



T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. Berrin ORAN
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mesut COŞKUN

HATAY
2011



T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. Berrin ORAN
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mesut COŞKUN

HATAY
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin ÖKSÜZ'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mesut COŞKUN'a ve eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım asistanlık eğitimimde emeği geçen kıymetli hocalarıma, eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini yanımda hissettiğim öncelikle eşim Dr. M. Cemil ORAN'a ve aileme sonsuz minnet ve sevgilerimle...

Dr. A. Berrin ORAN

2011

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Yaşa bağlı makula dejenerasyonun (YBMD) etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen faktörlerin YBMD ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2010-2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi göz polikliniğine başvuran 55 yaş üzeri bireylerden yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) veya yaşa bağlı makula değişikliği olan 55 hasta (21'i kadın, 34'ü erkek) (yaş ortalamaları $71,09 \pm 1,8$) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 55 hasta (20'si kadın, 35'si erkek) (yaş ortalamaları $70,98 \pm 3,6$) çalışma kapsamına alındı. Diabetik retinopati, hipertansif retinopati, glokom, herediter retina ve/veya makula hastalıkları, görmeyi engelleyen kornea opasitesi, retina görüntülemesine izin vermeyen dens katarakt, geçirilmiş üveit ve/veya inflamatuvar retina hastalığı olanlar ile herhangi bir nedene bağlı vitro-retinal cerrahi öyküsü olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışma kapsamına alınan tüm bireylere; tam oftalmolojik muayene yapıldı. Muayenesi tamamlanan ve oküler kayıtları alınan hastalara ve kontrol gurubuna; demografik bilgileri, eğitim durumları, meslekleri, güneş ışığına aşırı maruziyet varlığı (çiftçi, tarlada-açık alanda çalışan işçi), gözlük kullanımı öyküsü, kişisel medikal öyküleri, beslenme alışkanlıkları, alkol ve sigara kullanımını içeren geniş kapsamlı bir anket uygulanarak elde edilen bilgiler kaydedildi. Toplanan bilgilerin hepsi çalışma sonunda değerlendirilerek, sonuçlar analiz edildi.

Bulgular: YBMD olgularında; kırmızı etten zengin, sebze-meyveden fakir beslenmenin, katarakt varlığının, psödo-fakik olmanın YBMD açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek risk faktörü olduğunu bulduk. Ayrıca hipertansiyon, refraksiyon kusurlarından hipermetrop+astigmat varlığının ve gözlük kullanımını da YBMD olgularında anlamlı derece de yüksek olarak bulduk. Sigara-alkol kullanımı, güneş ışığına maruziyet, vücut kitle indexi ve göz içi basıncı açısından gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç: Katarakt varlığı, psödo-fakik olmak, gözlük kullanmak, hipermetrop+astigmat refraksiyona sahip olmak, HT varlığı ve sebze-meyveden fakir, kırmızı etten zengin beslenmek YBMD gelişim riskini arttırabilen faktörlerdendir.

ABSTRACT

Purpose: We have aimed to focus on the relationship between ARMD and the features that may act a part in its etiology.

Materials and Metods: We have chosen 55 people (including 21 females and 34 males) aged over 55 (with an age average of ± 71.09) to the treatment group from the patients having applied to Mustafa Kemal University Eye Clinic in 2010-2011, suffering from Age-Related Macular Degeneration or Macular Changes and 55 healty people aged over 55 (with an age average of 70.98 ± 3.6) to the control group of our study .The ones with a history of diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, glaucoma, hereditary retinal and/or macular diseases, corneal opacity affecting seeing, dense cataract that does not allow retinal display, previous uveitis and/or inflammatory disease of the retina and also the ones with vitro-retinal surgery were excluded from the scope of work. All the experimantal individuals were objected to complete ophthalmological examination. All the patients in treatment group whose examinations had been accomplished and ocular records had been received as well as the control group, responded a comprehensive survey about their demographic information, educational status, occupation, the presence of excessive exposure to sunlight (farmers, farm-workers in open area), a history of wearing glasses, personal medical history, dietary habits, alcohol and tobacco use. The information obtained was evaluated and the results were analysed.

Diagnoses: In the events of ARMD, we have found out that diets rich on red meat, poor at vegetable-fruit, and the presence of cataract, and being pseudophakic are statistically a significant risk factor. In addition to this, we have also found out that, HT, hypermetropic + astigmatic refractive defects, use of glasses play important roles. Furthermore our research shows that habits of smoking, consuming alcohol, staying in sunlight for long terms; body mass index and the intraocular pressure do not make any difference between the groups at all.

Results: The presence of cataract, being pseudophakic, wearing glasses, having hypermetropic + astigmatic refraction, the presence of HT and poor fruit&vegetables, red meat-rich diets are the factors that may increase the risk of developing ARMD.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.1.1. Risk Faktörleri	3
2.1.2. PatogeneZ	8
2.1.2.1. Koryokapillaris	9
2.1.2.2. Bruch Membranı	12
2.1.2.3. Fotreseptörler ve Retina Pigment Epiteli	14
2.1.2.4. Druzen	18
2.1.2.5. Koroidal Neovasküler Membran (KNVM)	19
2.1.3. Okuler Bulgular	23
2.1.3.1. Kuru Tip YBMD	23
2.1.3.2. Yaş Tip YBMD	25
2.1.4. Tanı ve Yardımcı Testler	26
2.1.4.1. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)	26
2.1.4.2. İndosiyanın Yeşili Anjiografisi (İSYA)	31
2.1.4.3. Optik Koherens Tomografisi (OCT)	33
2.1.5. YBMD’de Tedavi Yöntemleri	35
2.1.5.1. MPS çalışması ve Lazer Fotokoagülasyonu	36
2.1.5.2. Transpupiller Termoterapi (TTT)	36
2.1.5.3. Submaküler Cerrahi	36
2.1.5.4. Radyasyon Tedavisi	38
2.1.5.5. Intravital Triamsinolon	38

2.1.5.6. Anekortav Asetat	38
2.1.5.7. Rheopheresis	39
2.1.5.8. Anti-VEGF Aptamer	40
2.1.5.9. Anti-VEGF Antikorlar	40
2.1.5.10. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Reseptör İnhibitörü	42
2.1.5.11. Fotodinamik Tedavi (FDT)	42
2.1.5.12. Medikal Tedavi	43
3. MATERYAL ve METOD	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of redominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BFGF: Basic Fibroblast Büyüme Faktörü

BMES: Blue Mountain Eye Study

CNTF: Silyer Nörotrofik Faktör

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

EDCCSG: Eye Disease Case-Control Study Group

EİGK: En İyi Görme Keskinliği

ETDRS: Diyabet Retinopatisi Erken Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)

FDT: Fotodinamik Tedavi

FES: Framingham Eye Study

FFA: Fundus Floresein Anjiyografisi

GDNF: Glial Hücre Sırası Kaynaklı Nörotrofik Faktör

GK: Görme Keskinliği

HT: Hipertansiyon

İbeNA: İntravasküler Bevasizumab for Choroidal Neovaskularizasyon

İGF-1: İnsülin Benzeri Growth Faktör-1

İSYA: İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi

LFK: Laser Fotokoagülasyon

MARİNA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

MIRA-1: Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD

MPS: Metreden Parmak Sayma

OCT: Optik Kohorens Tomografi

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü RES: Rotterdam Eye Study

PDGF: Platelet Derived Büyüme Faktör

PEDF: Pigment Epiteli Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEP: Pigment Epitelyum Dekolmanı
SANA: Systemic Avastin for Neovasküler AMD
SLO: Scaning Laser Ophthalmoscopy
TGF- β : Transforming Büyüme Faktör-beta
TTT: Transpupiller Termoterapi
u-PA: Ürokinaz Tip Plazminojen Aktivatörü
VİSİON: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

<: küçüktür

>: büyüktür

BİRİMLER (Uluslararası standartlar)

cm²: santimetrekare

mm: milimetre

m²: metrekare

nm: nanometre

dk: dakika

J: joule

sn: saniye

mW: miliwatt

st: saat

mg: miligram

ml: mililitre

μ m: mikron

ŞEKİLLER

<u>Şekil no.</u>	<u>Sayfa no.</u>
Şekil 1: Coğrafi Atrofi, fundus fotoğrafı	28
Şekil 2: Coğrafi Atrofi, FFA'da belirgin koryokapillaris atrofisi koroid damarları, belirgin koroid damarları	28
Şekil 3: Fibrovasküler PED (a. erken dönem b. geç dönem)	28
Şekil 4: Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (a. erken dönem b. geç dönem)	29
Şekil 5: Pigment Epitel Dekolmanı (a. seröz PED, erken dönem b. seröz PED, geç dönem c. druzenoid PED)	30
Şekil 6: Klasik KNVM (a. erken dönem b. geç dönem)	30
Şekil 7: İSYA (a. erken dönem hipofloresan seröz PED b. geç dönem hiperfloresan sıcak nokta)	32
Şekil 8: a. FFA'da hipofloresan hemorajik PED b. İSYA'da hemorajik PED(ok), optik disk kenarında polipoidal KNVM (ok başı) c. geç faz İSYA, KNVM ile uyumlu fokal hiperfloresans	33

TABLÖLAR

<u>Tablo no.</u>	<u>Sayfa no.</u>
Tablo 1. YBMD ve kontrol grubunun demografik bilgileri	47
Tablo 2. YBMD ve kontrol grubunun oftalmolojik muayene sonuçları	48
Tablo 3. YBMD ve kontrol grubunun yaşam tarzı	49
Tablo 4. YBMD ve kontrol grubunun kronik sistemik hastalıkları	49
Tablo 5. YBMD ve kontrol grubunun serum enflamatuvar faktörleri	49

1. GİRİŞ

Yaşa bağı maküla dejeneresansı (YBMD) Amerika ve gelişmiş diğer batı ülkelerindeki 55 yaş ve üzeri insanlardaki körlüğün en sık sebebidir (1). Asya da ise YBMD sadece birkaç bölgede körlüğün yaygın sebebidir. Ayrıca, toplum tabanlı çalışmalarda, benzer tanımlama ve sınıflandırma yöntemleri kullanılsa bile, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı etnik topluluklarda YBMD dağılımı değışmektedir(2,3). Yaşlılar arasındaki temel körlük sebebi olan YBMD ile genetik ve epidemiyoloji arasında ilişki bulunmakta ve bu ilişki son yıllarda daha da önem kazanmaktadır. YBMD ile güçlü ilişkisi olan pek çok genetik varyant yakın zamanlarda bulunmuştur (4). Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda YBMD ile ilişkili olan; hastanın yaşı, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, etnik kökeni, BMI yüksekliği, göz rengi, hipermetropi, katarakt mevcudiyeti gibi faktörler tanımlanmıştır (3). Bunların yanı sıra, modifiye edilebilen faktörlerden; yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve antioksidan ve omega-3 yağ asidinden zengin beslenme (5), aşırı kilo ve abdominal yağlanma, tıbbi (kardiovasküler risk faktörleri gibi), çevresel (güneş ışığına maruziyet gibi) ve oküler faktörlerin (6) YBMD ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (7). Ancak, YBMD nin oluşumunu tetikleyen veya erken ve ara evre YBMD nin ilerlemiş evre YBMD ye progresyonuna sebep olan genetik ve çevresel faktörlerle ilgili bilgimiz sınırlıdır. YBMD nin ileri evreye ulaşmasıyla görme kaybı gelişebileceğinden, erken veya orta seviyedeki YBMD hastalarında ve aile öyküsü olan kişilerde tarama yapılması faydalı olacaktır (8). Erken teşhis ile YBMD için yüksek riske sahip kişiler sıkı takip edilerek ve hayattaki alışkanlıkları değıştirilerek YBMD nin sebep olacağı sosyo-ekonomik yük azaltılabilir. Sorgulanabilir sonuçların ortaya çıkardığı homojen risk faktörlerinin kaydedilmesiyle oluşan bilgiler tedavi çalışmalarda yarar sağlayacaktır (8). Bizim bu çalışmayı planlamadaki ana amacımız; YBMD nin etiyopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünölen muhtemel risk faktörlerini araştırmak, bunun bölgemizde yaşayan bireylerin demografik özellikleri ve yaşam tarzı ile olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş batı toplumlarında 50 yaş ve üzeri insanlar arasında ağır santral görme kayıplarının en sık sebebidir. Genel olarak hastalığın primer lokalizasyonu koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epiteli kabul edilse de YBMD'deki görme kaybı, üstteki fotoreseptörlerin disfonksiyonu ve ölümünden kaynaklanmaktadır (9). Klinik belirtileri ve doğal seyri uzun süredir çok iyi bilinmesine rağmen; YBMD etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (9,10). YBMD'li gözlerin çoğunluğu neovaskülarizasyona bağlı hasar sonucunda ciddi görme kaybı çekerler. Buna karşın bütün YBMD vakalarının sadece küçük bir oranı koroidal neovaskülarizasyon (KNVM) geliştirir. KNVM, koryokapillaristen yeni damar oluşumudur, genellikle retina pigment epiteli (RPE) veya sensori retinada önce seröz ya da hemorajik RPE dekolmanı oluşur, daha ileriki dönemlerde ise RPE'nin proliferasyonu ve atrofisi sonucunda fibröz doku oluşur. En son oluşan bu durum da diskiform skar olarak adlandırılır (9). YBMD'yi önleyici etkili bir yöntem yoktur. Başarıyla tedavi edilmiş hasta sayısı sınırlı olduğundan tedavisi tam olarak ortaya konulamamıştır denilebilir (9,10). Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte YBMD insidansının da artacağı ve tedavisindeki mevcut yöntemlerin yetersizliği nedeniyle de önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam edeceği şüphesizdir (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

Günümüz dünyasında toplumların gelişmişlik seviyelerinin artması ile birlikte insanların yaş ortalaması giderek artmakta ve bu da tıbbın savaş vereceği yeni sorun alanları ortaya çıkarmaktadır. Artan insan ömrü ile birlikte ve belki de çevresel faktörlerin de devreye girmesi ile YBMD insidansında giderek bir artış izlenmektedir. Bu artışta rol oynayan faktörlerden biri de insanların yaşam standartlarının yükselmesiyle birlikte yaşam kaliteleri hakkındaki beklentilerinin artması ve buna bağlı olarak da hastaların sağlık problemlerinin daha fazla üzerine

düşmesi olabilir. Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkması, yavaş seyirli olması ve olayda rol oynayan çok sayıda değişkenin olması nedeniyle bütün bunları gözönünde bulundurmak; uygun kontrol grupları oluşturmak ve elde edilen bulgularla bir sonuca gidebilmek oldukça güçtür. Bu nedenle YBMD oluşumunda rol oynayan etkenleri ortaya çıkarabilmek için yapılan epidemiyolojik araştırmalarda çok değişik ve çoğu zaman da birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (10).

Yapılan geniş serili araştırmalarda YBMD, ileri yaşlardaki hastalarda önde gelen körlük nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (10,11,12). 1970'lerde yapılan Framingham Eye Study (FES) araştırmasında 65 yaş ve üzerindeki bireylerin %1.6'sında YBMD nedeniyle 0.1 ve altında görme seviyesi saptanmıştır (13). Baltimore Eye Survey çalışmasında ileri yaşlardaki hastalarda tespit edilen görme azalmalarının %14.2'sinin YBMD'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (11). Gene Rotterdam Eye Study araştırmasında 75 yaş sonrası grupta en sık rastlanan körlük nedeninin YBMD olduğu saptanmıştır (14). Beaver Dam Eye Study (BDES) ise bu çalışma grubunda YBMD'nin 5 yıllık insidansının % 0.9 olarak saptamıştır (15,16).

2.1.1.1. Risk Faktörleri

Yaş: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yaşlılık, tartışılmayan tek risk faktörü olup bu konuda yapılan hemen tüm çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilmiştir ve yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artmaktadır (10,17,18). Görme kayıplarının ortalama başlama yaşı 75 civarındadır. 50 yaşından sonra insidansı gittikçe artar ve 90 yaşlarındaki insanların üçte birini etkiler. Hastalığın gerçek insidansı nasıl tanımlandığına bağlıdır. FES araştırması gösterdiği YBMD'nin etkilediği Amerikalıların % 2'sinin yaşı 52- 64; % 11'nin yaşı 65-74 ve % 28'inin yaşı da 75 ve üzeridir (9,15). Bazı çalışmalarda da 70-74 yaşları arasında YBMD'ye bağlı değişikliklerin prevalansı % 25 olarak bildirilirken 90 yaşından sonra bu oranın % 100'e çıktığı bildirilmiştir (14).

Cinsiyet: YBMD'ye yönelik yapılan geniş serili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet ayırımı gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda YBMD kadınlarda çok hafif yüksek gözlenmiş fakat bazılarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (9,10). BDES araştırmasında yaş düzeltilmesi yapıldıktan sonra erken

dönem YBMD'nin kadınlarda erkeklere göre 2.2 kat daha sık izlendiği gözlenmiştir (10,19). Gene Klein ve ark.larının çalışmalarında eksudatif formun, kadınlarda (%6.7) erkeklere (%2.6) oranla daha sık izlendiğini bildirmişlerdir (20).

Hereditör faktörler: YBMD oluşumu ve gelişimi açısından aynı çevreselfaktörleri paylaşan toplum bireyleri arasında bile çok farklılıklar gözlenebilmesi, hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceği düşüncelerinin ortaya atılmasına neden olmuştur (10). YBMD gelişimi için bazı ailelerde aşikâr bir predispozisyon olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın ne kadarının herediteye bağlı olduğu açık olarak belli değildir fakat otozomal dominant kalıtım ile değişken penetransta olduğu öne sürülmektedir. YBMD'li hastaların anne baba, kardeş ve çocuklarının yaklaşık dörtte birinde benzer şekilde YBMD görülmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin rolleri daha ileri çalışmalarda açığa çıkacaktır. Ortak çevresel ve diyet etkilenimlerine sahip monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda fundus görünümünün ve görme kaybının derecesinin oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir (% 89-100) (9,10). Aynı çevresel şartlardan etkilenen farklı yumurta ikizlerinde klinik benzerlik belirgin olarak düşük bulunmuştur (%46) (9,21).

