

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA EDİ OKT İLE
KOROİDAL KALINLIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selman Belviranlı

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA EDİ OKT İLE
KOROİDAL KALINLIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selman Belviranlı

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Nazmi Zengin

KONYA, 2013

ÖZET

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA EDI OKT İLE KOROİDAL KALINLIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selman Belviranlı

Uzmanlık Tezi, Konya, 2013

Amaç: Koroid kalınlığında yaşla birlikte görülen değişikliklerin ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) koroid kalınlığının EDI OKT yöntemi ile değerlendirilmesi

Yöntem: Çalışmaya YBMD tanılı 90 olgunun 178 gözü (YBMD grubu) ve 20 yaş üzerinde koryoretinal patolojisi olmayan 102 olgunun 204 gözü (kontrol grubu) dahil edildi. Koroid kalınlığı ölçümleri subfoveal bölgede Spectralis® cihazı ile EDI modunda yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı ve $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Hem kontrol grubu hem de YBMD grubunda yaşla SFKK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon vardı (sırasıyla $R = -0.576$ ve $R = -0.362$). Her iki grupta cinsiyetler arasında SFKK farklılığı yoktu. SFKK YBMD grubunda ($165.27 \pm 62.33 \mu$), kuru tip YBMD olan gözlerde ($166.95 \pm 63.44 \mu$) ve yaş tip YBMD olan gözlerde ($162.18 \pm 60.64 \mu$) 50 yaş ve üzerinde kontrol grubundaki gözlerden ($258.60 \pm 66.07 \mu$) daha düşüktü. Kuru ve yaş tip YBMD olan gözlerde SFKK farklılığı yoktu. Kuru tip YBMD'li gözler içerisinde coğrafi atrofisi olanlarda SFKK ($103.69 \pm 37.53 \mu$) daha düşüktü. Yaş tip YBMD'li gözler içerisinde subfoveal skar dokusu gelişmiş olanlarda SFKK ($142.18 \pm 44.09 \mu$) daha düşüktü. İleri YBMD'si olan gözlerde SFKK ($150.03 \pm 61.25 \mu$) hafif – orta YBMD'li gözlerden ($177.49 \pm 60.78 \mu$) daha düşüktü. Vitamin desteği alan ve almayan YBMD hastalarında SFKK farklılığı yoktu. Anti-VEGF enjeksiyon yapılmış ve yapılmamış yaş tip YBMD'li gözlerde SFKK farklılığı yoktu.

Sonuç: İlerleyen yaşla birlikte SFKK azalmaktadır. YBMD'li gözlerde hem kuru hem de yaş tip YBMD'de SFKK koryoretinal patolojisi olmayan gözlere göre daha düşüktür. Kuru ve yaş tip YBMD'de SFKK farklılığı yoktur. Coğrafi atrofisi olan, subfoveal skar dokusu olan ve ileri YBMD'li gözlerde SFKK daha düşüktür. Vitamin desteği ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun SFKK'ya etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Koroid kalınlığı, EDI OKT, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

ABSTRACT

EVALUATION OF CHOROIDAL THICKNESS IN AGE RELATED MACULAR DEGENERATION USING EDI OCT

Dr. Selman Belviranlı

Purpose: To evaluate the change of choroidal thickness with age and choroidal thickness in age related macular degeneration (AMD).

Methods: 178 eyes of 90 cases with AMD (AMD group) and 204 eyes of 102 cases older than 20 years without any chorioretinal pathologies (control group) were included. Choroidal thickness was measured at the subfoveal region with Spectralis® OCT device using EDI technique. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 17.0 software and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In both control and AMD groups, subfoveal choroidal thickness (SFCT) showed a statistically significant negative correlation with age ($R = -0.576$ and $R = -0.362$ respectively). There was no difference in SFCT between genders in both groups. SFCT in AMD group ($165.27 \pm 62.33 \mu$), eyes with dry type AMD ($166.95 \pm 63.44 \mu$) and wet type AMD ($162.18 \pm 60.64 \mu$) was significantly reduced compared with the eyes in control group older than 50 years ($258.60 \pm 66.07 \mu$). There was no difference in SFCT between eyes with dry and wet type AMD. Among the eyes with dry type AMD, those with geographic atrophy had decreased SFCT ($103.69 \pm 37.53 \mu$). Among the eyes with wet type AMD, those with subfoveal scarring had decreased SFCT ($142.18 \pm 44.09 \mu$). SFCT in the eyes with advanced AMD ($150.03 \pm 61.25 \mu$) was significantly reduced compared with the eyes with early and intermediate AMD ($177.49 \pm 60.78 \mu$). SFCT in AMD patients with and without vitamin supplementation had no difference. Among the eyes with dry type AMD, SFCT had no difference between the eyes previously treated with intravitreal anti-VEGF injections and not treated.

