principles and Practise*. Hampton R, Nelsen P. Eds. New york. Raven Pres Ltd.1992 pp:1-35.

10. Ambati J, Ambati B, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-293.
11. Klein R, Klein B.E.K, Linton K.L.P. The Beaver Dam Eye Study: Prevalence of agerelated maculopathy. *Ophthalmol* 1992;99:933-943.
12. Vingerling J, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmol* 1995; 102:205-210.
13. Klein R, Rowland M, Haris M. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1995;102:371-381.
14. Ambati J, Ambati B, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-293.
15. *Gass JDM: Stereoscopic atlas of macular diseases: Diagnosis and treatment*, ed 3, vol 1. St louis, CV Mosby Co, 1987; 60-91.
16. Schultz DW, Klein ML, Humpert AJ, et al. Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in hemicentin-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet.*2003; 15:12:3315-3323.
17. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, et al.: Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration, *Science*. 1997;277:1805-1807.
18. Hughes A, Orr N, et al. Neovascular age related macular degeneration risk based on CFH, and smoking. *Plos medicine* 2007;4 (12):e355;1993-2000.
19. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de jong PVTM: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1996; 107:875-879.
20. Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and EyeResearch* 2001;20 (2).227-253.

21. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascularization for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
22. Klein R, Klein B, Jensen S, et al. The Beaver Dam Eye Study. the relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmol* 1994;101: 1969-1979.
23. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of advanced age related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no.19 *Ophthalmol*.2005; 112 (4):533-539
24. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with agerelatedmacular degeneration. A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no.3. *Ophthalmol* 2000; 107: 2224-2232.
25. Moss SE, Klein R, Klein BE, et al. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1998;105:789-794.
26. Bell S, Klein R, Azen A, et al. 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.
27. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 514- 518.
28. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, et al. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthamol* 2001; 119: 246-250.
29. Klein BE, Klein R, Lee KE, et al. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmol Epidemiol* 2001; 8: 251-262.
30. Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J, et al. Cholesterol and age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:750-752.

31. Seddon J, Rosner B, Sperduto R, et al. Dietary lipid and risk of advanced age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199
32. Perlman JAM, Klein R, Klein BEK, Gregor JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL, Association of Zinc and Antioxidant nutrients with age related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114 991-997.
33. Anderson AR, Kastl PR, Karcioğlu ZA, Comparison of aqueous humour and serum zinc levels in humans. *Br J Ophthalmol* 1995; 113: 743-748.
34. Weiter JJ, Delori FC, Wing GI, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:185-187.
35. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A: Iris Pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age related macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35: 2734-2740.
36. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:506-513.
37. Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 419-423.
38. Van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1994;78:441-445.
39. The Beaver Dam Eye Study. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1993; 100: 406-414.
40. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5 year incidence of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997; 104: 1804-1812.

41. Wilson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related maculer degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:615-624.
42. Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973; 12:248-261.
43. Torczynski e, Tso MOM: The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole. *Am J Ophthalmol* 1976: 81;428-440.
44. Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging on Foveal Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:150-154.
45. Sarks SH: Drusen and their relationship to senile macular degenererration. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:117-130.
46. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM: Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1979;88:643.
47. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH: Pathologic featuresof senil macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
48. Marshall J: The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987; 1: 282-295.
49. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195-200.
50. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI. Age related macular changes in humans over 90 year old. *Am J Ophtalmol* 1990;90:265-278.
51. Friedman E: A hemodynamic model of the pathogenesis of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124: 677-682.

52. Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. *Mosby*. 2001:1051-1063.
53. Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002; 19 (2): 101-133.
54. Young RW. Visual cells and the concept of renewal. *Invest OphthalmolVis Sci* 1976;15:42-75.
55. Foulds W. Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. *Trans Ophthalmol* 1980;100:72-77.
56. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:601-607.
57. Young RW: Pathophysiology of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291-306.
58. Farkas T, Slyvester V, Archer D: The ultrastructure of drusen. *Am J Ophthalmol* 1971; 71:1196-205.
59. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, et al: Corelation between lipiddeposits extracted from Bruch's membrane and age.*Ophthalmology* 1993;100:47-51.
60. Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol* 1985;92:615-627.
61. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye*1994; 8:269-283.
62. Mukesh BN, Dimitrof PN, Leikin S, Wang JJ, Michel P, McCarty CA, Taylor HR: Five-year incidence of age-related maculopathy:The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 111:1176-1182, 2004.

63. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB (eds): *Retina, Vol 2. St Louis, Mosby-Year Book, 1994*, 1071-1102
64. Richard FS, Christine AC: Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010; 30:1441-1454.
65. Bressler SB Maguire MG Bressler NM Fine SL. The macular photocoagulation study group the relationship of drusen and abnormalities of RPE to the prognosis of ARMD. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
66. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Dec 13;57 (14):1994-2009.
67. The Age-Related Eye Disease Study Research Grup. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The age-related eye disease study report no.6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-681
68. Akbatur H, Şengün A. *Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu*. Ankara 1998:33-34.
69. *Age-Related Macular Degeneration Second Edition*. Jennifer I. Lim, M.D. University of Illinois School of Medicine, Department of Ophthalmology Eye and Ear Infirmary, UIC Eye Center Chicago, Illinois, USA 2008;129-132.
70. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1217-1218.
71. Singerman CL, Brucker A, Jampol L, Lim J, Rosenfeld P, et al. Neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2005; 25: 1-22.
72. Akbatur H, Şengün A. *Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu*. Ankara 1998. 51-55.
73. Zur D, Ben Simon GJ, Loewenstein A, et al. A novel high-resolution kinetic method for visual field mapping of scotoma in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004;35:395-405.

74. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112 (12):1584-9.
75. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113 (5):586-96.
76. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:426-58.
77. Tekeli O. Glokomda optik koherens tomografi. *T Klin J Ophthalmol - Special Topics* 2012;5 (1):46-53.
78. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *TJO*. 2008;38:168-75.
79. Batıoğlu F. Optik koherens tomografi temel prensipler. *T Klin J Ophthalmol - Special Topics* 2010;3 (1):1-11.
80. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254 (5035):1178-81.
81. Aydın A, Bilgi AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glo-Kat*. 2007;2 (2): 77-82.
82. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clinical & experimental optometry: journal of the Australian Optometrical Association*. 2007;90 (5):317-35.
83. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004;29 (5):480-2.

84. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;123 (12):1715-20.
85. Drexler W, Morgner U, Kartner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD, et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1999;24 (17):1221-3.
86. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalewicz AM, Hartl I, et al. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology*. 2005;112 (11):1922:1-15.
87. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445–450.
88. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5311–5316.
89. Fujiwara A, Shiragami C., Shirakata Y, et al. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56 (3):230-5.
90. Turgut B, Tanyılızı R. The comparison of the subfoveal choroidal thickness measurements obtained using the inverse and straight images of spectral optical coherence tomography in healthy subjects. *J Turgut Özal Med Cent* 2013;20 (2):153.
91. Seong-Woo KIM, Jaeryung OH, et al. Comparison Of Choroidal Thickness Among Patients With Healthy Eyes, Early Age Related Maculopathy, Neovascular Age Related Macular Degeneration, Central Serous Chorioretinopathy and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina* 2011; (31):1904–1911.
92. Switzer DW, Mendonça LS, et al. Segregation of Ophthalmoscopic Characteristics According to Choroidal Thickness in Patients With Early Age-Related macular Degeneration. *Retina* 2012 (32):1265–1271.

93. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2009;147:801–810.