YBMD'li hastaların ilerlemiş yaşları da göz önünde bulundurulduğunda YBMD'deki genetik faktörlerin etkisinin miktarını ölçmek çok zordur. Ebeveynler ve kardeşler incelenmek istendiğinde, yaşamıyor olabilirler ve çocuklar da klinik bilgi toplamak için çok genç olabilirler (9). YBMD tespit edilen hastaların çoğunun ailesinde santral görme kaybı hikayesi olduğunun tespit edilmesi ile bu yöndeki araştırmalara hız verilmiş ve Silvestri ve ark.larının çalışmalarında YBMD olan hastalarda aile hikayesinin % 58 oranında pozitif olduğu saptanırken, buna karşılık kontrol grubunda bu oranın çok daha düşük olduğu belirtilmiştir (10). Bazı olgularda otozomal dominant geçişi düşündürülen bulgular saptanmış ve bazı ailelerde YBMD'nin yoğunlaştığı gösterilmiştir (9,22,23). Bu sonuçlar; ya ailelerin benzer çevresel faktörlere maruz kalması, ya da benzer diyetsel etkilere maruz kalması veya bazı ailelerde anatomik olarak YBMD gelişimine uygun özellikler taşımaları ile açıklanabilir. Bu konuda yapılan araştırmalar halen bütün hızı ile sürmekte ve hastalığın genetik haritasının belirlenebilmesi amacı ile genetik çalışmalar yapılmaktadır (10). Apolipoprotein E geninin YBMD hastalığı gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır (24). Bunun yanısıra Klein ve

ark.larının geniş bir aileyi incelediği çalışmalarında, 1q kromozomunda yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır (10,25).

Oküler faktörler: Üzerinde önemle durulan oküler faktörlerden biri de kataraktır. (9,10). Önceleri kataraktın ışık hasarını önlemesi nedeni ile koruyucu etkisi olacağına inanılmaktaydı (10). Fakat bu konuda da yapılan çalışmalarda biribiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiş artık en azından kataraktın YBMD'de koruyucu bir etkisi olmadığına inanılmaktadır (14,26). Fakat katarakt ameliyatı sonrasında YBMD'nin prognozu belirgin olarak kötüleşmektedir (10,27). Bu durumun açıklanması için ise birkaç hipotez öne sürülmektedir. Katarakt ameliyatında kullanılan ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi veya katarakt ameliyatı sonrasında görülen inflamatuvar olaylar veya kataraktın alınması ile hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruz kalması hasarın şiddetlenmesine yol açmaktadır (10). Fakat ultraviyole filtreli intraoküler lens kullanımının bu durumu düzeltici bir etkisi saptanmamıştır (28).

Tespit edilen dikkat çekici oküler faktörlerden biri de iris pigmentasyon azlığıdır (10). Özellikle mavi gözlülerde ve beyaz ırkta hastalığın daha fazla görülmesi dikkati çeken bir bulgu olmuş ve bu bulgu pigmentasyon azlığının daha fazla ışık etkilerine maruz kalmaya neden olduğu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır (26). Bazı çalışmalarda ise hastalığın açık renk irisli hastalarda daha şiddetli seyrettiğine yönelik bulgular elde edilmiştir (27). YBMD beyaz ırkta daha fazla görülmektedir (19, 28, 29). Buna karşılık siyahlarda ve Japonlarda görülme sıklığı daha düşüktür (29,30). Bu bulgular da hastalık gelişimi ile vücudun pigmentasyon özellikleri arasında ilişkiler kurulmasına yol açmış fakat Klein ve ark.larının 1998 yılında yayınlanan 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlar bu hipotezleri desteklememiş ve iris renginin YBMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (10,31).

Hipermetrop hastalarda YBMD daha agresif seyretmektedir (32). Hipermetropinin prognozu kötüleştirilen faktörlerden olması da anlaşılması güç bulgulardan biridir ve bu durum oküler dokulardaki rijidite teorileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (33,34).

Macular Photocoagulation Study Group (MPS) tarafından yapılan bir çalışmada ise; bir gözünde YBMD nedeniyle koroidal neovasküler membran

(KNVM) gelişmiş olan hastaların diğer gözleri takibe alınmış ve KNVM gelişimine yol açan faktörler irdelenmiştir (10). Bu çalışmada diğer gözde KNVM gelişim olasılığını arttıran en önemli sistemik risk faktörünün hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Diğer faktörler ise 5 veya daha fazla küçük druzen bulunması, bir veya daha fazla geniş druzen bulunması, fokal hiperpigmentasyon olarak belirlenmiştir (9,35). Bu risk faktörlerinin hepsinin birarada olmasının diğer gözde KNVM gelişim olasılığını %7'den %87'ye yükselttiği gözlenmiştir (9,10,35).

Işık Etkisi: Güneş ışığının fototoksik etkisiyle maküla bölgesindeki kimyasal reaksiyonlar artmakta ve bu durum yaşlanma etkilerini hızlandırmaktadır (10). Bugün için ışık toksitesinin etkileri iyi bilinmekte ve birtakım oksidatif mekanizmaların olayın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (10,36). YMD' nin açık renk gözlü hastalarda ve beyazlarda daha sık izlenmesi de bu teorileri destekleyen bulgular olarak düşünülmektedir (26). Taylor ve ark.ları hem mavi, hem de görünür ışığa maruz kalanlarda YBMD' nin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (36). Ayrıca hayvan deneyi çalışmalarında da fototoksik etki belirgin olarak ortaya çıkmış, bunun yanısıra sistemik faktörlerden de etkilendiği gösterilmiştir (10,37). Örneğin, hipertansif ratlarda fototoksik etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (37). Böyle bir hipotezin kanıtlanması özellikle koruyucu hekimlik açısından çok büyük önem arz etmekteydi (10). Fakat günümüzde halen bu teorileri destekleyecek çok kesin kanıtlar elde edilememiştir. Üstelik bu konuda yapılan epidemiolojik çalışmaların belki de veri toplanması en güç çalışmalardan olması nedeniyle sonuçları hakkında kesin yargılara varmak çok zor olmaktadır (9,10). Yazın daha fazla güneş ışığına maruz kalma, yada güneş ışığına daha fazla maruz kalan bölgelerde yaşama gibi kriterlerle yapılan çalışmalarda biribiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir (37-39).

Diyet: Yıllar boyu diyetel faktörlerin YBMD gelişiminde önemli rol oynayabileceği savları üzerinde durulmuştur. Bu savların dayandığı iki hipotez vardır. Bunlardan biri diyet atheroskleroza arttırmakta ve bu durumda YBMD riskini arttırmaktadır (9,10). Bir diğer mekanizmada diyet etkisi ile retinanın antioksidan etkilere karşı dayanıklılığının azalmasıdır (10). Bu nedenle özellikle çinko ve birtakım vitaminlerin koruyucu etkileri üzerinde araştırmalar yapılmış ne varki yapılan çalışmalarda bu teorileri çok kuvvetle destekleyen bulgular elde

edilememiştir (40,41). Retinada normalde yüksek moleküllü yağ asitleri vardır ve bunlar fotoreseptör membranlarında su tutulmasında ve retinanın bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. İşte bu yağ düzeninin bozulmasına yol açacak şekilde satüre yağ ve kolesterolün yüksek miktarda alımı ile erken dönem YBMD riski artmaktadır (42).

Vitamin A ve C den zengin meyve ve sebze tüketen ve serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, özellikle yaş tip YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak, anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir (43-47). Eser elementlerin alımının da YBMD'nin gelişme ve progresyonuna azaltıcı veya artırıcı etkisi kesin olarak bilinmemektedir (9).

Kronik alkol kullanımı ile YBMD arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, bununla birlikte en azından alkol kullanımı ile druzen sayı ve büyüklüğünün belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (48).

Kardiyovasküler faktörler: Kardiyovasküler hastalıklar ve YBMD ilişkisi yıllarca araştırmacıların malzemesi olmuş ve bu konuda yapılan pek çok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir (9,10). Önceleri YBMD ile hipertansiyonun kuvvetle ilişkili olduğu düşünülmekteydi, fakat sonradan yapılan çalışmalarda buna karşıt sonuçlarda elde edilmiştir (49-51). Klein ve ark.ları yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra, hipertansiyonun YBMD oluşumu ve gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığını, buna karşılık bir atheroskleroz belirtisi olan yüksek nabız basıncının, hem erken dönem YBMD hem de yaş tip YBMD oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (50,52). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (12). Rotterdam Study Group araştırmasında, internal karotid arterde plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (53). Bu bulgu da olayın gelişiminde hipertansiyondan çok atherosklerozun önemli rol oynadığı savlarını desteklemektedir (10). Fakat buna karşılık serum kolesterol seviyesinin yüksekliği veya lipid oranı ile YBMD'nin hem erken hem de geç dönem insidansı açısından bir ilişki kurulamamıştır (52,54). Bu durum ise bu hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeniyle YBMD gelişmesine zaman kalmadığı şeklinde açıklanmaktadır (10). Smith ve ark.larının bir çalışmasında da plazma fibrinojen seviyesi ile geç dönem

YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, buna karşılık diğer kardiovasküler hastalıklarla hastalığın anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (55).

Çok tartışmalı bir diğer konu da sigara içimidir (10). Bazı çalışmalarda sigara içiminin YBMD insidansını arttırdığı gözlenirken bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (14,54,56-58). Sigara içiminin etkisinin doza bağımlı olduğu yönünde bulgular vardır ve BDES araştırmasında yaş tip YBMD'yi arttırdığı gözlenmiştir (59). POLA study araştırmasında ise geç dönem YBMD riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre 3.6 kat arttığı tespit edilmiştir (60). Vinding ve ark.ları sigara içiminin atrofik makülopati riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (61). RES araştırmasında yılda 10 paket veya daha fazla sigara içenlerde YBMD gelişme riskinin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (56). Sigara içiminin serum antioksidan seviyesini azaltması, koroidal kan akımını azaltması ya da atherosklerozu arttırması yönüyle de hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (62).

Serum C-reaktif protein (CRP): Serum CRP yüksekliği ile YBMD arasında bir korelasyon saptanmıştır (63). Kanıtlanmamış olmakla birlikte aralarında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

2.1.2. Patogenez

Normal yaşlanmanın bir uzantısı olarak vücudun tüm dokularında olduğu gibi göz dokularında da belirgin yaşlanma etkileri gözlenmektedir. Yaşlanma ile birlikte gözün tüm dokularında, sklera, koryokapillaris, Bruch membranı, retina ve retina pigment epitelinde olan hasarlar birtakım anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. İşte YBMD'de, bu değişikliklerin maküla bölgesinde yoğunlaştığını ve bunun da önemli ölçüde görme azalmasına yol açtığını izlemekteyiz. Bu değişikliklerin neden özellikle maküla bölgesinde yoğunlaştığı ve bu olayların patogenezinin nasıl olduğu halen tam ve net olarak bilinmemektedir, fakat bu konudaki çalışmalar sürdükçe her geçen gün bilgilerimiz artmakta ve tedaviye yaklaşmakta önemli aşamalar kaydetmekteyiz (10).

YBMD'nin patogenezini daha ayrıntılı inceleyebilmek için olaya katılan dokularda izlenen değişiklikleri ayrı ayrı incelemenin daha faydalı olacağına

inanmaktayız (9,10). Bu nedenle sırası ile koryokapillaris, Bruch membranı, retina pigment epiteli ve retinada olan değişiklikleri ayrı ayrı inceleyeceğiz (10).

2.1.2.1. Koryokapillaris

YBMD hastalığı, tanınmaya başlandığından beri bu hastalığın seyri sırasında koroid ve koryokapillaris izlenen değişiklikler dikkat çekmiştir. Fakat bu değişikliklerin hastalık sırasında ortaya çıkan hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu, yoksa hastalığı başlatan patoloji mi olduğu veya uygulanan tedavi uygulamalarının bir sonucu olarak mı karşımıza çıktığı henüz kesinlik kazanmamıştır (10). Halen elde edilen bulgular yukarıda sayılan tüm olasılıkların da geçerli olabileceğini ve YBMD'nin birbiri ile yakın etkileşimde olan pek çok karmaşık mekanizmanın bir ürünü olarak karşımıza çıktığını düşündürmektedir (9,10).

Normal insanlarda arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası lobüler bir yapıda organize olmuş sinüzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır (10). Her bir damar yumağının bir besleyici arteriyolu ve bu yumağı drene eden bir venülü vardır (63). Koryokapillarisin anatomik ve fizyolojik yapısının ortaya konulması bu bölgede izlediğimiz birtakım patolojik değişikliklerin anlaşılabilmesi ve yorumlanabilmesi için çok büyük önem arz etmektedir. Bu koryokapillaris sisteminin nasıl çalıştığına dair yapılan çalışmalarda da kimi zaman çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (10). Bazı araştırmacılar yaptıkları postmortem çalışmalarında koryokapillaris anatomik olarak yaygın bir anastomoz tespit ederken, son zamanlarda buna zıt bulgular elde edilmektedir. İkinci grubun bulgularına göre bu bölgede yer alan her bir damar yumağı birbirinden sıvı geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır ve bu damar yumakları birbirleri ile fonksiyonel olarak anastomoz da yapmadıkları için her biri diğerinden bağımsız ayrı birimler olarak fonksiyon yapmaktadırlar (64,65). Her bir segmenter koroidal bölge kısa posterior silier arterler tarafından endarteryel sistemlerle beslenmektedir (65). YBMD'de ise bu sinüzoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının maküla bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (66). Bu morfolojik değişikliklerin yanısıra maküla bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım

fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. Laser Doppler flowmetre ile yapılan bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte foveal bölgede koroidal kan akımının da belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (67).

YBMD seyri sırasında, özellikle de coğrafik (areolar) atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı retina pigment epitel atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinde eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakasında da belirgin değişiklikler izlenmektedir. Fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillaris bağımlıdır ve bu hücrelerde de belkide bu metabolik etkileşimin bir sonucu olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (68). İşte YBMD'nin önemli lde görme kaybına yol açan nedenlerinden biri de bu bölgesel atrofi alanlarıdır (10). Özellikle kuru tip YBMD'nin ileri dönem bulgularından olan bu geniş koryoretinal atrofi alanları birdenbire ortaya çıkmamaktadır. Hastalığın seyri sırasında ve uzun dönemde bir çok gelişmenin biraraya gelmesiyle böyle bir sonuca erişildiği gözlenmektedir. Bazı gözlerde yumuşak veya yarı yumuşak druzenin böyle bir coğrafik atrofiye yol açarak kaybolduğu bazı gözlerde ise RPE dekolmanının, sekel döneminde böyle geniş bir RPE ve koryokapillaris atrofisine yol açtığı gözlenmiştir (69,70). Bu hastaların daha yakından gözlenmesi ile RPE'nin, daha çok druzen ve daha nadir olarak da RPE dekolmanı veya yırtığı etkisiyle yamalar tarzında kaybolması nedeniyle altında yer alan koryokapillarisin skleroze olduğu ve interkapiller septalarında kalınlaşmalar meydana geldiği tespit edilmiştir (71).

Bu bulgular YBMD'de koryokapillarisin olaya kesinlikle bir katılımı olduğunu desteklemekte fakat bu durumun primer bir etki mi yoksa sekonder bir etki mi olduğunu ortaya koyamamaktadır (10). RPE'nin koryokapillaris üzerindeki atrofik etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir, fakat bu etkinin nasıl olduğu ve hangi mekanizmaların bunda rol oynadığı halen tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde olduklarını ve Bruch membranı ile birlikte fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir (10). Korte ve ark.larının çalışmalarında intravenöz sodyum iyodat verilerek selektif olarak RPE'nin yok edilmesi ile buna bitişik olarak yer alan koryokapillarisin de

atrofiye uğradığı ve RPE'nin rejenerasyonu ile de koryokapillarisin normal formuna kavuştuğu gözlenmiştir (72). Laser tedavisi sonrası, ratlarda yapılan incelemelerde de RPE'nin atrofisine ve rejenerasyonuna koryokapillarisin eşlik ettiği gözlenmiştir (73). RPE'nin hasarlanmasıyla birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır (10). Çünkü normal RPE hücreleri normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığı ile yakın ilişki içindedir (74). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir. Bu metaplazik hücreler ise normal RPE fonksiyonlarını tam olarak yerine getiremedikleri için koryokapillaris ile olan etkileşimin bozulmasına yol açmaktadırlar (75). Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır (10). Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanı sıra bu bölgede fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır(76). YBMD'de fotoreseptör yoğunluğunun ve RPE sitoplazma hacminin azalması da koroidal kan akımını azaltmaktadır (77,78). Bütün bu bulgular koryokapillarisin, hemen üzerinde yer alan ve metabolik açıdan çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir. Yani RPE'nin atrofiye uğraması ile azalan metabolik ihtiyaç koryokapillaris atrofisini ortaya çıkarabilmektedir (10).

YBMD patogenezini açıklayabilmek için öne sürülen hemodinamik model hipotezinde de koryokapillaris değişiklikleri önemli bir yer tutmaktadır (10,79). Hemodinamik modelde, yaşlanmayla birlikte vücudun diğer organlarında da olduğu gibi, sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonu YBMD'de olayı başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir. Lipoid infiltrasyon sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir. Bunun sonucu olarak da oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller

intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonun azalması retina pigment epitel metabolizmasını etkileyerek RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, druzen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca artmış koryokapillaris basıncı RPE dekolmanının da nedeni olabilir (80,81). Işık etkisi, antioksidan yetmezliği gibi faktörler de bu olayın gelişiminde veya hızlanmasında yardımcı rol oynayabilirler (10). Spesifik olarak hipertansiyon da koroidal vasküler değişikliklere yol açabilmektedir. Hipertansiyon etkisi ile koroidal damarlarda mikrovasküler hyalinizasyon, intimal kalınlaşma, oklüzyonlar meydana gelebilmektedir (80,81).

Sklera sertliğinin yaşlanma ile arttığı ve bunda lipoid infiltrasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir (82). YBMD'de ise sklera sertliği daha da artmıştır (83). Her ne kadar koroid veya Bruch membranının esnekliğini ölçmek olası olmasa da bunlarında artmış olan sklera sertliğinden etkilenmesi sözkonusu olacaktır. Aynı şekilde hipermetrop gözlerde koroidal perfüzyonun düşük olması ve bunlarda KNVM'lerin daha sık izlenmesi de hipermetroplarda sklera esnekliğinin azalmış olması ile açıklanabilir. Böylelikle bu dokulardaki azalmış elastikiyet ile dış etkilere duyarlılık artmakta dokuların dejenerasyonu ile birlikte YBMD'de izlediğimiz bir takım klinik bulgular oluşmaktadır.

Bütün bu bulguların gözönünde bulundurulması YBMD'nin gerçekten multifaktöriyel ve karmaşık mekanizmalı bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmaktadır (10).