Conclusion: Increasing age was correlated with decreasing SFCT. SFCT in eyes with AMD, both dry and wet types, was significantly reduced compared with the eyes without any chorioretinal pathologies. There was no difference in SFCT between wet and dry type AMD. SFCT was reduced in the eyes with geographic atrophy, subfoveal scarring and advanced AMD. Vitamin supplementation and intravitreal anti-VEGF injections had no effect in SFCT.

Keywords: Choroidal thickness, EDI OCT, age related macular degeneration

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroid.....	2
2.1.1. Anatomi.....	2
2.1.2. Embriyolojik Gelişim.....	3
2.1.3. Histoloji.....	4
2.1.4. Fonksiyonları.....	6
2.1.5. Koroid Kan Akımının Regülasyonu.....	6
2.1.6. Koroid Kalınlığının Modülasyonu	7
2.1.7. Koroidin Görüntülenmesi.....	7
2.2. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)	11
2.2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.2.2. Risk Faktörleri.....	12
2.2.3. Klinik Özellikler ve Sınıflama	14
2.2.4. Kuru Tip YBMD	14
2.2.5. Yaş Tip YBMD	17
2.2.6. YBMD’de Tedavi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR.....	41

TABLolar

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 YBMD Klinik Sınıflaması (AREDS Çalışması).....	17
Tablo 4.1 YBMD ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri	27
Tablo 4.2 YBMD Grubunda Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması.....	28
Tablo 4.3 Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması.....	28
Tablo 4.4 Tüm YBMD Grubunda ve Kuru ve Yaş Tip YBMD Olan Gözlerde SFKK'nın Kontrol Grubunda 50 Yaş ve Üzerindeki Olguların SFKK'sı ile Karşılaştırması	31
Tablo 4.5 Kuru ve Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması	32
Tablo 4.6 Coğrafik Atrofisi Olan ve Olmayan Kuru Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması	32
Tablo 4.7 Subfoveal Skar Dokusu Olan ve Olmayan Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması	32
Tablo 4.8 İleri YBMD'li Gözlerle Hafif veya Orta YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması	33
Tablo 4.9 Bir Gözünde Kuru Diğer Gözünde Yaş Tip YBMD Olan Olgularda İki Göz Arasında SFKK'nın Karşılaştırması	33
Tablo 4.10 Vitamin Desteği Alan ve Almayan YBMD Hastalarında SFKK'nın Karşılaştırması	34
Tablo 4.11 Vitamin Desteği Alan ve Almayan YBMD Hastalarının Kuru Tip YBMD'li Gözlerinde SFKK'nın Karşılaştırması.....	34
Tablo 4.12 İntravitreal anti-VEGF Enjeksiyon Yapılmış ve Yapılmamış Olan Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması	34
Tablo 5.1 Literatürdeki Çalışmalarda Sağlıklı Gözlerde SFKK.....	36

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1	Sağlıklı bir gözde foveadan geçen standart bir OKT görüntüsü ve EDI modunda alınmış OKT görüntüsü..... 10
Şekil 3.1	Spectralis® cihazı ile EDI modunda alınan OKT görüntüsünde SFKK'nın manuel olarak ölçümü 26
Şekil 4.1	Kontrol Grubunda Yaş – SFKK İlişkisi 29
Şekil 4.2	Kontrol Grubunda Ardışık Üç Yaş Aralığında SFKK Karşılaştırması..... 29
Şekil 4.3	YBMD Grubunda Yaş – SFKK İlişkisi..... 30
Şekil 4.4	Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre SFKK 30
Şekil 4.5	YBMD Grubunda Cinsiyete Göre SFKK..... 31

KISALTMALAR

EDI	: Enhanced Depth Imaging (Artırılmış Derinlik Görüntüleme)
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
İYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
KNV	: Koroid Neovaskularizasyonu
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RR	: Rölatif Risk
SD	: Standart Deviasyon
SFKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroid, sklera ile retina arasında yer alan, esas olarak dış retina tabakalarının beslenmesini sağlayan damarsal bir dokudur. Ayrıca koroidin damarsal destek dışında üstlendiği başka fonksiyonların da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıca üç tanesi termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır (Nickla 2010). Ancak koroid kalınlığının değişiminde rol oynayan mekanizmalar, koroidin salgılama fonksiyonunun düzenlenmesi ve bu iki süreç arasındaki ilişki halen tam olarak bilinmemektedir.

Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere karşın, koroidin halen yeterli olarak görüntülenmesi mümkün olmamaktadır. İndosiyanın yeşili anjiyografi ve B-tarama ultrasonografi gibi geleneksel görüntüleme yöntemleri, görüntü çözünürlüğü ve ölçümlerin kesinliği açısından yeterli değildir. Optik koherens tomografi (OKT) yakın geçmişte oftalmoloji alanında kullanıma giren, girişimsel olmayan ve temassız ölçüm yapabilen bir görüntüleme yöntemidir. OKT ışık dalgaları kullanarak retinanın yüksek çözünürlüklü ve kesitsel görüntülenmesini sağlar. Yeni geliştirilen bir OKT tekniği olan EDI (Enhanced depth imaging) ise, koroid kalınlığı ölçümlerine imkan vermektedir (Wu 2011). EDI OKT tekniği ile yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilir nitelikte olduğu görülmektedir (Spaide 2008).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde 60 yaş üzerindeki insanlarda körlüğün önde gelen sebeplerindendir. YBMD’de koroid değişiklikleri özellikle dikkate değerdir çünkü koroid dolaşımındaki anormalliklerin YBMD gelişimine katkıda bulunduğu hipotezi ortaya atılmıştır (Regatieri 2012). Koroid defektleri dejeneratif değişikliklere ve neovaskülarizasyona sebep olmaktadır (Nickla 2010). Koroidden retinaya olan oksijen akışının bozulmasının da YBMD’ye yol açabileceği düşünülmektedir (Nickla 2010). Ancak halen YBMD’de koroid değişiklikleri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Spaide 2009’da “yaşla ilişkili koroidal atrofi” adıyla kuru tip YBMD ile kısmen örtüşen yeni bir antite tanımlamış olup; yaşla birlikte koroid kalınlığındaki azalmanın YBMD patofizyolojisinde rolü olabileceğini akla getirmiştir.

Bu tez çalışmasında, koroid kalınlığında yaşla birlikte görülen değişiklikler ve YBMD’de koroid kalınlığındaki değişikliklerin, EDI OKT yöntemi ile incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroid

Koroid terimi Latince “membran” ve “yapı” kelimelerinden köken almaktadır (Guyer 1989). Koroid dokusu ile ilgili çalışmalar yüzyıllar öncesine dayanmakta olup, koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmıştır (Guyer 1989). Bu tarihten sonra yapılan çalışmalarla, koroidin embriyolojik gelişimi, anatomik ve histolojik yapısı ile ilgili detaylı bilgiler elde edilmiştir. Koroid tabakası benzersiz anatomik ve histolojik bir yapıya sahip olup, fonksiyonlarının ve patolojik değişikliklerinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu anatomik ve histolojik yapının anlaşılması gerekir.

2.1.1. Anatomi

Koroid uveanın retina ve sklera arasında uzanan arka bölümüdür. Önde ora serratadan arkada optik sinire kadar uzanan damarlı ve pigmente bir dokudur. Süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverenkliktedir. Arka kutupta yaklaşık 0.22 mm ile en kalın olup, öne doğru gidildikçe yaklaşık 0.1 mm'ye kadar incelmektedir (Snell 1998). İç yüzeyi düzdür ve retina pigment epiteline sıkıca tutunur. Retina pigment epiteli koroid tabakasına fotoreseptörlere kıyasla daha sıkı bağlıdır. Koroidin dış yüzeyi ise pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik olarak uzanım gösteren bağ dokusu lifleri ile tutunur (Guyer 1989). Optik sinir çevresinde, arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göz küresine girdiği yerlerde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkı yapışıktır (Apaydın 2011, Snell 1998).

Koroid tabakası damarsal yapılardan zengin olup, vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Göz küresindeki tüm kan hacminin %70'ten fazlası koryokapillarisde bulunur (Guyer 1989). Koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, bunun yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar.

Vücuttaki pek çok damarsal sistemin aksine koroidal arter ve venler paralel olarak seyretmez. Koroidin arteriyel dolaşımı kısa arka siliyer arterler, iki uzun arka siliyer arter ve ön siliyer arterlerden sağlanır (Snell 1998). İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter, medial ve lateral arka siliyer arterlere ayrılır. Bu iki dalın her biri, bir uzun arka siliyer arter ve değişen sayıda kısa arka siliyer arteri oluşturur. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede sklerayı deler ve suprakoroidal aralıkta öne