2.1.2.2. Bruch Membranı

YBMD gelişiminde Bruch membranında oluşan değişiklikler de önemli rol oynamaktadır (10). Normal insanlarda Bruch membranı 5 tabakadan oluşmaktadır(9,10). Bunlar sırası ile RPE'nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin bazal membranıdır (84). İşte bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe giderek bir takım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal

değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir. Feeney-Burns ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 60 yaşını geçmiş hastalardan elde edilen örneklerden hiçbirinde normal bir Bruch membran yapısı izlemediklerini ve de Bruch membranında izlenen bozulmaların yaşla orantılı olarak arttığını belirtmişlerdir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir (85). Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında bazofilide ve PAS boyanmasında artma tespit edilmektedir ve bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmaktadır (86). Daha sonraları yapılan elektronmikroskopik çalışmalarda bu bulguları desteklemiş ve Bruch membranında yaşa bağlı olarak giderek artan miktarlarda olmak üzere lipid birikimi olduğu gösterilmiştir (87). Bruch membranında biriken bu lipoid maddeler insandan insana ve yaşa göre farklılık göstermekte, bazı gözlerde nötral lipidler, bazı gözlerde fosfolipidler dominant olarak birikmekte, bazı gözlerde de her ikisi birlikte birikmektedir. Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanısıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal birtakım bozukluklara yol açmaktadır. Bu biriken lipoid maddelerin daha ayrıntılı incelemelerinde, bunlara bazı plastik madde bileşenlerinin eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu plastik madde bileşenlerinin çevresel kaynaklı olduğu yönünde spekülasyonlar yapılmıştır (88). Yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerin ve elastik fibrillerin hem sayısında artma, hemde diziliminde bozulmalar tespit edilmiştir (89). YBMD'nin tipik bulgularından olan ve Bruch membranının iç yüzünde, RPE bazal membranı üzerinde 'basal linear deposit' olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir. İlk defa Sarkis tarafından tespit edilen bu membranöz birikintinin fosfolipid ve kolesterolden oluştuğu, yer yer değişen kalınlıklarda olmak üzere Bruch membranı içlerine kadar uzanabildiği gösterilmiştir (90). Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile olay daha da karmaşık bir reaksiyonlar zinciri haline gelmektedir. Çünkü bu bölgede toplanan makrofajlar da bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve belki de bu bölgeye yeni

damar yapılarının göç etmesini sağlamak yolu ile hastalığı daha ağır bir form olan yaş tipe dönüşümünü sağlamaktadır (91).

Bütün bu bulgular gözönüne alındığında yaşlanma ile birlikte Bruch membranının, hem anatomik hem de kimyasal yapısında çok önemli bozulmaların meydana geldiği görülmektedir. Bu durumda akla gelen en önemli soru membran yapısında bozulmaya neden olan birikintilerin nereden kaynakladığıdır (10). Feeney-Burns ve Ellersieck yaptıkları çalışma sonucunda bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu sonucuna varmışlardır (85). Fotoreseptörlerin normal olarak fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri koryokapillarisden gelecek olan büyük molekül komplekslerinin serbest olarak Bruch membranından diffüze olup RPE'e ulaşmalarına bağlıdır (92). Bu arada fotoreseptörlerde fotik etkilerle oluşan bir takım maddelerinde RPE'ce fagosite edildikten sonra Bruch membranından geçerek koryokapillaris aracılığı ile ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir (10).

Bruch membranında izlenen birikintilerin RPE kaynaklı olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (87,89). Fotoreseptör hücrelerin dış segmentleri RPE tarafından her gün bir miktar yenilmektedir. Oluşan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucu fotoreseptör hücrelerin dış segmentleri RPE üzerine dökülmekte ve burada RPE tarafından fagosite edildikten sonra lizozomal enzimler aracılığı ile metabolize edilerek Bruch membranına doğru atılmakta ve buradan da koryokapillaris aracılığı ile temizlenmektedirler. İşte bu kademedeki olan bir aksaklık bu normal atılım işlemi engellemekte ve birtakım hücre artıkları giderek membran üzerinde birikmektedir. Bu nedenle Bruch membranında biriken RPE kaynaklı materyalin fotoreseptör dış segmentlerinin metabolik ürünleri olduğu düşünülmektedir (93). Bir başka hipoteze göre de Bruch membranında biriken lipoid birikintilerin kaynağı gene RPE'dir fakat esas patoloji RPE'nin metabolizmasının bozulmasıdır (94).

2.1.2.3. Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli

Rod ve kon hücrelerinin ışığa duyarlı kısımları üst üste dizilmiş disk şeklindeki membran yapılarından oluşmaktadır. Hem rod hücreleri, hem de kon hücreleri yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için bu disklerini devamlı yenilemektedir (95). Düzenli olarak disk üretimi ile eski diskler sürekli

olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devamı ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir. Kon hücrelerindeki yenilenme rod hücrelerinden daha yavaş olarak gerçekleşmektedir (96). 40 yaşına kadar düzenli olarak üretilip düzenli olarak tüketilen bu membran yapılarında, 40 yaşından sonra denge üretim aleyhine bozulmakta ve özellikle de fovea bölgesindeki kon hücre sayısında belirgin azalma gözlenmektedir (97).

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE tarafından fagosite edilip, membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra, bu metabolik artıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Fakat RPE mitoz göstermeyen bir sistemdir ve yaşlanma ile birlikte buradaki hücrelerin sayısında zamanla azalma olmaktadır. İşte bu hücre sayısının azalması, kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmakta ve zamanla hücreler artık fotoreseptörlerden gelen artık materyalleri tam olarak metabolize edemeyip hücre sitoplazmalarında biriktirmeye başlamaktadırlar. RPE vücuttaki en aktif hücre tabakasıdır. Hücre kültürü çalışmalarında RPE çeşitli partiküllere maruz bırakıldığı zaman, bu hücrelerin bir geri besleme kontrolü olmadığı ve hücrelerin bu partikülleri hücre duvarları patlayana kadar fagosite ettikleri görülmüştür. Yani hücre başına düşen metabolik yükün artması, sağlam kalan hücrelerin de ölümüne yol açabilir (98). RPE sitoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. RPE’de izlenen lipofuksin miktarı yaşla orantılı olarak giderek artmaktadır (78,99). Bu birikmenin bir nedeni de fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Radyasyon veya oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon zinciri sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar fotoreseptör dış segmentlerinde moleküler hasara yol açmaktadır. Bu anormal moleküller sindirilemeyerek hücrede toplanmakta ve bu durum metabolizmanın daha da bozulmasına yol açmaktadır (68). Hücrelerde lipofuksin miktarının artması hücre sitoplazmasını daraltmakta, bu da hücrelerinmetabolizmasını bozmakta ve hatta hücre ölümüne yol açmaktadır (100). YMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezler de bu bulgulara dayanmaktadır. Yaşa bağlı olarak RPE’nin sayıca azalmasının da katkısıyla makülanın ışık etkisine duyarlılığı artabilmektedir (10).

RPE’de izlenen bir diğere bulgu da RPE pencere defektleridir. Bunlar anjiyografi sırasında erken hiperfloresans gösteren ama sızıntı ve boyanma yapmayan depigmentasyon alanlarıdır. Bunların patolojik incelemesinde RPE’nin bu bölgelerde intakt olduğu, ama zayıflamış ve depigmente olduğu gözlenmiştir (101). Bu pencere defektlerinin yanısıra RPE hücrelerinin lipoid dejenerasyonu da RPE tabakasında izlenen dejenerasyonun öncü bulgularındandır ve ilk defa maymun deneyleri sırasında tespit edilmiştir. Retinada parlak sarı çok küçük noktalar halinde gözlenmektedir ve anjiyografi sırasında boyanma ve sızıntı göstermemektedir (102,103).

YBMD gelişimi sırasında izlenen belirgin bulgulardan biri de RPE’de izlenen fokal hiperpigmentasyondur. Fokal hiperpigmentasyon hastalığının gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır ve KNVM gelişimini etkileyen önemli faktörler arasındadır (104,105).

Hastalığın seyrinde bu kadar önemli bir bulgu olan fokal hiperpigmentasyon ya subklinik olarak gelişen bir KNVM olabilir ya da sadece hastalığın uzun süreli olduğunu, bu bölgede RPE ve Bruch membran hasarının fazla olduğunu ve buralardan RPE dekolmanı gelişebileceğini göstermektedir (10).

RPE dekolmanı veya pigment epitel dekolmanı (PED), RPE’nin keskin sınırlı seröz elevasyonudur. Yaş tip YBMD’nin sık rastlanan bir bulgusudur ve görmeyi önemli ölçüde ilgilendirdiği için hastalık prognozunda belirgin rol oynamaktadır. Subpigment epitelyal bölge, fundus floresein anjiyografi (FFA) sırasında yavaş ve kademeli olarak dolar, uzun süre hiperfloresan kalır ve eğer olaya KNVM eşlik etmiyorsa sızıntı gözlenmez (9,105). PED’ler oftalmoskopik ve FFA bulgularına göre çeşitli gruplarda incelenerek tedavi ve prognostik faktör açısından araştırılmıştır (10). PED’lerin %30-32 si 20-24 ay içinde fibrovasküler skarlara dönüşmektedir (106). Psödovitelliform ve konfluan druzen olarak sınıflandırılan tipleri ise prognozu en iyi olan tipler olarak tespit edilmiştir (9,105)

PED oluşumunda birkaç hipotez öne sürülmektedir. Önceleri PED’lerin, koroidden artmış olan intravasküler basınç nedeni ile gelişen subpigment epitelyal bölgeye sıvı sızıntısı olarak yorumlanmaktaydı. Daha sonraları subpigment epitelyal bölgede olan sıvı birikiminin nedeninin artmış hidrostatik basınç olabileceği gibi osmotik basınç farkı da olabileceği belirtildi (10). Bir diğere görüşe göre ise

subpigment epitelyal bölgede ilerleyen KNVM'den olan sızıntının PED'e yol açtığıdır (107).

1986 yılında ise yeni bir hipotez ortaya atıldı ve PED'deki biriken subpigment epitelyal sıvının koroid değil RPE kaynaklı olduğu öne sürüldü (108). Normalde retinadan koroide doğru, RPE'den aktif iyon transportu ile bir sıvı akımı olmaktadır. Bruch membranında lipid ve lipoprotein birikimi olması ile membranın normal yapısı bozulmakta ve membran hidrofobik hale gelmektedir. Membranın hidrofobik hale gelmesi normal sıvı akımını bozmakta ve sıvının, Bruch membranı ile RPE arasında birikmesine yol açmaktadır (10).

Daha önce de belirtildiği gibi PED'ler, ya KNVM gelişimine bağlı skar oluşumu ile sonuçlanmakta, ya da subpigment epitelyal sıvının spontan emilimi ile dekolman yatışmakta ve geride RPE atrofi ya da hiperpigmentasyonu kalmaktadır. Fakat bazen PED'lerin seyri sırasında beklenmedik bir komplikasyon ortaya çıkmakta ve RPE yırtıkları oluşmaktadır. Bu durum ya kendiliğinden oluşmakta ya da laser tedavisi sonrasında erken veya geç dönemde karşımıza çıkmaktadır. Yırtık foveayı içerirse önemli ölçüde görme kaybına yol açmaktadır (10).

Gass, RPE yırtıklarının tümünün KNVM ile ilişkili olması gerektiğini öne sürmüştür (109). Fakat sonraları yapılan incelemeler bu hipotezin kimi zaman tek başına olayı açıklamakta yetersiz kaldığını göstermiştir (71). Gass'a göre PED geliştikten sonra bunun bir köşesinde yer alan KNVM hem eksüdasyon yaparak dekolmanı arttırmakta hem de kontraksiyona uğrayarak üzerinde yer alan RPE'ye traksiyon uygulamaktadır. Bütün bu traksiyon etkilerinin bir birikimi olarak ve zaten tabakalar arasındaki bağlantıların zayıflamış olmalarının da etkisi ile membranın karşı tarafındaki RPE'de bir yırtık oluşmaktadır ve tanjansiyel traksiyon güçlerinin etkisi ile de hızla büyümektedir. KNVM üzerine laser yapılması ise kontraksiyonu hızlandırmak yolu ile bu olaya katkıda bulunmaktadır (109). KNVM ile ilişkili olan yırtıklarda KNVM'nin RPE ile epitelin bazal membranı arasında ilerleyip bağlantılarını zayıflatması da bir etken olabilir (110).

KNVM'den RPE altına hemoraji oluşursa, hemorajik retina pigment epitelyum dekolmanına yol açabilir (9). Bazen bu hemoraji subretinal bölge veya vitreusa da yayılabilir ve kimi zaman bu tablo koroid malign melanomu ile

karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda eşlik eden druzen ve anjiyografik ve ultrasonografik bulgular önem taşımaktadır (10).

2.1.2.4. Druzen

Druzen klinik olarak retina altındaki fokal beyazımsı-sarı birikintilerdir.

Druzenler küçük oldukları zaman en iyi olarak slit lamba ile retroillüminasyonla görülürler. Genellikle, druzenler arka kutupta kümelenmelerine rağmen fundusta herhangi bir yerde de bulunabilirler. Eksramaküler yerleşimli druzenler görmeyi etkilemezler. Druzenler sayı, ebat, şekil, pigmentasyon, dağılım ve retinadan kabarıklığı gibi açılardan oldukça değişken yapıda olabilirler, çoğunlukla çapları 20-100 μm arasındadır (9). Druzenlerin bir kısmı gözden kaybolurken bazıları da makülanın başka bir yerinde ortaya çıkabilirler (9,10). Çoğunlukla druzenler, yalnız olarak görme kaybına neden olmazlar, fakat hafif metamorfozsi, okuma hızında azalma ve kontrast duyarlılıkta azalma yapabilirler. Druzenler daha sonradan ortaya çıkabilecek olan coğrafik atrofi ve KNV için önemli bir risk faktörü göstergesi olabilir (9).

Druzenler şöyle sınıflandırılabilir:

* Sert druzen - 63 μm 'dan küçük, yuvarlak, keskin sınırlı ve sarı-beyaz renkte; FFA ve indosiyanın yeşili anjiyografi (ICGA)'nin geç fazına kadar parlak hiperfloresan noktalar olarak tespit edilirler;

* Yumuşak druzen - 63 μm 'dan büyük, sarı, yarı birleşik veya tamamen birleşik, az tanımlanmış, sınırları belli belirsiz, FFA'da floresansı hafif, ICGA'da ise tüm çekim boyunca hipofloresan kalır ve alttaki koroid damarlarını maskeler;

* Bazal laminar druzen - çok sayıda, küçük, çoğunlukla aynı boyutta, yuvarlak ve yüzeyden hafifçe kabarık, sarı renkli lezyonlardır, RPE'nin bazal membranının nodüler hyalin kalınlaşmalarından oluştuğu düşünülmektedir, en iyi FFA ile görülürler (yıldızlı gökyüzü belirtisi);

* Kalsifik druzen - distrofik kalsifikasyona bağlı olarak parlak görünümlüdür (9,10,111).

KNVM gelişmesi açısından aşağıdaki nedenler artmış risk faktörleridir;

- multipl, büyük druzen
- fokal RPE hiperpigmentasyonu
- oküler özellikler açısından sistemik hipertansiyon bağımsız, aditif etkili bir risk faktörü olabilir (9).

Druzenin oluşumu için bugüne kadar çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür fakat genellikle bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu düşünülmektedir (10). Burns ve Feeney-Burns ise en azından bazı druzenlerin apoptozis yolu ile Bruch membranı üzerine dökülmüş olan RPE parçalarından oluştuğu görüşünü öne sürmüşlerdir (93).

Elektronmikroskopik bulgulara göre druzenin oluşumu 4 evreye ayrılmaktadır. İlk evrede RPE hücrelerinin subpigment epitelyal bölgeye tomurcuklanması söz konusudur, bu tomurcuklanan kısım halen hücre sitoplazması ile ilişki halindedir ve etrafı bazal membran ile çevrelenmiştir. Daha sonra tomurcuklanan kısım tamamen ana hücreden kopmakta ve dejenerasyona uğramaktadır. Son evrede ise RPE'nin altında oluşan nodüler boşlukta veziküller, granüller, tübüler ve lineer materyalden oluşan bir birikinti gözlenmektedir. İşte tam olarak oluşmuş druzen, dejenerasyonun bu son evresini temsil etmektedir (112).

Druzenin kalıtsal özellikler gösterdiği de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (94,113). A.F. Deutmann, dominant bir kalıtım şekli izleyen druzenden bahsetmiş ve ayrıca druzenin ayrıntılı incelemelerinde her iki göz arasında hem dağılım hem de druzenin kimyasal yapısı açısından çok büyük benzerlikler gözlenmesi dikkat çekici bir bulgu olmuştur (113). Bu bulgular druzen oluşumunda, yalnızca yaşlanmayla birlikte RPE'den gelen artmış metabolik artık yükünün rol oynamadığı, belki de bu birikintilerin oluşumunu kolaylaştıracak şekilde genetik bir yatkınlığın söz konusu olabileceğini ya da hastalığın oluşumunda rol oynayan dış etkenlere karşı bazı hastaların diğerlerinden daha duyarlı olduğunu göstermektedir (10).

2.1.2.5. Koroidal Neovasküler Membran (KNVM)

KNVM, değişik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilmekte ve yerleşim yerine de bağlı olarak, özellikle maküla bölgesinde görülenler başta olmak üzere önemli ölçüde görme kayıplarına yol açabilmektedirler. Genel olarak KNVM'yi

koryokapillaristen başlayarak subretinal aralık ve retinaya kadar uzanan yeni damar oluşumları olarak tanımlayabiliriz. Bu membran yapıları ya hemoraji, eksudasyon gibi sekonder etkileri ile ya da skar dokusu oluşumu ile görme azalmasına yol açmaktadır ve tedavilerinde laser veya cerrahi metodlar kullanılmaktadır (10).

Bu güne kadar 30'dan fazla hastalığın seyri sırasında KNVM görüldüğü bildirilmiştir. Bunların içinde KNVM'nin en sık rastlandığı hastalık grubu kuşkusuz YMD'dir (114,115). Fakat genç yaşta bazı hastalarda da KNVM'ler izlenebilmektedir (10). Genç yaş grubundaki KNVM'lerin en sık rastlanan nedeni yüksek miyopidir (116). Yüksek miyopinin yanısıra retina ve koroidin bazı inflamatuvar hastalıklarının seyri sırasında, angioid streaks gibi bazı yapısal anomalilerde de KNVM, tabloyu daha komplike hale getiren unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Yapılan histopatolojik incelemelerde tespit edilen en çarpıcı bulgulardan biri de etyolojisi ne olursa olsun KNVM'lerin yapısal olarak birbirlerine büyük benzerlikler göstermeleridir. Bu membranların hücresel çatısının RPE, endotel hücreleri, miyofibroblastlar, eritrositler, glial hücreler, fotoreseptör hücreleri ve makrofajlardan oluştuğu; ekstraselüler matrikste ise kollajen ve fibrinin ana yapı taşlarını oluşturduğu gözlenmiştir (10). Bu bulgular, hem idiyopatik KNVM'de hem de Oküler Histoplazmozis olgularında gözlenmiştir ve bu yapının YBMD'de gözlenen yapıdan tek farkı YBMD'deki membranlarda gözlenen bazallaminer birikintilerin bu membranlarda gözlenmemesidir (117).

KNVM'lerin incelenmesi sırasında dikkati çeken ilk bulgu Bruch membranındaki çatlaklar olmuştur. Önceleri pek fazla önem verilmeyen bu bulgu daha sonra yapılan çalışmalarda olayın patogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak görülmüştür.

Bu konuda geliştirilen ilk hipotezlerde Bruch membranındaki çatlaklardan, retina altına sıvı sızıntısı olduğu ve serbest dolasan histiyosit ve fibroblastların bu bölgeye göç ederek, organize olduğu ve beslenmeyi sağlamak üzere de koryokapillaristen bir takım damar yapılarının uzandığı şeklinde olmuştur (10).

Daha sonraları yapılan çalışmalarda da Bruch membranında izlenen çatlakların olayın gelişiminde önemli rol oynadığı doğrulanmış fakat olay hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edildikten sonra bu olayın, oluşan bir hasara karşı vücudun

tamir mekanizmasından başka bir şey olmadığını düşündüren bulgular elde edilmiştir (10).

Growth faktörlerle ilgili çalışmalar olayın mekanizması hakkındaki bilgilerimizin artmasına önemli katkılarda bulunmuştur (10). KNVM'lerin, angiogenezi uyaran ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir(118).

Hipoksiye sekonder olarak salındığı bilinen growth faktörlerden Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), Basic Fibroblast Growth Faktör (BFGF), Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β) ve Platelet Derived Growth Faktörün (PDGF) KNVM ve vitreusta, yüksek oranda bulunması, özellikle de VEGF'nin olayın oluşumunda önemli rol oynadığını düşündürmektedir (119,120). Bu bulgular özellikle YBMD'de izlenen KNVM'lerin oluşumunda hipoksinin önemli bir rol oynadığı hipotezlerinin ortaya atılmasına neden olmuştur (10). Retinayı besleyen iki önemli vasküler yatak vardır. İç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakası, retinal kapiller yataktan beslenmekte ve RPE ve dış nükleer tabaka da koryokapillaristen beslenmektedir (9). İşte neovasküler YMD'de özellikle bu dış nükleer tabaka ve RPE'de, VEGF'nin yoğun olarak tesbit edilmesi bu bölgelerde yoğun bir iskeminin yaşandığı görüşünü desteklemektedir (119).

Bütün bu çalışmalar olayın gelişimini daha iyi olarak canlandırmamıza çok büyük katkıda bulunmuştur. Yaşlanma ile birlikte retinanın dış katlarında veya koryokapillariste, hipertansiyon ve özellikle de arterioskleroz nedeni ile yoğun bir iskemi oluşmakta ve bu da angiogenezi uyaran growth faktörlerin salınımına yol açmaktadır (10).

Growth faktörlerin etkisi ile uyarılan yeni damar yapıları iskemik bölgeye doğru, ya zaten hastalık nedeniyle var olan Bruch membran hasarlarını kullanarak ya da ilerleyen endotelin litik etkisinden faydalanarak Bruch membranını geçmekte ve subretinal bölgeye yayılmaktadır (119). Daha sonra bu vasküler yapıların etrafında TGFB ve PDGF etkisi ile fibroglial bir çatı oluşmaktadır (119,120). Koroidin ultrastrüktürel incelemelerinin ortaya çıkardığı sonuçlar koroidde zaten böyle bir etkinin oluşmasını kolaylaştıran özellikler olabileceği görüşünü ortaya koymuştur (10). Koryokapillarisin birbirinden bağımsız damar yumaklarından oluştuğu ve her bir yumağında birbiri ile anastomoz yapmayan ayrı ayrı arteriyel sistemlerle

beslendiği gösterilmiştir. Her bir yumak bölgesi ise birbirinden sıvı geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır. Neovasküler YBMD'si olan hastalarda bu sıvı geçirmeyen ayırım bölgelerinin maküla bölgesinde daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu durumda, bu bölgelerin hipoksi gibi dış etkilere karşı daha duyarlı olduğu ve özellikle bu zayıf bölgelerde KNVM gelişiminin kolay olabileceği düşünülmüştür (64). Ayrıca bu bulgular genetik yatkınlığın da açıklanmasına kısmen yardımcı olmuştur (10).

Genç yaştaki hastalarda izlenen KNVM'lerin etyolojisi ne olursa olsun kadınlarda daha sık izlendiği gözlenmiştir (10,116). Genç yaştaki hastalarda izlenen KNVM'lerin en sık rastlanan nedeninin yüksek miyopi olduğu daha önce belirtilmiştir (%62) (116).

Miyopinin dışında kalan nedenler arasında ise, en büyük grubu idiyopatik ve inflamatuvar hastalıklarda izlenen KNVM'ler oluşturmaktadır (116). Punktat iç koroidopati, multifokal koroidit gibi inflamatuvar hastalıklarda izlenen KNVM'ler genç yaşta izlenen tüm KNVM'ler arasında %12'lik bir oranda yer almaktadır (116).

İdiyopatik KNVM'lerin incelenmelerinde subretinal inflamatuvar reaksiyonunun bunların oluşumunda tetik çektğine dair bulgular içermektedir ve kimi zamanda KNVM ile vaskülarize inflamatuvar dokunun klinik olarak ayrılması oldukça güç olmakta ve ancak histopatolojik incelemelerin tamamlanmasından sonra ortaya çıkmaktadır (121). Oysa böylesine bir ayırım hastalığın tedavisini planlamada oldukça önemlidir (10).

Punktat iç koroidopati, multi- fokal koroidit ve progresif subretinal fibrozisle birlikte izlenen multifokal koroidit belkide aynı hastalığın değişik formları olarak karşımıza çıkmaktadırlar ve bunlarda izlenen KNVM'ler RPE'nin önünde ve subretinal bölgede yer almaları nedeni ile cerrahi olarak daha iyi prognoza sahiptirler (10). Olsen ve ark.ları bu membranların oluşumunda şöyle bir hipotez öne sürmüşlerdir: Öncelikle koryokapillaris veya RPE'de oluşan inflamatuvar reaksiyon Bruch membranında bir zedelenmeye yol açmaktadır. Bundan sonra küçük damar yumakları zedelenmiş Bruch membranını geçerek subretinal bölgeye ulaşmakta ve daha sonra da bir veya daha fazla damar yumağı, neovasküler kompleksi oluşturmak üzere birleşmektedir. Bu yapının kenarında yer alan RPE hiperplaziye uğramakta ve fibrositler bu kompleksin ortasını infiltre etmektedir. Son aşamada ise fibroblastlar

kontrakte olmakta ve traksiyon etkisi, hemoraji, eksudasyon veya hepsi birlikte skatris oluşumuna yol açarak gelişimini tamamlamaktadır (122).

Gass, YBMD'de izlenen KNVM'ler ile inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak gelişen KNVM'lerin temel farkının yerleşim yerleri olduğunu göstermiş ve hem klinik bulgular hem de prognoz açısından izlenen farklılığın bu yerleşim yeri değişikliğinden kaynaklandığını öne sürmüştür (123). Birçok çalışmada Oküler Histoplazmozis'e sekonder olarak gelişen membranların subretinal bölgede yayıldıkları, bu bölgede zayıf bağlantılarının olduğu ve bu nedenle de cerrahi olarak çıkarılmalarının daha kolay ve az travmatik olduğu gözlenmiştir. Oysaki YBMD'de bu membranlar subpigment epitelyal bölgede yer almaktadır. YBMD'de, hem RPE ve Bruch membranı bağlantılarının zayıflaması, hem de bu membranların çevre dokulara sıkı bağlantılarının olması nedeni ile bu membranların cerrahi olarak çıkartılmaları esnasında membranla birlikte RPE'nin de önemli bir kısmı kaybedilmektedir ve buna bağlı olarak da görme prognozu düşmektedir (10).

2.1.3. Okuler Bulgular

Hastalarda tipik olarak bir veya her iki gözde bulanık görme veya metamorfopsi şikâyetleri olabileceği gibi asemptomatik de olabilirler. Özellikle loş ışıkta okuma kabiliyetinin azalması kadar karanlık adaptasyonundaki bozulma da diğer sık görülen şikâyetlerdendir (9,111). Bazı neovasküler YBMD'li vakalarda ani görme kaybı bildirilmiş olsa da bunlar hariç tutulduğunda hastalığın başlangıcı genellikle subakuttur. Amsler grid testinde santral 20° görme alanı içerisinde metamorfopsi tespit edilebilir (9).

2.1.3.1. Kuru Tip YBMD

Kuru tip YBMD'deki görme kaybı coğrafik koryoretinal atrofiye bağlıdır ki bu klinik görünüm bir veya daha çok RPE atrofisi alanlarının birleşmesiyle oluşur. Bu alanlar tipik olarak küçüktür (bir disk alanından daha küçük) ve taç yaprağına benzer bir şekilde foveayı çevreleyebilir fakat sonunda bunlar birleşerek çapı 7 mm'yi bulan geniş bir santral lezyonu oluşturabilirler. Bu hastalığın en son aşaması,

santral areolar koroidal distrofi veya pattern distrofi de olduğu gibi diğer maküler hastalıkların en son aşamaları ile benzer olduğundan ayırtelemeyebilir. Eğer foveanın merkezi korunmuş ise santral vizyon çok iyi olsa da okuma vizyonu az olabilir. Bazı zamanlarda ciddi atrofi olmasına rağmen görme keskinliği yalnızca hafif etkilenmiş olabilir. Tümünde olmasa da coğrafik atrofi gözlerin çoğunda druzen vardır. RPE’de görülen fokal hiper veya hipopigmentasyon gibi değişiklikler YBMD ile birlikte olabilirler ve bu durum coğrafik atrofiden farklıdır (9).

Druzen: Klinik olarak druzen, retina altındaki fokal beyazımsı-sarı birikintilerdir (9,111). Druzenler küçük oldukları zaman en iyi olarak slit lamba ile retroillüminasyonla görülürler (9). Genellikle, druzenler arka kutupta kümelenmelerine rağmen fundusta herhangi bir yerde de bulunabilirler (9,111). Eksramaküler yerleşimli druzenler görmeyi etkilemezler. Druzenler sayı, ebat, şekil, pigmentasyon, dağılım ve retinadan kabarıklığı gibi oldukça değişken yapıya sahiptirler ve çoğunlukla çapları 20-100 µm arasındadır (9). Druzenlerin bir kısmı gözden kaybolurken bazıları da makülanın başka bir yerinde ortaya çıkabilirler (9,10,111). Çoğunlukla druzenler, yalnız olarak görme kaybına neden olmazlar, fakat hafif metamorfopsi, okuma hızında azalma ve kontrast duyarlılıkta bozulma yapabilirler (9,111). Druzenler daha sonradan ortaya çıkabilecek olan coğrafik atrofi ve KNVM için önemli bir risk faktörü göstergesi olabilirler (9).

Druzenler şöyle sınıflandırılabilir:

- * sert druzen - küçük, yuvarlak, keskin sınırlı ve sarı-beyaz renktedir.
- * yumuşak druzen - büyük, tanımlanması zor, sınırları belli belirsizdir.
- * bazal laminar druzen - çok fazla sayıda, küçük, uniform, kabarık, sarı lezyonlar, en iyi floresein anjiografi ile görülürler (yıldızlı gökyüzü belirtisi).
- * kalsifik druzen - distrofik kalsifikasyona bağlı olarak parlak görünümlüdür (9,10).

Druzenin çeşitli klinik özellikleri ve RPE anomalileri ile birlikte olması KNVM gelişimi için artmış risk faktörleridir (9,111).

KNVM için yüksek risk faktörleri:

- * multipl, büyük druzen
- * fokal RPE hiperpigmentasyonu

Sistemik hipertansiyon, bu oküler özelliklere ek olarak KNVM gelişimini artırıcı bağımsız bir risk faktörü olabilir (9,10).

2.1.3.2. Yaş Tip YBMD

Yaş tip YBMD'nin en önemli belirtisi, KNVM'nin koryokapillaristen maküler alan içerisine doğru büyümesidir. Arka kutuptaki klinik etkileri benzerdir, fakat şunları içerebilir;

- subretinal sıvı,
- maküler ödem,
- retinal, subretinal veya sub-RPE kanaması,
- retinal veya subretinal lipid,
- subretinal pigmentli halka veya plak benzeri membran,
- subretinal gri veya sarı-yeşil renk değişikliği,
- retina pigment epitel dekolmanı veya yırtığı,
- diskiform skar,
- subretinal fibröz doku ve
- radyal koryoretinal katlantılar.

Kuru tip YBMD ile birlikte olan unsurlardan ki bunlar; druzen, RPE atrofisi ve fokal depigmente veya hiperpigmente alanlar tipik olarak hem KNVM'den etkilenen gözde hem de diğer gözde mevcuttur (9). Buna rağmen YBMD'ye sekonder olarak gelişen KNVM bu prekürsör lezyonlardan herhangi birisi olmadan da ortaya çıkabilir, eğer bu lezyonlar yoksa KNVM'nin diğer nedenleri de düşünülmelidir (1).

Histopatolojik olarak, YBMD'den etkilenen hastalarda özellikle temporal retinada, maküla dışında periferel KNVM gelişebilir. Bazen böyle lezyonlar klinik olarak aşikâr, ekvatorun gerisinde subretinal kanama ve sıvı birikmesi ile sonuçlanabilir. Bu periferel diskiform dekolmanlar nadiren tedavi gerektirirler(9).

Retina Pigment Epitel Dekolmanı: Bir RPE dekolmanı veya pigment epiteli dekolmanı (PED) RPE altındaki fibrovasküler doku, RPE altındaki kanama, RPE altındaki sıvı veya druzenlerin birleşmesine bağlı olarak oluşabilir. Bu RPE dekolmanlarının her birisinin spesifik floresein anjiyografik özellikleri tanımlanmıştır.

Fibrovasküler PED'in özellikleri gizli KNVM'ye benzer şekilde tanımlanmıştır (9,10). Hemorajik PED'ler anjiogramların bütün fazlarında başından sonuna kadar hep floresein blokajı gösterirler (1,10). Seröz PED'ler anjiogramın erken fazlarında kubbe şeklinde bir dekolman altında düzenli parlak hiperfloresans gösterirler, geç fazda da bu parlak floresans devam eder. Kümeleşmiş druzenler (druzenoid PED'ler) erken fazda biraz parlak, düzenli floresans gösterirken geç fazda floresans azalır (9).

2.1.4. Tanı ve Yardımcı Testler

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısında en önemli basamak hastanın semptomları ve oftalmoskopik muayene bulgularıdır. Metamorfopsi, santral veya parasantral skotom, ani, nonspesifik merkezi görme azalması semptomlarından herhangi biri mevcut olan hastalarda YBMD'den şüphelenilmelidir (124). YBMD için en spesifik semptom metamorfopsidir, bu da Amsler grid testi ile tespit edilebilir (125). Direkt ve/veya indirekt oftalmoskopi ile saptanan bulgular ise; gri-yeşil renkte subretinal lezyon, subretinal sıvı ve/veya hemoraji, kistik retinal ödem, RPE elevasyonu ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir.

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

- Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)
- İndosiyanın Yeşili Anjiografisi (İSYA)
- Optik Koherens Tomografisi (OCT)

2.1.4.1. Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)

Floresein anjiografi KNVM şüphesi olan olgularda lezyonun özelliklerini belirlemek ve hastanın eldeki tedavi yöntemlerinden yararlanma potansiyelini tespit etmek için faydalıdır. KNVM'nin varlığını tespit etmek, boyutunu, yerleşimini, bileşenlerinin içeriğini değerlendirmek tedavi endikasyonu olup olmadığına ve eğer endikasyon varsa hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için büyük öneme sahiptir (126,127). Eğer lezyon iyi sınırlı ise, foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktası aracılığı ile lokalizasyonu belirlenebilir.

Lezyonun lokalizasyonu anjiografik olarak şöyle sınıflandırılır:

- Ekstrafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı $\geq 200 \mu\text{m}$)
- Jukstafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μm)
- Subfoveal (FAZ merkezinin altında)

Neovasküler YBMD'deki KNVM anjiografik olarak 3 grupta sınıflandırılır :

1. Gizli KNVM :

- a) Fibrovasküler PED b) Kaynağı belirsiz geç kaçak (KBGK)

2. Klasik KNVM

3. Mikst :

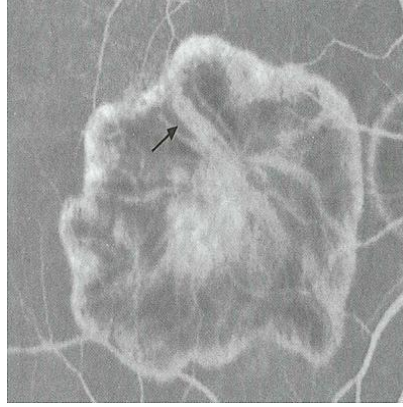
- a) Baskın klasik: % 50'si ve daha fazlası klasik komponent
- b) Minimal klasik: % 50'sinden azı klasik komponent

Non-neovasküler YBMD FFA bulguları

FFA'da sert druzen tipik olarak üzerindeki RPE'nin incelmesine ve depigmentasyonuna bağlı olarak pencere defekti gösterir (128). Yumuşak druzen FFA'da progresif hiperfloresans ve sınırları aşmayan boya göllenmesi gösterir. Yumuşak druzenler bir araya geldiğinde sonuç druzenoid RPE dekolmanıdır (129). Druzenoid RPE dekolmanı FFA'da seröz PED'den daha az floresandır. Zayıf boyanır ve geç fazlarda solar (130). Fokal hiperpigmentasyon FFA'da floresansın blokajı şeklinde görülür ve histolojik olarak fokal RPE hipertrofisi ve dış retina ile retina altı alana pigment göçü ile karakterizedir (128). Non-coğrafik atrofi tipik olarak erken noktalı floresans gösterir ve pencere defektine uyacak şekilde geç dönemde solar. Aksine coğrafik atrofi alttaki koryokapillarisin atrofisine bağlı olarak erken hiperfloresans göstermez, sadece büyük koroid damarları izlenir. FFA'nın geç fazında ortaya çıkan derin koroid ve sklera boyanması sınırları belirgin hiperfloresans olarak görülür (Şekil 2) (130).



**Şekil 1: Coğrafik Atrofi
fundus fotoğrafı**

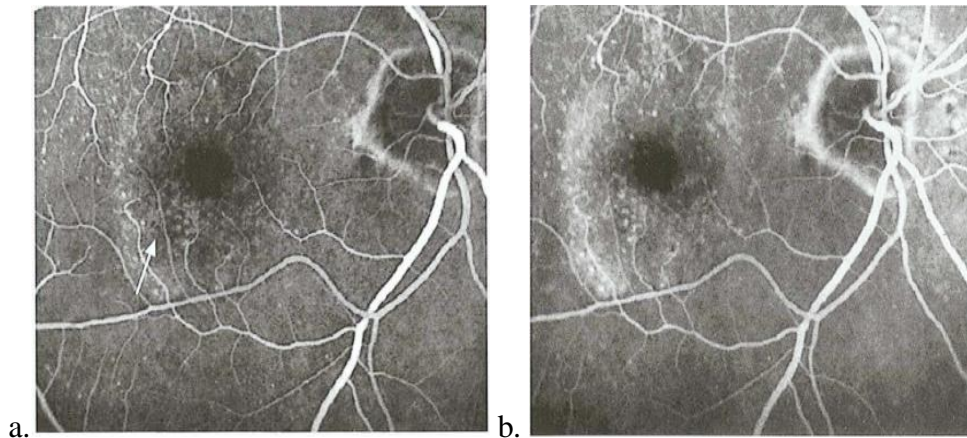


**Şekil 2: Coğrafik Atrofi
FFA'da belirgin Koryokapillaris atrofisi(ok)
Koroid damarları (ok)
Belirgin koroid damarları (ok başı)**

Gizli KNVM FFA bulguları

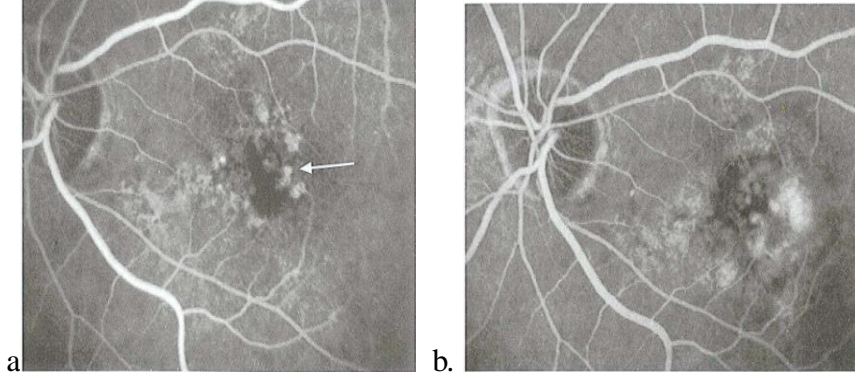
İki şekilde anjiyografik bulgu verir (131):

1. Fibrovasküler PED: Stereoskopik anjiyogramlarda RPE'nin düzensiz elevasyonu ile, erken fazlarda minimal düzensiz boyanma, enjeksiyondan 1-2 dk sonra gittikçe artan hiperfloresans izlenir. Midfazda benekli boyanma, sınırları klasik kadar keskin sınırlı ve parlak değildir, geç fazlarda boyanma, kaçak olabilir (Şekil 3). Birlikte seröz PED bulunabilir. Klasik KNVM'den erken hiperfloresansın belirgin ve parlak olmaması, sınırlarının genelde silik kalması ile ayrılır.



Şekil 3: Fibrovasküler PED (a. erken dönem b. geç dönem)

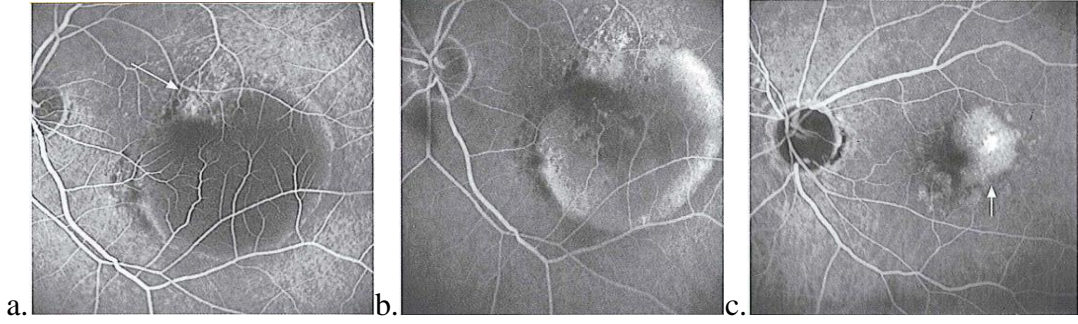
2. Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (KBGK) : Düzensiz RPE elevasyonu, erken ve orta fazlarda kaynağı belli olmayan bir hiperfloresans veren (klasik membran kadar parlak olmayan), FFA’da 2-5 dk’da benekli, iğne ucu hiperfloresans, yaygın sızıntı ve boyanma olarak görülür (Şekil 4). Anjiyogramın erken veya orta fazlarında klasik KNVM ve fibrovasküler PED sızıntısının kaynağı değildir.



Şekil 4: Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (a. erken dönem b. geç dönem)

Pigment Epitel Dekolmanı (PED) FFA bulguları

Seröz PED fundus biyomikroskopisinde kolayca görülebilen, oval veya yuvarlak, saydam görünümlü, sınırları belirgin RPE elevasyonudur. Anjiyografide erken arteriyovenöz fazda progresif, uniform hiperfloresans; geç fazda ise floreseinin yoğun göllenmesini gösterir. Hiperfloresansın progresyonu floreseinin Bruch membranından RPE altı alana hızlı hareketini gösterir. Druzenoid PED, erken fazda zayıf floresans gösterir, geç fazda solar (Şekil 5). Hemorajik PED’de hemoraji tüm fazlarda koroid floresansını bloke eder. Vasküler PED, orta fazda lekeli floresans gösterir.

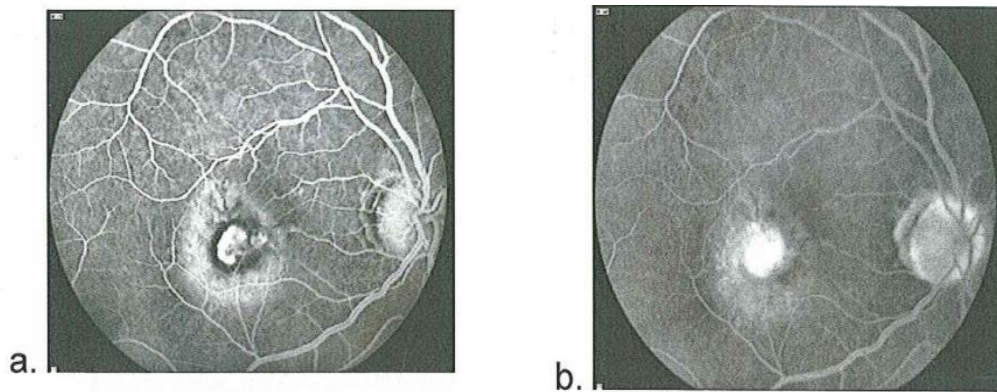


Şekil 5: Pigment Epitel Dekolmanı (a. seröz PED, erken dönem b. seröz PED, geç dönem c. druzenoid PED)

Yanuzzi'nin 129 hastadan oluşan gizli KNVM olgulu serisinde anjiyografik lezyonlar 7 hastada (% 5) seröz PED, 65 hastada (% 51) KBGK, 38 hastada (% 29) fibrovasküler PED, 19 hastada (% 15) vaskülarize ve seröz PED olarak bildirilmiştir (132).

Klasik KNVM FFA bulguları

Anjiyografinin erken fazından itibaren düzgün sınırlı, çevresinde koyu sınırlı olan, parlak koroidal floresans ile belirir. Sızıntıda giderek artma, sınırlarda bulanıklaşma görülür. Vasküler paternler olabilir; dantelsi, besleyici damar, retina lezyon anastomozu gibi, geç fazlarda ise KNVM'den sızan boya, sınırları silikleştirir (kaçak) (Şekil 6) (131).



Şekil 6: Klasik KNVM (a. erken dönem b. geç dönem)

Mikst KNVM FFA bulguları

TAP ve VIP çalışmalarında lezyon komponent oranları ayrıca değerlendirilmiş, anjiyografik olarak klasik komponenti % 50'den fazla olanlar baskın klasik, % 50'den az olanlar ise minimal klasik olarak sınıflandırılmıştır (133).

2.1.4.2. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi (İSYA)

Floresein anjiyografi retina dolaşımının görüntülenmesinde oldukça yararlı olmasına karşın koroid dolaşımı için aynı derecede başarılı değildir. Boya karakteristiği İSYA'da koroidin daha iyi görüntülenmesini mümkün kılar (131). Koroidal dolaşımı göstermede İSYA'nın FFA'ya birçok üstünlüğü vardır. Kanda indosiyenin yeşilinin % 98'i proteinlere bağlı iken, floreseinin % 60-80'i bağlıdır. Floreseinin fundus pigmenti, hemoraji ve eksudalardan geçişinin zayıf olması ve ayrıca koryokapillaristen boyanın hızla sızması nedeni ile normal ve anormal koroid damarlarının incelenmesi güçleşir. Oysaki indosiyenin boyası tarafından absorbe edilen kızılötesi ışınlar melanin ve ksantofil gibi normal oküler pigmentlerden kolayca geçebilir. Bu kızılötesi ışın emisyonu hemoraji, seröz sıvı, lipid ve pigment birikintileri gibi patolojilere rağmen neovasküler yapıların görüntülenmesini sağlar (133). İSYA'nın erken fazı boya enjeksiyonundan 1 dakika sonra oluşmakta; 5-15 dakika sonra orta faza geçilmekte difüz, homojen koroidal dolun gözlenmektedir. Bu fazda hiperfloresan lezyonlar arka hipofloresansın üzerinde belirlemektedir. Enjeksiyondan 15 dk sonra olan geç fazda ise retinal veya koroidal damarlar gözlenmezken koroide ait patolojiler, KNVM hiperfloresan olarak görülür.

Klasik KNVM İSYA bulguları

Bulgular FFA'dakine benzer ancak o kadar net değildir.

Gizli KNVM İSYA bulguları

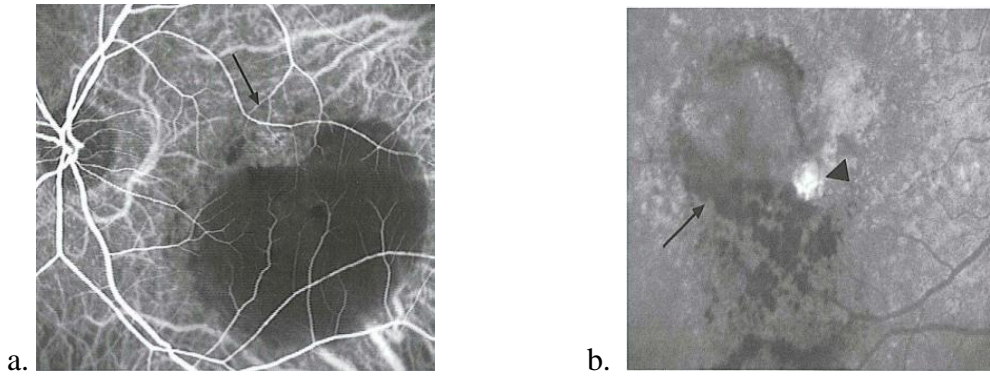
İSYA'da iki şekilde tanımlanır; seröz PED'le olan ya da seröz PED olmadan. Ayrıca sıcak nokta (hot spot/fokal) ya da plak şeklinde de sınıflandırılabilir.

- Seröz PED'le birlikte olmayan gizli KNVM; RPE altı, KNVM'den kaynaklanan retina altı hiperfloresan ve irregüler boyanma ile karakterizedir. İSYA anormal damarların erken vasküler hiperfloresansını ve geç boyanmasını gösterir. İSYA'da belirgin kenarlar görülmesi iyi sınırlı KNVM olarak tanımlanır. Seröz

PED'le birlikte olan gizli KNVM; İSYA'da erken vasküler hiperfloresans ve KNVM'nin geç boyanmasını gösterir. Seröz PED, İSYA'da hipofloresandır (Şekil 11.a). İSYA, seröz PED ile vaskülarize PED ayırımında FFA'ya yardımcıdır (134,135).

- Sıcak nokta (Hot spot); bir disk çapından küçük, iyi ayırt edilebilen KNVM alanıdır, sızdıran aktif proliferatif damarları temsil etmektedir (Şekil 7.b). Retinanın anjiyomatöz proliferasyonu (RAP) fokal gizli KNVM ve polipoidal tip KNVM hot spotların sub-gruplarıdır.

- Plaklar; bir disk çapından daha büyük gizli KNVM alanlarıdır. Sınırları belirgin ya da silik olabilir. Belirsiz sınırların nedeni keskin kenarların olmayışı ya da blokaja bağlıdır. Genelde geç boyanma gösterirler ve fark edilir bir sızıntı yoktur. Gizli KNVM plakları yavaşça büyüme gösterirler.



Şekil 7: İSYA (a. erken dönem hipofloresan seröz PED b. geç dönem hiperfloresan sıcak nokta)

Gizli KNVM'ler ayrıca hot spotların ve plakların kombinasyonu şeklinde de görülebilirler. Kombine lezyonlar; marjinal spotlar, üst üste spotlar ve uzak spotlar olarak sınıflanır. İSYA gizli KNVM'lerde önemli bir rol oynamaktadır. İSYA gizli KNVM'lerin tedavi edilebilir olan % 30'unu belirleyebilir. Bu yüzden gizli lezyonlar için FFA'ya yardımcı bir yöntem olarak uygulanmalıdır (136,137). İSYA'nın avantajı, sınırları belli olmayan KNVM ile YBMD'ye sekonder kanama, eksuda veya pigmentle sınırları gizlenmiş KNVM'nin tespitinde kullanılmasıdır (Şekil 8)(138).



Şekil 8: a. FFA’da hipofloresan hemorajik PED

b. İSYA’da hemorajik PED(ok)

optik disk kenarında polipoidal KNVM (ok başı)

c. geç faz İSYA, KNVM ile uyumlu fokal hiperfloresans

2.1.4.3. Optik Koherens Tomografisi (OCT)

Optik koherens tomografisi, infrarede yakın spektrumdaki (810 nm) diyode lazer ışını kullanır (139). Retina tabakalarının çoğu infrarede yakın ışığa geçirgen olduğu için lazer ışını RPE ve koryokapillaris kadar nörosensoryal retina boyunca geçer. OCT tarafından her noktada ölçülen yıkıcı interferans miktarı retina kalınlığı ölçümüne çevrilir ve retina çapraz kesiti grafik olarak, renklendirme yapılarak gösterilir. Göze temas etmeden çekilebilmesi, invazif olmayışı, yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi önemli avantajlarıdır. Retina hakkında ayrıntılı morfolojik değerlendirme sağlamanın yanında, retina ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesine de olanak sağlar (140).

Druzen

OCT’de druzen RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür.

Pigment Epitel Dekolmanı

Üç farklı grup altında incelenebilir; seröz PED, fibrovasküler PED, hemorajik PED. Seröz PED, OCT’de retinanın ve RPE’nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE dekolmanı altında kalan bölge mutlak hiporeflektans özelliğe sahip olduğu için siyah boşluk şeklinde görülür. Dekole RPE bölgesinin altında kalan koroid yansıması

gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Bazı hastalarda seröz PED'e retina altı ya da retina içi sıvı birikimi de eşlik edebilir. Retina içi sıvı birikimi özellikle fovea bölgesinde ve kistik karakterdedir. Retina altı sıvı birikimleri ise tipik olarak RPE dekolmanının kenarlarında, retina altında hiporeflektans boşluk şeklinde görüntülenir. Fibrovasküler PED, seröz PED'e göre daha küçük ve daha sığ retina-RPE elevasyonlarına neden olurlar. Dekole bölgedeki RPE'nin sınırları genellikle net değildir. Seröz dekolmanların aksine orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. Dekole RPE altında kalan koroid yansımaları gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Hemorajik PED'in OCT'deki tipik görünümünden dekolle RPE altındaki kanın neden olduğu yansıma özelliği sorumludur. Dekole bölgedeki RPE altında kalan boşluk kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur. Genellikle seröz PED'den daha küçüktürler. Koroid yansımaları gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Kan zamanla yerçekiminin etkisiyle alt seviyelerde birikerek OCT'de dekolle bölgenin altındaki boşlukta yoğunlaşmış kan ve bunun üstünde seröz sıvı şeklinde iki farklı yansıma özelliği gösterebilir. (141).

Koroid Neovaskülarizasyonu

Koroid neovaskülarizasyonları OCT görüntülerinde RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperflektans bandın lokalize bir şekilde kalınlaşmasına, retina içine doğru genişlemesine neden olurlar. Koroid neovaskülarizasyonlarının oluşturduğu yüksek yansıma altlarında kalan dokularda gölgelenme alanlarına neden olur ve bu dokuların yansıma özelliklerini zayıflatırlar. YBMD olgularında koroid neovaskülarizasyonunun çevre dokularla olan komşulukları net olarak görüntülenemez. OCT görüntülerinde koroid neovaskülarizasyonunun aktivitesi hakkında bilgi veren 3 temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve koroid neovaskülarizasyonundaki fibrozistir. Retina içi ve retina altı sıvı birikimleri birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir. Hemorajiler de aktif membran varlığına işaret edebilir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır (141,142).

Coğrafi Atrofi

Coğrafi atrofi bölgesinde RPE-koryopakillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retina içi dokular incelmıştır. RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmeyeine bağılı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir (140).

Diskiform Skar

Koroid neovaskularizasyonunun fibrotik komponenti çok ileri olduğu için yüksek yansımaya neden olur. OCT'de RPE-koryopakillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır (140).

2.1.5. YBMD'de Tedavi Yöntemleri

Yaşa bağılı maküla dejenerasyonu tedavisi için günümüzde gittikçe artan tedavi seçeneklerine karşın, henüz hastalığın tam tedavisi bulunamamıştır. 1999 yılına kadar termal lazer tedavisi KNVM' li YBMD'nin tedavisinde kullanılan en yaygın tedavi seçeneğı iken verteporfin fotodinamik tedavisi ve ilaç tedavisindeki yenilikler hastalığın tedavi protokolünde değışikliklere yol açmıştır. Günümüzde artan bu tedavi seçeneklerini bir arada kullanmak mümkündür.

1. MPS çalışması ve Lazer fotokoagulasyonu (LFK)
2. TTT (transpupiller termoterapi)
3. Submaküler cerrahi
4. YBMD'de radyoterapi
5. Intravitreal triamsinolon
6. Anekortav asetat
7. Rheopheresis
8. Anti-VEGF Aptamer
9. Anti-VEGF Antikor
10. Diğeri antianjiyogenikler: talidomid, intravitreal anti-VEGF IgG
11. Fotodinamik tedavi (FDT)
- 12-Medikal tedavi

2.1.5.1. MPS çalışması ve Lazer Fotokoagulasyonu

Son yıllara kadar YBMD tedavisinde tek etkili yöntemin lazer fotokoagülasyon tedavisi olduğu kabul ediliyordu.(9) Lazer fotokoagulasyon tedavisi sadece sınırları iyi belirlenmiş, yerleşim yeri olarak ektrafoveal ya da jukstafoveal membranlar üzerine uygulanır. Tedavinin amacı, neovasküler lezyonu tahrip ederek retinada oluşturabileceği hasarı yavaşlatmak ve görmenin devamını sağlamaktır. Argon yeşil lazer ile KNVM sınırlarını 100µ aşacak şekilde, spotlar birbirini örtecek tarzda fotokoagulasyon uygulanır. Fotokoagulasyon sonucunda membran beyaz renk alır. Lazer fotokoagulasyon tedavisi, ektrafoveal ya da jukstafoveal lezyonların tedavisinde halen altın standarttır (10).

2.1.5.2. Transpupiller Termoterapi (TTT)

Transpupiller termoterapi tıpkı radyoterapi gibi, öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir (143). Tedavi, YBMD’de ilk kez 1999 yılında yayınlanmıştır (144). Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm’lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtasıyla geniş spot çapı (spot büyüklüğü 3 mm civarında) ve genelde düşük güçte (800 mw enerjinin altında) göze yönelterek RPE’deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60 sn’lik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. Dokudaki ısı artışı 10°C’dir, koagulasyon oluşmaz (koagulasyon için gereken ısı artışı 20°C’dir)

2.1.5.3. Submaküler Cerrahi

Cerrahi girişim yapılmadan önce kazanılacak görmeyi tahmin etmek ve ona göre cerrahi uygulamak önemlidir. Preoperatuar görme dercesi önemli bir kriterdir. Günümüzde rutin kullanıma henüz girmemiş olsa bile Scaning laser ophthalmoscopic (SLO) mikroperimetry önemli bir testtir. SLO mikroperimetride tespit edilecek iyi fiksasyon paterni foveal fonksiyonun iyi olduğunu gösterir (145). YBMD’de cerrahi uygulamadan önce SLO mikroperimetri, görme dercesinin ölçümüyle beraber değerlendirilmesi gereken önemli bir testtir.

Cerrahi seçenekler

- a. Submaküler hemorajinin çıkarılması
- b. Subretinal KNVM'nin çıkarılması
- c. Maküler translokasyon
- d. RPE ve iris pigment epiteli transplantasyonu

a) Submaküler hemorajinin çıkarılması

Submaküler hemoraji, RPE ve nörosensoryal retina arasındaki potansiyel boşlukta yerleşir. YBMD'ye bağlı olarak gelişen submaküler hemorajinin cerrahi olarak temizlenmesi görme artışına yol açacaktır. Cerrahi müdahale endikasyonu koyabilmek için;

- Kanın lezyon çapının % 50'sine eşit veya fazla olması
- Hemoraji veya KNVM'nin foveaya doğru ilerlemesi
- Lezyon çapının ≥ 3.5 MPS disk alanı (DA) fakat ≤ 9 MPS DA olması
- Görme derecesinin ışık hissi ile 20/100 değerleri arasında olması gerekmektedir.

Submaküler hemorajinin temizlenmesi sadece semptomun ortadan kaldırılmasını sağlar. Cerrahi takiben hastada geniş maküler skar ve ağır jukstafoveal skotom kalabilir. Uygulanan cerrahi subretinal KNVM'nin tedavi edilmesini kolaylaştırır (145).

b) Subretinal KNVM'nin çıkarılması

Bu cerrahi için en önemli prognostik faktörler,

- Membran lokalizasyonu: RPE önünde yerleşen KNVM membranlarında prognoz İyi, RPE altında yerleşen KNVM membranlarında prognoz kötüdür
- Membranın genç olması prognozun iyi olmasını sağlayacaktır
- KNVM'nin orijini: membran gelişimi foveadan ne kadar uzakta ise prognoz o kadar iyi olacaktır (145)

c) Maküler translokasyon

Temel prensibi foveayı cerrahi olarak subretinal neovasküler membran bölgesinden başka sağlıklı bir RPE sahasına taşımaktır. Böylece fotoreseptörlerde kalıcı hasar meydana gelmeden, nörosensoryel retinanın lezyondan uzak sağlıklı RPE ve koryokapillarisin bulunduğu alana kaydırılması, foveanın fonksiyonunu tekrar yapabilmesini sağlayacaktır (145).

2.1.5.4. Radyasyon Tedavisi

Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı grublarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür. Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNVM'lerde istatistiksel anlamlılığının olmadığı bildirilmektedir (146).

2.1.5.5. Intravitreal Triamsinolon

Steroidlerin neovaskülarizasyonu engelleyici ve geriletici etkisi olduğu bilinmektedir. Her ne kadar steroidlerin anti-anjiojenik etkilerinin olduğu bilirse de YBMD'li olguların tedavisinde yalnız steroid kullanımından istenilen sonuçlar alınamamıştır. Gillies ve ark. yapmış oldukları çalışmada tek doz vitreus içine 4 mg triamsinolon enjeksiyonu yapılan klasik KNVM'li olgular ile triamsinolon tedavisi almayan kontrol grubu arasında görme kaybı açısından anlamlı fark gözlemezken, neovasküler yapıdaki büyümenin üçüncü ayın sonunda anlamlı olarak tedavi uygulanan grupta daha az olduğunu bildirmişlerdir (147). Yaş tip YBMD'li olgularda tek başına steroid kullanımında her ne kadar istenilen sonuçlar gözlenmemişse de, vitreus içi triamsinolon ile verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin beraber kullanımından olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu kombine tedavi ile daha az sayıda fotodinamik tedaviye ihtiyaç duyularak görme artışı veya sabitlenmesinin sağlandığı bildirilmiştir (148). Buna karşılık Ergun ve ark. daha çok gizli KNVM içeren YBMD olgularında uyguladıkları fotodinamik tedavi ve vitreus içi triamsinolonu, orta derecede görme kaybını önlemek açısından yalnız fotodinamik tedavi uygulanmış olan VIP çalışması ile kıyaslamışlar ve farklı olmadığını bildirmişlerdir (149).

2.1.5.6. Anekortav Asetat

Glukokortikoid etkisi düşük, anti-anjiojenik etkisi yüksek yeni anjiostatik kortikosteroidin, anti-anjiojenik etkisini plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

sentezini arttırarak yaptığı düşünülmektedir (150). Bu artan PAI-1 ise ekstraselüler matriks ve endotelial bazal membranın yıkımını sağlayarak endotel hücrelerinin göçünü ürokinaz tip plazminojen aktivatörünü (u-PA) inhibe etmektedir (151). Böylece anjiostatik steroid nedeniyle baskılanan u-PA'nın sonucunda anjiogenik uyarımın olduğu bölgeye yeni damar oluşumu yapısına katılacak endotel hücrelerinin göçü engellenir. Ayrıca anekortav asetatın VEGF ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi anjiogenik büyüme faktörlerini baskılayarak da yeni damar oluşumunu engellediği bildirilmiştir (152). Anekortav asetat, spesifik olarak tasarlanmış bir kanülle 6 ay aralıklarla lokal anestezi altında arka sklera üstüne enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Anekortav asetatın etkisini ve güvenliğini araştırmak için klasik KNVM'li olgulara üç ayrı dozda (30 mg, 15 mg veya 3 mg) uygulanmış ve kontrol grubu ile bir yıllık takip sonuçları karşılaştırılmıştır (153). Onikinci ayın sonunda gerek ortalama görme düzeylerindeki değişiklik açısından, gerekse görmenin sabitlenmesi ve şiddetli görme kaybının önlenmesi açısından 15 mg verilen anekortav asetatın kontrol grubuna üstünlüğü gözlenmiştir. Bu etkinin 2 yıl boyunca takip edilen olgularda da devam ettiği bildirilmiştir. Faz III çalışmasında ise, klasik YBMD'li olgularda 15 mg anekortav asetat uygulanımı ile fotodinamik tedavi arasındaki fark araştırılmıştır (154). Bu çalışmanın bir yıllık takibinin sonucunda fotodinamik tedavi uygulanan olgular ile anekortav asetat uygulanan olgular arasında görme düzeyinin korunması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anekortav asetat kullanımının YBMD'li olgularda görme kaybını hızla azalttığı saptanmıştır (153,154). Ancak, yeni anti-VEGF tedavi seçenekleri görme artışı sağlayabilirken, anekortav ancak görme kaybını azaltmaktadır.

2.1.5.7. Rheopheresis

İlerlemiş kuru tip YBMD için araştırılan bu yöntemde, patogeneizde etkili olduğu bilinen retina ile koroid arasındaki dolaşımı bozduğu düşünülen yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin, α 2-makroglobulin, fibrinojen, LDL-kolesterol kompleksi ve immün komplekslerin filtrasyon yoluyla kandan uzaklaştırılması esastır. Bir yıllık sonuçları yayımlanan MIRA-1 (Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD) çalışması görmesi 20/32-20/125 arasında olan 43 hastayı içerir. Hastaların plazmalarında yüksek olarak bulunan fibrinojen, kolesterol ve IgA

kandan uzaklaştırılmış, en iyi görme keskinliği (EİGK) 20/40'dan az olan hastalarda Rheopheresis grubunda görme keskinliğinin (GK) 1.1 sıra (ETDRS) arttığı, yapılmayanlarda ise 1.9 sıra azaldığı belirtilmiştir ($p < 0.0014$) (155).

2.1.5.8. Anti-VEGF Aptamer

Aptamerin kelime anlamı uyan kısım olup, hedef proteine yüksek derecede hassaslıkla bağlanma kabiliyeti gösteren RNA veya DNA oligonukleotitleridir (156). Pegaptanip Sodyum (Macugen): Pegaptanip sodyumun etkinliğini araştırmak için VİSİON (VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışması yapılmıştır. Eylül 2006 tarihinde VİSİON çalışma grubu pegaptanip tedavisinin iki yıllık sonuçlarını bildirmiştir (157). Çalışmaya katılan 1053 olgunun 941'i 102 haftanın sonunda değerlendirilmiş ve 54. haftadan sonra 0.3 mg pegaptanip tedavisine devam edilen olgularda görme kaybının, tedavinin kesildiği olgulara kıyasla anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Yine iki yıllık takip sonucunda 0.3 mg tedavi alan olgular ile kontrol grubu görme kaybı yönünden karşılaştırıldığında, tedavi gören olguların lehine anlamlı fark saptanmıştır. Pegaptanip sodyum tedavisinde amaç, görme kaybının engellenmesidir.

2.1.5.9. Anti-VEGF Antikorlar

a) Bevacizumab (Avastin): İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplalarının insana uyarlanması için fareden VEGF'e karşı elde edilmiş monoklonal antikordur (IgG). Bevacizumab, Food and Drug Administration (FDA) tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanımına onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (158). Son zamanlarda ise, YBMD'li olgularda KNVM'yi geriletme amacıyla kullanılarak oftalmolojide yerini almıştır. SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışma grubu yaş tip YBMD olgularına 2 haftalık aralıklarla toplam ikişer veya üçer kez olmak üzere damar yoluyla 5 mg/kg bevacizumab uygulamasının üç aylık takip sonuçlarını bildirmişlerdir (159). Sistemik bevacizumab uygulanan olgularda 12 haftalık takip süresince görmede artış ve maküla kalınlığında azalma saptanmıştır. Abraham ve ark. vitreus içi bevacizumab uyguladıkları 39 yaş tip YBMD'li olguda birinci ayda anlamlı derecede görme artışı ve maküla kalınlığında azalma saptamışlardır. IbeNA

(Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization) çalışması üç ayrı dozda (1.0, 1.5 veya 2.0 mg) vitreus içi bevacizumab uygulanan yaş tip YBMD'li olgularda birinci, altıncı ve onikinci haftalarda ortalama görme düzeylerinin anlamlı olarak arttığını saptamıştır. IbeNA çalışmasında ve Abraham ve ark. nın yaptığı çalışmada vitreus içi bevacizumab uygulamasını takiben YBMD'li olgularda ciddi bir komplikasyon saptanmamıştır (160). Fakat bevacizumab'ın uzun dönem kullanımındaki güvenilirliği hala bilinmemektedir.

b) Ranibizumab (Lucentis): insan VEGF'ine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır.

Ekim 2006'da MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışma grubu YBMD'li minimal klasik ve gizli KNVM'li olgularda ranibizumab tedavisinin 2 yıllık sonuçlarını açıklamıştır (161). KNVM'nin tipi, büyüklüğü ve başlangıç görme keskinliğinden bağımsız olarak vitreus içi yolla 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab tedavisini aylık olarak kullanan olgularda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla % 92 ve % 90 olarak bildirilmiştir. Bu iki değer de kontrol grubuyla (% 52.9) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca 0.3 mg ranibizumab verilen olguların % 26'sında ve 0.5 mg ranibizumab kullanan olguların % 33'ünde 3 ve daha fazla sıra görme artışı saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 3.8 olarak bulunmuştur. ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) çalışma grubu ise klasik KNVM'li olgularda verteporfin fotodinamik tedavisi ile aylık 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab kullanımının bir yıllık takip sonuçlarını ekim 2006'da bildirmiştir (162). Üç sıradan daha az görme kaybı oranı 0.3 mg ranibizumab alan olgularda % 94, 0.5 mg alanlarda % 96 olarak bildirilmiştir. Oysaki sadece fotodinamik tedavi yapılan olgularda bu oran % 64'tür. Ayrıca fotodinamik tedavi alan olguların sadece % 5'inde 3 ve daha fazla sıra görme artışı gözlenirken, 0.3 mg veya 0.5 mg ranibizumab alan olgularda bu oran sırasıyla %35.7 ve % 40.3 olarak bildirilmiştir. ANCHOR ve MARINA çalışmalarından elde

edilen verilere dayanarak aylık ranibizumab uygulanan olgularda sistemik hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler atak gibi ciddi yan etkilerin görülme sıklığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki yıllık takip boyunca olguların %1'inden azında endoftalmi gözlenmiştir.

2.1.5.10. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Reseptör İnhibitörü

VEGF-Trap (vasküler endotelial büyüme faktörü kaparı), VEGF reseptör 1 ve 2'nin antijen bağlayan kısımlarıyla IgG'nin Fc parçalarının birleştirilmesiyle oluşturulan bir füzyon proteindir. VEGF-Trap, ranibizumab'dan farklı olarak sadece VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke etmekle kalmayıp, proantijenik özelliğe sahip diğer VEGF ailesi üzerinden de etkisini göstermektedir. Sistemik VEGF-Trap uygulamasının güvenilirliğini ve etkisini araştırmak amacıyla 25 yaş tip YBMD'li olguyla yapılan çalışmanın sonuçları Ekim 2006'da bildirilmiştir. Bu çalışmada en fazla tolere edilebilen sistemik VEGF-Trap dozu 1 mg/kg olarak saptanmıştır. 1 mg/kg sistemik tedavi alan olgularda ilk sistemik tedaviden bir ay sonra ortalama 5 harflik bir görme artışı saptanmıştır.

2.1.5.11. Fotodinamik Tedavi (FDT)

Toksik olmayan ışığa duyarlı maddenin ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucu dokuda oluşan değişikliklerin tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Işığa duyarlı maddenin vücuda verilmesi ve hedef bölgede fotokimyasal etki elde etmek için bu maddenin aktif hale geçirilmesi iki mekanizma ile olmaktadır.

1. Vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin hedef bölgede toplanması
2. Bu maddenin aktif hale geçmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanması.

1900 yılında Rabb'in akridine turuncusunun ışık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki oluştuğunu gözlemlemesi fotodinamik tedavinin temelini oluşturmuştur. Von Tappeiner ve Jodbauer oluşan bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstererek buna fotodinamik tedavi adını vermişlerdir (163). Modern fotodinamik tedavi 1960'da Lipson ve Blade'in hematomporfirin türevini elde etmesi ile başlamış, 1970'li yıllarda deneysel hayvan tümörlerinde intravenöz

hematoporfirin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır (164). Packer ve ark. 1984 yılında hematoporfirin türevini kullanarak deneysel iris neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmeleri fotodinamik tedavinin oftalmolojide kullanımı açısından önemli bir gelişmedir (165).

2.1.5.12. Medikal Tedavi

Atrofik veya kuru tip YBMD'nin etkin bir tedavisi yoktur. Ancak AREDS grubunun 2001 yılında çıkan raporunda günlük alınan A,E ve C vitaminleri ile çinkonun bu olgularda ilerleme riskini azalttığı gözlenmiştir. Oral çinko kullanımının olası koruyuculuğunun ileri sürülmesi ile çinko ve diğer antioksidanlar ile kombinasyonlarını üreten yeni bir endüstri alanı doğmuştur. Bu ürünlerin kullanımındaki patlama, yan etkilerinin görülmesinde beraberinde getirmiştir. Bu nedenle hangi antioksidanların koruyucu etkisi olduğunun belirlenmesi için, Eye Disease Case-Control Study Group (EDCCSG) tarafından bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir (10).

Antioksidan ve eser elementlerin rolü

Kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte bu konudaki çalışmalar sürdürülmektedir. Yaşlı bireylerde antioksidan özellikteki besinlerden yoksun beslenme veya bu maddelerin absorpsiyonlarındaki azalma sonucu dokuların oksidatif strese maruz kalması ile etyopatogeneizde vitamin ve mineral eksikliğinin rolü olabileceğinin ileri sürülmesinden sonra antioksidanların nutrisyonel yolla verilmesinin YMD önlenmesinde ve progresyonunun yavaşlatılmasında etkili olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır (166,167).

Serum karotenoidleri seviyelerinin yüksek olması ve kadınlarda postmenopozal ekzojen östrojenlerin kullanımının yaş tip YMD riskinin azaltılmasında rolü vardır (166).

Çeşitli çalışmalarda, diyetlerinde zengin A ve C vitamini olan, serum antioksidan, karotenoid (lutein-zeaxanthin, beta-karoten, alfa-karoten, cryptoxanthin, lycopene) ve selenyum seviyeleri yüksek olan bireylerde özellikle yaş tip YMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bulgular nutrisyonel destek önerebilmek için henüz yeterli değildir. Bu konuda prospektif randomize çalışmalar başlatılmıştır. Bu ve benzeri klinik

çalısmaların sonuçları alınmadan antioksidanların yararlı ve risksiz olduklarını söylemek ve hastalara önermek doğru değildir. Antioksidanların hangi süre ve dozda kullanılması gerektiği bilinmemekte ve yan etkilerinden sadece bir kısmı bilinmektedir. Bu özellikler kesinleştirilinceye kadar, epidemiyolojik çalısmalarda YMD ile pozitif ilişkisi gösterilmiş olan sigara kullanımı, hipertansiyon, serum kolesterol seviyelerinin yüksekliği, kardiyovasküler hastalıklar gibi faktörlerin önlenmesine, yönelik yağ ve şekerden fakir, meyve ve sebzeden zengin diyetle beslenme önerilebilir (10).

Çinko tedavisi

Antioksidanlar arasında en çok üzerinde durulan çinko olmuştur. PE içindeki, enzimatik yolların arttırılmasına yardımcı olarak fagositoze fotoresptör artıklarını azalttığı düşünülerek, diyetel tedavi olarak çinko kullanımının etkinliği kesin olarak gösterilmemiş olmakla birlikte zararsız bir tedavi olarak uzun yıllardır önerilmektedir. Çinko, oküler dokularda özellikle retina, PE ve koroidde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Retinol dehidrogenaz ve katalaz başta olmak üzere pek çok metalloenzimlerin kofaktörü olarak rol oynayan çinko, retina metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle yaşlılarda yetersiz alımı sonucu maküler dejenerasyondaki rolü randomize çalısmalar ile araştırılmıştır. Çinko tedavisi alan grupta plasebo grupuna göre daha az görme keskinliği azalması olduğu gösterilmekle birlikte, bazı tedavi alan hastalarda da ağır görme kayıpları ortaya çıkmıştır. Çinko, özellikle bakir olmak üzere diğer eser elementlerle GIS'te interaksiyona girdiğinden emilimini azaltır ve bakir eksikliği anemisine neden olabilir (10).

YBMD'de Gelecekteki Tedaviler

Gen Terapisi: YBMD için büyüme faktörü gen terapisi Genetik olarak değiştirilmiş iris pigment epiteli hücrelerinin transplantasyonu YBMD için anti-anjiojenik gen terapisi Gen terapisi için adenoviral vektörler

Retina Transplantasyonu: Pilot çalısmada 14 göze retina altı cerrahi ve otolog RPE transplantasyonu uygulanmıştır (168). Sonuçlar 17 aylık takip sonunda değerlendirildiğinde EİGK'nin %57.1'inde arttığı, % 35'inde değişmediği ve %7.1'inde azaldığı görülmüştür.

Subretinal Yapay Silikon İmplantlar (Los Angeles Programı): Retinanın geride kalan sağlam hücrelerini kullanarak elektronik aletler yardımıyla sinirsel iletimi oluşturmak için çalışmalar yapılmaktadır. İki gönüllü hastaya ışığı ve hareketi tespit edebilecek implantlar yerleştirilmiş. Kamera yardımı ile ikisi de ışığı ve bazı hareketleri tanıyabilmişlerdir.

Epiretinal Protezler (Almanya Deneyimi): Sağlam kalan ganglion hücrelerini retina önü bir stimülatörle uyararak retina içi iletimi oluşturup ganglion hücrelerinin normal çalışma ilkesine benzer görsel olayları oluşturmaya çalışmaktadırlar.

Nöroproteksiyon: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), silyer nörotrofik faktör (CNTF), glial hücre sırası kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve pigment epiteli kaynaklı büyüme faktörü (PEDF) üzerinde yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 2010–2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi göz polikliniğine başvuran 55 yaş üzeri bireylerden yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) veya yaşa bağlı makula değişikliği olan 55 hasta (21'i kadın, 34'ü erkek) (yaş ortalamaları $71,09 \pm 1,8$) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 55 hasta (20'si kadın, 35'i erkek) (yaş ortalamaları $70,98 \pm 3,6$) çalışma kapsamına alındı.

Diabetik retinopati, hipertansif retinopati, glokom, herediter retina ve/veya makula hastalıkları, görmeyi engelleyen kornea opasitesi, retina görüntülemesine izin vermeyen dens katarakt, geçirilmiş üveit ve/veya inflamatuvar retina hastalığı olanlar ile herhangi bir nedene bağlı vitro-retinal cerrahi öyküsü olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Çalışma kapsamına alınan tüm bireylere; Snellen eşeli ile 6 metreden görme tayini, otorefraksiyon, nonkontakt pnömatik tonometre (Topcon-CT-80 A) ile göz içi basınç ölçümü, slit-lamp biomikroskopi (Topcon-DC-3) muayenesi ve %1 tropamid ile dilate edilmiş pupilden 90 D lik lens ile fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların %1 tropamid ile dilate edilmiş pupilden 35° monoskopik fundus kamera (Topcon TRC-50 DX) ile her gözden biri fovea santralini diğeri de optik diski gösterecek şekilde renkli fotoğrafları çekildi. Ardından biyometri (NIDEX ARK-530-A) yapılarak bireylerin korneal ve aksiyal parametreleri ölçüldü. Muayenesi tamamlanan ve oküler kayıtları alınan hastalara ve kontrol gurubuna; demografik bilgileri, eğitim durumları, yaşamını sürdürdüğü çevre koşulları, meslekleri, güneş ışığına aşırı maruziyet varlığı (çiftçi, tarlada-açık alanda çalışan işçi), gözlük kullanımı öyküsü, kişisel medikal öyküleri ve ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve alkol kullanımı, sigara alışkanlığı ve yaşam tarzı, aile öyküsü ve etnik özelliklerini içeren geniş kapsamlı bir anket uygulanarak elde edilen bilgiler kaydedildi.

Toplanan bilgilerin hepsi çalışma sonunda değerlendirilerek, sonuçlar analiz edildi. Yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS® 12 paket programında ki-kare testi kullanılarak, oran karşılaştırması yapıldı. Analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada YBMD grubunda 21'i kadın, 34'ü erkek olmak üzere 55 olgu, kontrol grubunda 20'si kadın, 35'si erkek olmak üzere 55 olgu değerlendirildi. YBMD grubunda ortalama yaş $71,09 \pm 1,8$, kontrol grubunda ortalama yaş $70,98 \pm 3,6$ idi. Kontrol grubu ve YBMD'li olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunamadı (Tablo 4.1).

YBMD grubunda 55 olgunun 30'sında, kontrol grubunda 55 olgunun 16'sında sigara kullanımını gözlendi. Her iki grup arasında sigara kullanımını açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Her iki grupta VKİ değerlendirildiğinde her iki grubun VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Güneş ışığına maruziyeti incelediğimizde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamadık ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Gözlük kullanımını açısından YBMD ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, YBMD grubunda gözlük kullanımını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0,05$) (Tablo 4.1).

Olguların demografik bilgileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. YBMD ve kontrol grubunun demografik bilgileri

	YBMD (n:55)	Kontrol (n:55)	p
Yaş (yıl)	71,09±1,8	70,98±3,6	>0.05
Cinsiyet (K/E)	21/34	20/35	>0.05
VKİ >25	44	47	>0.05
Sigara kullanımı	30	16	>0.05
Alkol kullanımı	15	8	>0.05
Güneş Işığına Maruziyet	24	16	>0.05
Gözlük Kullanımı	32	15	0.01*

* YBMD olgularında gözlük kullanımını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Refraksiyon kusurları açısından YBMD ve kontrol gruplarını incelediğimizde, YBMD grubunda hipermetrop+astigmatı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Psödo fakik hasta sayısı YBMD grubunda, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Katarakt varlığına, YBMD grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek rastladık ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Olguların oftalmolojik muayene sonuçları Tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.2. YBMD ve kontrol grubunun oftalmolojik muayene sonuçları

	YBMD (n:110)	Kontrol (n:110)	p
Hipermetrop	3	12	>0.05
Hipermetrop+Astigmat	60	40	0.03*
Miyop	2	8	>0.05
Miyop+Astigmat	41	43	>0.05
Emetrop	4	8	>0.05
Katarakt	35	12	0.01 [?]
Psödo fakik	38	13	0.01 ⁺
GİB >20	20	8	>0.05
Aksiyel uzunluk >24	88	83	>0.05

* YBMD ve kontrol grupları refraksiyon açısından incelendiğinde hipermetrop+astigmat istatistiksel olarak anlamlı derece de yüksek olarak bulundu.

⁺YBMD grubunda psödo fakik hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

[?]YBMD grubunda katarakt varlığına, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek rastlandı.

Olguların beslenme alışkanlıklarını incelediğimizde YBMD grubunda, kırmızı ve beyaz etten zengin, sebze-meyveden fakir beslenmenin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk ($p<0.05$) (Tablo 4.3)

Olguların beslenme alışkanlıkları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. YBMD ve kontrol grubunun beslenme alışkanlıkları

	YBMD (n:55)	Kontrol (n:55)	p
Kırmızı Et	48	25	0.00*
Beyaz Et	30	21	>0.05
Sebze-Meyve	32	47	0.00 ^{&}

*YBMD grubunda kırmızı et tüketimi çok daha yüksek olarak bulundu.

[&] Kontrol grubunda YBMD grubuna göre sebze-meyve tüketimi daha yüksek olarak bulundu.

Kronik sistemik hastalıklardan HT'yi YBMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$), DM'i ise düşük bulduk ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Hiperkolesterolemi açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0.05$) (Tablo 4.4)

Olguların kronik sistemik hastalıkları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. YBMD ve kontrol grubunun kronik sistemik hastalıkları

	YBMD (n:70)	Kontrol (n:70)	p
Hipertansiyon	30	13	0.04*
Diabet	10	14	>0.05
Hiperkolesterolemi	15	18	>0.05

*YBMD grubunda HT hastalığı daha sık olarak görüldü.

Enflamatuar faktörlerden olan serum CRP açısından değerlendirildi. Her iki grup arasında serum CRP arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Olguların serum enflamatuar faktörleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. YBMD ve kontrol grubunun serum enflamatuar faktörleri

	YBMD (n:55)	Kontrol (n:55)	p
Serum CRP >0.8	8	13	>0.05

5. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindedir. Genellikle 55 yaşından sonra başlayıp prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırmakta, bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Hastalığın etyopatogenezi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekte ancak yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın nedenleri ile ilgili bazı ipuçları vermektedir. Mevcut epidemiyolojik bulgular, YBMD'nin genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Kısıtlı tedavi seçenekleri, hastalıktan korunmanın önemini ve klinik araştırmaların yanında epidemiyolojik çalışmaların da önemini arttırmaktadır (169).

Sigara içmek YBMD insidansını arttıran değiştirilebilir bir risk faktörüdür. YBMD ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin varsayılan nedenleri, YBMD sigaranın koroidal dolaşıma etkileri ve/veya retina üzerinde sigara içmenin, sigaranın içerdiği serbest radikaller ve toksinler nedeniyle oluşturduğu oksidatif strestir. Çalışmaların büyük bir kısmında sigara içme ile YBMD gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (59). Bazı çalışmalarda da sigara içme ile YBMD arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (58). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamadık (Tablo 4.1). Ancak, denek sayımızın yeterli olmamasından dolayı böyle bir sonuca varmış olabiliriz.

Oküler faktörlerden hipermetropi de YBMD gelişiminde bir risk faktörü olarak çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (33). BDES'in yapmış olduğu geniş serili çalışmasında da YBMD ile hipermetropi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmiştir. Yüksek hipermetropide ise riskin daha da arttığı belirtilmiştir (31). Hipermetropi ile YBMD arasındaki ilişkiyle ilgili teori, skleral rijidite esasına dayanmaktadır. Aksiyel uzunlukla skleral riditenin ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Hipermetrop gözlerde skleral rijidite daha fazladır bu da koroidal vasküler dirençte artışa ve retina pigment epitelinin fonksiyonunda azalma ile birlikte olduğu düşünülmektedir (170). Bizim olgularımızda da kontrol grubuna göre

hipermetropi+astigmatı YBMD olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

YBMD ile DM arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, yapılan çalışmalarda DM'un YBMD insidansını arttırdığına yönelik bir bulgu gösterilememiştir (171). BDES ise DM'u olan YBMD olguları ile DM'u olmayan YBMD'li olgular karşılaştırıldığında DM'li grupta yaş tip YBMD insidansının fazla olduğunu bildirmektedir (172). Bizim çalışmamızda YBMD grubu ile kontrol grubu arasında DM açısından bir fark bulunamadı.

Açlık yüksek serum trigliserit düzeyleri YBMD ile ilişkili bulunmuş (173). Karşıt görüş olarak iki farklı merkezden yayınlanan çalışmalarda YBMD ve kontrol grupları arasında serum Trig, Tchol, fosfolipidler, HDL-C, LDL-C düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmemiş (174). Bizim çalışmamızda Hiperkolesterolemi yönünden her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamadık (Tablo 4.4). Çalışmamızda biz hiperkolesterolemi için kan tahlili yapmadığımızdan sadece anket sorularına hastaların vereceği cevabın güvenilirliği ile hiperkolesterolemi varlığını tesbit ettik. Bundan dolayı da iki grup arasında fark bulamamış olabiliriz.

Hipertansiyonun da YBMD için artmış bir risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (175). Bir çalışmada da sistemik hipertansiyon ile YBMD arasında küçük bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (52). AREDS'de hipertansiyon ve sigara içiciliğinin YBMD gelişimi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (54). Sistemik hipertansiyon ve YBMD arasındaki ilişkinin varsayılan nedeni olarak, sistemik hipertansiyonu olan hastaların koroid kan akımlarının normal popülasyona göre düşüklüğü, olduğu düşünülmüştür (176). Bizim çalışmamızda da YBMD grubunda anlamlı derecede yüksek HT hastalığına rastladık (Tablo 4.4).

BDES'de katarakt cerrahisi ile YBMD arasında ilişki olduğu gösterilmiş. Ancak bu ilişkinin, katarakt cerrahisi öncesinde bulunan erken evre YBMD'de ilerleme mi yoksa yeni bir YBMD gelişimi mi, olup olmadığı tesbit edilememiştir. Katarakt cerrahisi ile mevcut erken evre YBMD'nin ilerlemesi ile ilgili öne sürülen teori, katarakt cerrahisi sırasında intraoküler basınçtaki dalgalanmanın Bruch membranındaki mevcut hasarı şiddetlendirip subretinal alanda neovaskülarizasyona sebep olabileceği şeklinde olsa da kesinlik kazanamamıştır (177). LALES'de de katarakt cerrahisinin ileri YBMD gelişimini arttırdığı yönde sonuçlar bulunmuşlardır.

Son yıllarda AREDS'in yaptığı geniş kapsamlı çalışmada katarakt cerrahisi ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (170). Bizim çalışmamızda katarakt cerrahisi ile YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2). Ancak hastaların preoperatif fundus bilgilerine sahip olmadığımızdan, bunun mevcut YBMD'da bir şiddetlenme veya yeni bir YBMD gelişimi olup olmadığını bilememekteyiz.

YBMD'nun etyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden olan UV ışınları katarakt gelişimini hızlandırır. Bu ışınların, YBMD etyolojisinde de yer aldığı teorisi, YBMD hastalarında kataraktın sık görülmesinin sebebi olabilir. YBMD ile kataraktın birlikteğinin fazla olmasından dolayı veya katarakt cerrahisinin etkisiyle, psödo fakik hastalarda YBMD daha sık olarak karşımıza çıkabilir. Veya katarakt cerrahisi sonrasında UV ışınlarının, UV ışınlarını absorbe eden intraoküler lenslere rağmen, retinaya daha rahat ulaşması sebebiyle de psödo fakik hastalarda YBMD daha sık olarak karşımıza çıkabilir. LALES'de ve BDES'de katarakt varlığı ile erken evre YBMD birlikteliği anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda YBMD olgularında katarakt varlığını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Kişinin refraksiyon kusurunu gidermeye yönelik uygun gözlük kullanması gözlük camlarında var olan UV filtre özelliği ile koruyucu olabileceği gibi her gözlük camında UV filtresinin mevcudiyeti de bir muammadır. Gözlük kullanımı ile filtre edilmemiş UV ışınlarının direkt olarak retinada odaklanması da YBMD'ye daha sık rastlanmasına sebep olabilir. Bizim çalışmamızda YBMD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek gözlük kullanımına rastladık ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Sistemik enflamasyon ile YBMD arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Bunlardan G McGwin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum CRP düzeyi ile YBMD gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (178). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamadık (Tablo 4.5).

Yaşlanma ve oksidatif stres fotoreseptör ve RPE hücrelerinde makülopatiyi uyaran ilk etkidir. Obezite ile doymuş yağ içeren ve antioksidandan fakir diyet,

oksidatif strese yol açan YBMD risk faktörleridir. Oksidatif stres, RPE, Bruch membranı ve koroidde hasara yol açar (179).

YBMD hastalarının düşük antioksidan seviyeli diyet alışkanlıklarının YBMD ile ilişkisinin varsayılan nedeni olarak, koyu yeşil ve sarı sebzelerde bulunan lutein ve zeaxantin maddelerinin makulada yüksek konsantrasyonda bulunmalarının koruyucu rol oynaması, olduğu düşünülmektedir (40).Bizim çalışmamızda da YBMD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede sebze-meyveden fakir, kırmızı etten zengin beslenme olduğunu saptadık ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

YBMD, 55 yaşın üzerindeki kişiler arasında geriye dönüşümsüz santral görme kaybının en başta gelen nedenidir ve tedavisinde etkili bir yöntem yoktur.

Günümüzde; YBMD için en etkili tedavi yöntemi bu hastalıktan korunmak olacaktır. Bunun için de hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan nedenlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda etyopatogenezde rol aynadığı düşünülen risk faktörlerinden bir kısmını araştırdık.

Sonuç olarak; çalışmamızda her iki grupta da sigara kullanımı ve VKİ açısından fark bulunamadı. Enflamasyon faktörlerinden olan serum CRP açısından fark bulunamadı. Kırmızı etten zengin, sebze-meyveden fakir beslenmeye YBMD hastalarında daha sık rastlandı. Kronik hastalıklardan HT YBMD grubunda daha sık görüldü. Katarakt mevcudiyetine ve psödo fakik olgulara YBMD grubunda daha sık rastlandı. Refraksiyon kusurlarından hipermetrop+ astigmata YBMD grubunda daha sık rastlandı. YBMD grubunda gözlük kullanımı daha sık görüldü.

Anlamlı bulunan risk faktörlerinin YBMD etyolojisi açısından göz önünde bulundurulması ve kontrol altına alınabilir olanların kontrol altına alınmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

6.SONUÇ

1. Çalışmamızda YBMD’de beslenme alışkanlıklarının önemli olduğu teorisini destekleyen bulgular elde edildi. YBMD grubunda kırmızı etten zengin, sebze-meyveden fakir beslenmenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.

2. Çalışmamızda hipermetropi ve YBMD arasında ilişki olduğu teorisini destekleyen bulgular elde edildi. Hipermetrop+astigmat refraktif kusura sahip olgu YBMD grubunda anlamlı derecede yüksek oranda bulundu.

3. Çalışmamızda YBMD ile katarakt ve katarakt cerrahisi arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte bulgular elde edildi. YBMD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda katarakt ve psödo fakik hasta bulundu. YBMD grubunda kontrol grubuna göre yüksek oranda gözlük kullanımı da saptandı.

4. Çalışmamızda YBMD grubunda yüksek oranda HT bulundu.

5. YBMD ile sigara kullanımı, alkol kullanımı, VKİ, güneş ışınlarına maruziyet, serum CRP yüksekliği arasında bir ilişki bulunamadı.

7.KAYNAKLAR

1. Chakravarthy U: Age related macular degeneration. *BMJ* 2006, 333: 869-70.
2. Wong TY, Loon SC, Saw SM. The epidemiology of age related eye diseases in Asia. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 506–511.
3. Chen SJ, Cheng CY, Peng KL, Li AF, Hsu WM, Liu JH, et al. Prevalence and Associated Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Chinese Population in Taiwan: The Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 3126–3133.
4. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308:421–424.
5. Age-Related Eye Disease Study Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. *AREDS Report No. 20. Arch Ophthalmol.* 2007;125:671– 679.
6. Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, et al: Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008, 126: 1396-403.
7. Age-Related Eye Disease Study Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the AREDS. *AREDS Report No. 19. Ophthalmol.* 2005; 112: 533–539.
8. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 2044–2053.
9. Edwards MG, Bressler NM, Raja SC. Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* (M Yanoff, J Duker edit) Mosby, London. 1999; 8.28.1-10
10. Akbatur HH, Sengün A. Yasa Bagli Makula Dejenerasyonu. 1.baskı. Proplast yayımevi İstanbul; 1998
11. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause specific prevalence of visual impairment in an Urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmol.* 1996;103:1721-6.

12. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and causes of visual loss in Australi. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1996; 103: 357-64.
13. Klaver CCW, Wolfs R, Vingerling JR, Hofmann A, De Jong P. Age spesific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 653-8.
14. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy a population 70 years of age or older. *Ophthalmol.* 1996; 103: 871-877.
15. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Framingam 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 (suppl) 335-610.
16. Klein R, Wang Q, Klein BEK. The relationship of age related maculopathy, cataract and glaucoma to visual acuity invest *Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 182-91.
17. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senil macular degeneration and open angle glaucoma in the Framingham Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 1978; 85: 28-34.
18. Vinding T. Age related macular degeneration. Macular changes prevelance and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged indivuals. *Acta Ophthalmol.* 1989; 67: 609-16.
19. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five year incidance and progression of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1997; 104: 7-21.
20. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevelance of age-related maculopathy. *Ophtalmology.* 1992; 99: 933-43.
21. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophtalmol.* 1995;120: 757-66.
22. Klein BE, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration:Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol.*1994;112:932-7.
23. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy *Am J Ophthalmol.*1997; 123: 199-206.

24. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 200-6.
25. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, et al. Age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 1082-8.
26. Weiter JJ, Delori FC, Wing GI, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol.* 1985; 99: 185-7.
27. 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: 2734-40.
28. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chisapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107: 847-52.
29. Schachat AP, Hyman L, Leske C, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 728-35.
30. Hoshino M, Mizuno K, Ichikawa H. Aging alterations of retina and choroid of Japanese; light microscopic study of macular region of 176 eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 1984; 28: 89-102.
31. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickhanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 506-13.
32. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78: 441-5.
33. Sandberg MA, et al. Hyperopia and neovascularisation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1993; 100: 1009-13.
34. Sarks SH, Sarks JP. Age-related macular degeneration: atrophic form. In Ryan pp: 149-73
35. Macular photocoagulation study group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 741-747.

36. Taylor HR, West S, Munoz B, et al. The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 99-104.
37. Suhci Li, Lam TT, Fu J, et al. Systemic hypertension exaggerates retinal photic injury. *Arch Ophthalmol.*1995; 113: 521-6.
38. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 514-8.
39. Darzins P, Mitchell P, Heller RF. Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case control study *Ophthalmol.*1997; 104: 770-776.
40. Perlman JAM, Klein R, Klein BEK, et al. Association of Zinc and Antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114: 991-997.
41. Anderson AR, Kastl PR, Karcioğlu ZA. Comparison of aqueous humor and serum levels in humans. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71: 212-4.
42. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 743-8.
43. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based, case-control study. *Arch Ophthalmol.* 113:1518-23
44. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK. Association of zinc and antioxidant nutrient age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.*1996; 114: 991-7.
45. Abbanoglu F, Bayraktar Z, Bayer A. Yasa bagli makula dejeneresansi tedavisinde ginkgo biloba sonuclari. *Ret Vit.* 1993; 1: 152-5.
46. Silverstone BZ, Landau L, Berson D. Zinc and copper metabolism in patients with senil macular degeneration. *Ann Ophthalmol.* 1985; 17: 419-22.
47. Stur M, Tittl M, Reitner A. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1996; 37:1225-35.
48. Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 1998;105: 789-94.
49. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hipertansion and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.*1986; 104: 216-9.

50. Delany WV, Oates RP. Senile macular degeneration. A preliminary study. *Ann Ophthalmol.*1982;14: 21-4.
51. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration. A case control study. *Am J Epidemiol.*1983; 118: 213-227.
52. 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.
53. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis The Rotterdam Study. *Am. J Epidemiology.* 1995; 142: 404-409.
54. The Eye Disease Case control study group Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110: 1701-1708.
55. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1998; 116: 583-587.
56. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.*1996; 114:1193
57. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM. Exposure to sunlight and other risk factors for age- related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107: 875-879.
58. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(6): 535-547.
59. Klein R, Klein BEK, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study. The relation age-related maculopathy to smoking. *Am. J Epidemiology* 1993; 137: 190-200.
60. Delcourt C, Diaz JL, Panton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration, The POLA study. *Arch Ophthalmol.*1998;116:1031-5.
61. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 1992; 70: 66-72.
62. Bettman JW, Fellows V, Chao P. The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. *Arch Ophthalmol.*1958; 59: 481-3.

63. Kim IK, Ji F, Morrison MA. Comprehensive Analysis of CRP, CFH Y402H Genotype, BMI, diabetes and smoking on risk of neovascular age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2008 Aug 11;14:1487-95.
64. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, et al. Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularisation and systemic vascular disease in patient with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*.1998; 125: 71-80.
65. Hayreh SS: In vivo choroidal circulation and its watershed zone. *Eye* 1990; 4: 273-289.
66. Tso MOM. Pathogenetic Factors of Aging macular degeneration. *Ophthalmol* 1985; 92: 628-35.
67. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J. Effect of Aging on Foveal Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:150-4.
68. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol*. 1987; 31: 291-306.
69. Sarks SH. Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol*.1980; 8: 117-30.
70. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM. Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*.1979; 88: 643.
71. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 615-27.
72. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 1984; 25: 1135-45.
73. Pollack A, Korte GE. Report of retinal pigment epithelium and its relationship with capillary endothelium after krypton laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1990; 31: 890-8.
74. Campochiaro P. Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int. Rev Cytol* 1993;146: 75-82.
75. Korte GE, Perlman JJ, Pollack A. Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium *Int Rev Cytol*.1994; 152: 223-63.
76. Marshall J.The aging retina; physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-95.

77. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J ophthalmol.*1990; 90: 265-78.
78. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and periperal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25: 195-200.
79. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*1997;124: 677-82.
80. Funk RW, Rohen JW. Comparative morphological studies on blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Eye Res.* 1985; 40: 191-203.
81. McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy. Fluorescein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch ophthalmol.*1993; 11: 704-705.
82. Broekhuysse RN. The lipid composition of aging sclera and cornea. *Ophthalmologica* 1975; 171: 82-85.
83. Friedman E, Ivry M, Ebert E, et al. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96: 104-8.
84. Nakaizumi Y. Ultrastructure of Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol.*1964; 72: 380.
85. Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol.*1985; 100: 686-7.
86. Sarks SH: Aging and degeneration in the macular region. A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol.* 1976; 60: 324-41.
87. Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC. Aging changes in Bruch's membrane: A histochemical and morphological correlation. *Ophthalmology* 1990; 97: 171-8.
88. Bird AC, Pauliekhoff D, Oliver J, et al. Correlation of choriocapillaris and Bruch's membrane change with aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*1990;31: 47.
89. Grindle CFJ, Marshall J. Aging changes in Bruch's membrane and their functional implications. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 172-5.
90. Sarks JS, Sarks SH, Killingworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2: 552-77.

91. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 1990; 4: 613-21.
92. Hewitt TA, Nakazawa K, Newsome DA. Analysis of newly synthesized Bruch membrane proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 478-86.
93. Burns RP, Feeney-Burns L. Clinico-morphological correlations of drusen and Bruch membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980; 78: 206-25.
94. Barondes M, Pauleikhoff D, Chisholm IC, Minassian D, Bird AC. Bilaterality of Drusen. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 180-82.
95. Young RW. Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976; 15: 42-75.
96. Foulds W. Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980; 100: 72-77.
97. Gartner S, Henkind P. Aging and degeneration of the human macula 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:23-8.
98. Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 808-15
99. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38: 478-486.
100. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 43: 561- 73.
101. Keno DD, Green WR. Retinal pigment epithelial window defect. *Arch Ophthalmol* 1978;96: 854.
102. Feeney-Burns L, Malinow MR, Klein ML, Neuringer M. Maculopathy in cynomolgus monkeys. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 664.
103. Fine BS: Lipoidal degeneration of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 469.
104. Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984; 91: 271-7.

105. Hartnett EM, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;113: 1392-8
106. Elman MJ; Fine SL, Murphy RP, et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1986; 93: 224.
107. Gass JDM. Pathogenesis of the tears of the retinal pigment epithelium. *BrJ Ophthalmol* 1984; 68: 513-9.
108. Bird AC, Marshall J. Retina pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1986; 105: 674-82.
109. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch. a sign of occult choroidal neovascularisation. *Retina* 1984; 4: 205-20.
110. Yeo JH, Marcus S, Murphy RP: Retinal pigment epithelial tears. *Ophthalmology* 1998; 95: 8-13.
111. P Aydogan, YA Akova (edit). *Temel Göz Hastalıkları*. Günes Kitapevi Ankara, 2001; 319-324.
112. Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, Inomata H, Ryan SJ. Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 342-53.
113. Deutmann AF, Jansen LMA. Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 373-82.
114. Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 1986; 93: 1169-76.
115. Akbatur HH. Subretinal neovasküler membranlar. *Ret Vit* 1998; 6: 74-9.
116. Cohen SY, Laroche A, Leaguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of Choroidal Neovascularisation in Young Patients. *Ophthalmology* 1996; 103: 1241-4.
117. Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, et al. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmology* 1993; 111: 88-95.
118. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kervliet S Paulus TVM. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 154-162.

119. Weels JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM. Levels of vascular endothelial growth factors are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 363-366.
120. Frank NR, Amin RH, Elliot D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in the epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am. J. Ophthalmol* 1996; 122: 393-403.
121. Pavan PR, Margo CE. Submacular neovascular membrane and focal granulomatous inflammation. *Ophthalmol* 1996; 103: 586-589.
122. Olsen TW, Capone A, Sternberg P, Grossniklaus HE, Martin DF, Aaberg TM. Subfoveal choroidal neovascularisation in punctate inner choroidopathy. *Ophthalmol.* 1996;103: 2061-9.
123. Gass JDM: Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.*1994; 118: 285-98.
124. Boldt C, Bressler NM, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 1990; 1: 247-257.
125. Fine AM, Elman MJ, Albert JE. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 513-514.
126. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 1242-57.
127. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96: 1526-34.
128. Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977; 75: 180-254.
129. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina.* 1994; 14: 130-142.

130. Pieramici DJ, Bressler SB. Fluorescein angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, ed. Age-Related Macular Degeneration. St. Louis: Mosby; 219-236.

131 Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in AMD- guidelines for evaluation and treatment. in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1242-57.

132. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment – TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1253-1268.

133. Kwun RC, Guyer DR. Indocyanine green angiography. In. Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. Age-Related Macular Degeneration. Mosby; 1999; 237-247.

134. Giovannini A, Scassellati-Sforzolini B, D'Alltoibrando E. Choroidal findings in the course of idiopathic serous pigment epithelium detachment detected by indocyanine green videoangiography. Retina. 1997; 17: 286-293.

135. Flower RW. Extraction of choriocapillaris hemodynamic data from ICG fluorescence angiograms. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34: 2720-2729.

136. Destro M, Puliafito CA. Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology. 1988; 96: 846-853.

137. Schwartz S, Guyer DR, Yanuzzi LA, et al. Indocyanine green videoangiography guided laser photocoagulation of primary occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36: 186. 89

138. Guyer DR, Yanuzzi YA, Slakter JS, et al. Classification of choroidal neovascularisation by digital indocyanin gren videoangiography. Ophthalmology. 1996; 103: 2054-60.

139. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology. 1995; 102: 217.

140. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of ocular diseases, 2nd ed. Thorofare, NJ. Slack Inc, 2004.

141. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related macular degeneration. 1st ed. St. Louis: Mosby, 1999
142. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Patolojik miyopiye bağlı aktif koroid neovaskülarizasyonunda optik kohorens tomografi. *Ret-Vit* 13: 57-60, 2000
143. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 315-21.
144. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-14.
145. Akduman L. Yasa Bagli Maküla Dejeneresansinda Cerrahi Yaklasimler. *Retina-Vitreus* 2001; 9: 1-7.
146. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular agerelated macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239-2247.
147. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetone for neovascular age-related macular degeneration. One-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-73.
148. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 14-22. 90
149. ErgunE, Maar N, Ansari-Shahrezaei S, et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetone in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 10-16.
150. Blei F, Wilson EL, Mignatti P, Rifkin DB. Mechanism of angiostatic steroids. Suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis. *J Cell Physiol* 1993; 155: 568-78.
151. Blasi F, Vassalli JD, Dano K. Urokinase-type plasminogen activator. Proenzyme, receptor, and inhibitor. *J Cell Biol* 1987; 104: 801-4.
152. Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 373-80.

153. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology*. 2003; 110: 2372-83

154. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 miligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 3-13.

155. MIRA-1 Study Group, Pulido JS. Multicenter prospective, randomized, double-masked placebo controlled study of Rheopheresis to treat non-exudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002; 100: 85-107.

156. Hermann T, Patel DJ. Adaptive recognition by nucleic acid aptamers. *Science* 2000; 287: 820-5.

157. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508-25. 91

158. Mulcahy MF, Benson AB. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 997-1005.

159. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve- week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-47.

160. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Jr. Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IbeNA Study): Results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4569-78.

161. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-31.

162. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.

163. Von Tappeiner H, Jensionek A. Therapeutische versuche mit fluorescierenden stoffen. Munch Med Wochenschr 1903; 47: 2042-2044.
164. Lipson R, Blades E. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatol 1960; 82: 508-516.
165. Packer AJ, Tse DT, Gu X-Q, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization. a preliminary report. Arch Ophthalmol 1984;102: 1193.
166. Eye disease case-control study group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1701-8.
167. Newsome DA: Medical treatment of macular disease. Ophthalmol Clin North Am 1993; 6: 291-306.
168. Binder S, Stolba U, Krebs I, et al. Transplantation of autologous RPE in eyes with foveal neovascularization resulting age-related macular degeneration. a pilot study. Am J Ophthalmol. 2002; 133: 215-225.
169. Börümcek EY. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina Güncel Tanı ve Tedavi. Ankara-Türkiye, 11-13 Nisan 2008: 23-28.
170. Fraser-Bell S. Ocular Risk Factors for Age-related Macular Degeneration. The Los Angeles Latino Eye Study (LALES), Am J Ophthalmol. 2010;154: 121-138
171. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. Aust N Z J Ophthalmol. 1999 Jun-Aug;27 (3-4): 197-9
172. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99: 1527
173. Hiller R, Seigel D, Sperduto RD, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Gunter EW, Haller J, Seddon JM, et al. Serum zinc and serum lipid profiles in 778 adults Ann Epidemiol 1995 Nov;5(6): 490-6
174. Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Imamura Y, Koizumi K, Kinoshita S. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2001 Aug;132(2): 191-5

175. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Jun;13(3): 171-5

176. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, et al.: Effect of systemic hypertension on foveolar choroidal flow in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 342-346

177. Florian KP. Is Pseudophakia a Risk Factor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, April 2007; 48 : 4

178. G McGwin, T A Hall Br. The relation between C reactive protein and age related macular degeneration in the Cardiovascular Health Study *J Ophthalmol* 2005; 89: 1166–1170

179. Alfaro DV, Liggett PE. *Age-Related Macular Degeneration*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 40-43