doğru seyrederler. Ora serratada her bir uzun arka siliyer arter arkaya doğru 3 ila 5 dal vererek ekvatora kadar olan koryokapillarisin ön kısmının kanlanmasını sağlar. Kısa arka siliyer arterler optik sinir çevresinde sklerayı deldikten sonra suprakoroidal boşlukta kısa bir mesafe katedip koroide girer ve koryokapillarisin ekvatora kadar olan arka kısmının beslenmesini sağlarlar. Ayrıca kısa arka siliyer arterlerin bir takım küçük dalları optik disk çevresinde anastomoz yaparak Zinn halkasını oluştururlar. Zinn halkasından çıkan küçük dalların bazıları optik siniri çevreleyen pia materdeki kan damarları ile anastomoz yaparlar. Ön siliyer arterler ise rektus kaslarına eşlik ederek seyreder ve siliyer cisme girerler. Öncelikle irisin majör vasküler halkasına katılan ön siliyer arterler, ardından geriye doğru 8 – 12 kadar dal vererek önde koryokapillarisin kanlanmasına katkı sağlarlar.

Koroid tabakasının venöz drenajı esas olarak vorteks venleri aracılığıyla sağlanır. Küçük bir kısmı ön siliyer venler aracılığıyla siliyer cisimden olmaktadır. Genellikle 4 kadranın her birinde bir vorteks veni bulunur. Bu venler sklerayı delip göz küresini terk ettikten sonra üst ve alt oftalmik venleri oluştururlar. Göz küresinin venöz drenajının büyük bir kısmını sağlayan üst oftalmik ven, üst orbital fissürden geçip kavernöz sinüse ilerler. Alt oftalmik ven ise üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra alt orbital fissürden geçip pterygoid pleksusa ilerler.

Koroidin inervasyonuna bakıldığında, geniş bir sinir ağına sahip olduğu ve hem sempatik hem de parasempatik sinir liflerinin bulunduğu görölmektedir. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutan bir oteregölasyon fonksiyonunu sağlar. Parasempatik sistemin koroid kan akışı üzerinde direk etkisi görölmemektedir. Koroidin büyük kısmı yaklaşık 20 adet kısa arka siliyer sinir tarafından innerve edilmektedir. Kısa arka siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıkar, optik sinirden yaklaşık 3 – 4 mm mesafede suprakoroidal alana ve ardından koroide girerler ve burada hemen çok miktarda dal verirler. Kısa arka siliyer sinirler koroide girdikten sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Her bir sinir lifi 50 ila 100 akson içermektedir. İki adet uzun arka siliyer sinir ise koroidin ön kısmının inervasyonuna kısmen katılırlar. Uzun arka siliyer sinirler nazosiliyer sinirin dalıdır.

2.1.2. Embriyolojik Gelişim

Koroid dokusu mezoderm ve nöral ektodermden köken almaktadır. Hayvanlarda işaretli nöral krest hücreleri ile yapılan çalışmalar koroidin sadece kan damarlarının endoteli ve Bruch membranının iç bazal membranı hariç diğer kısımlarının nöral krest hücrelerinden

köken aldığını göstermektedir (Guyer 1989). Retina pigment epiteli de koroid gelişiminin uyarılması için gereklidir.

Koroid göz taslağını çevreleyen mezenşimal dokunun iç tabakasından oluşur ve piamaterle devamlılık gösterir (Güllülü 2001). Koroidin gelişimi optik çukurun ön bölgesinde başlar ve optik sapa doğru arkaya uzanır. Koroidal gelişim çukur çevresinde koroid stroma hücrelerine farklılaşacak olan nöral tomurcuk hücrelerinin kondensasyonlarına eşlik eder. Endotelle döşeli kan alanları, bu mezenşimal dokuda izlenir ve optik çukurun kenarında embriyonik annüler damar olarak izlenir. Gestasyonun 4. ve 5. haftalarında koryokapillaris farklılaşmaya başlar. İlk koroid kan damarları 15. haftada görülmeye başlar ve 22. haftada arter ve venler ayırt edilebilir (Şeftalioğlu 2003).

Melanozomlar dış koroid ve suprakoroid alanlardaki melanositlerde 24–27. gestasyon haftalarında izlenmeye başlar (American Academy of Ophthalmology 2009). Melanositler nöral tomurcuk hücrelerinden köken alırlar.

2.1.3. Histoloji

Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla:

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroid

Koroidin en içteki tabakası Bruch membranı olup, Bruch membranı da 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

Bruch membranı çocuklarda arka kutupta yaklaşık 2 mikron kalınlıkta olup yaşla birlikte kalınlığı artar. Bruch membranı erişkinlerde peripapiller alanda yaklaşık 2–4 mikron kalınlıkta olup periferde 1–2 mikron kalınlıktadır.

Koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838'de Eschricht tarafından adlandırılmıştır (Guyer 1989). Koryokapillaris tabakasının benzersiz yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Yoğun anastomoz oluşumu gösteren kapiller bir ağ olup, Bruch membranına komşu ince bir tabaka halindedir. Kapiller endotel hücrelerinin bazal membranı Bruch membranının en dış tabakasını oluşturur. Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incelik ve kalınlığı 7 mikrona düşer (Nickla 2010). Belirgin sınırlı lobüler yapılar tarzındadır. Merkezinde bir besleyici arteryolu ve periferinde de direne eden venülleri vardır. Kapillerler Sattler tabakasındaki arteryollerden köken almaktadır. Sattler tabakasındaki her bir arteryol, koryokapillariste altıgen veya lobüler şekilli bir kapiller ağ tabakasını besler. Koryokapillarisin dış kısmında Sattler tabakasına komşu bir fibröz tabaka mevcuttur. Bu tabakadan kapillerlerin arasından geçerek Bruch membranının dış fibröz tabakasına uzanan kollajen liflerden oluşan sütunlar bulunur. Bu sütunların kapillerlerin çapının sabit tutulmasında fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir (Nickla 2010).

Koroidin damar tabakası dışta büyük kan damarlarının yer aldığı Haller tabakası ve içte orta ve küçük boy arterlerin ve koryokapillaris besleyen arteryollerin yer aldığı Sattler tabakasından oluşur. Ekstravasküler doku kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda büyük melanositler içerir. Ayrıca diğer bağ dokularında olduğu gibi çok miktarda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit bulunur.

Koroid ile sklera arasında geçiş zonunu oluşturan suprakoroid tabakası kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositler içerir. Yüksek melanosit içeriği nedeniyle koyu renklidir. Suprakoroidin en dış tabakası olan lamina fusca ise ince elastik ve kollajen liflerin oluşturduğu, arkada daha sıkı, önde daha gevşek sinsityal bir yapıdır (Apaydın 2001). Yaklaşık 30 mikron kalınlığında olup, yassı fuziform melanositler, fibroblast benzeri hücreler ve yer yer miyelinli akson demetleri içerir.

2.1.4. Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır (Nickla 2010). Ayrıca ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır (Snell 1998, Nickla 2010). Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar.

2.1.5. Koroid Kan Akımının Regülasyonu

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroid kan akımının bu denli yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, genellikle hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diabette karşılaşılabildiği şekilde koroidal kan akımında ciddi bir azalma söz konusu olursa, retinal ödem oluşmaktadır.

Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün

kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir (Ernest 1989).

2.1.6. Koroid Kalınlığının Modülasyonu

Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona katkı sağlayabileceği hipotezi aslında uzun yıllar önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez 1995 yılında Wallmann ve ark.'nın tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı sağlandığı gösterilmiştir. Miyopik defokus konveks camlar kullanılarak sağlanmıştır. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir (Wallmann 1995).

Koroid kalınlığının değişimini izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (Wallmann 1995):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması
2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması
3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması
4. Retina pigment epiteli üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ilave olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabilir. Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır (Nickla 2010).

2.1.7. Koroidin Görüntülenmesi

İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (İYA)

Fundus görüntülemesinde ilk olarak Kogure ve ark. tarafından 1970 yılında maymunlar üzerinde kullanılan indosiyanin yeşili, 775 Dalton molekül ağırlıklı, suda çözünen bir

trikarbosiyanin boyasıdır (Owens 1996). İntravenöz enjeksiyon sonrası neredeyse tamamen (%98) proteinlere bağlanır. Proteinlere bağlandığından, koryokapillerlerin küçük fenestrelere diffüzyonu sınırlıdır. İndosiyanın yeşilinin yüksek dalga boyunda floresans vermesi (800-810 nm) ve koryokapillerden dışa kaçışının sınırlı olması nedeniyle kan, eksuda veya pigment epitel dekolmanlarının altında koroid dolaşımının daha detaylı olarak görüntülenmesini sağlar. Ancak kesitsel görüntü elde edilememektedir (Margolis 2009).

Lazer Doppler Flowmetre

Optik sinir başı, iris ve subfoveal koroidal dolaşımda hemodinamik parametrelerin ölçümünü sağlar. Belirli bir hacimdeki eritrositlerin sayısı ve ortalama akım hızları tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda diabetik retinopati, YBMD ve retinitis pigmentozada koroidal dolaşımdaki kan akımında azalma tespit edilmiştir (Regatieri 2012).

Ultrasonografi

Özellikle ortam opasitelerinin varlığında çeşitli vitreoretinal patolojilerin teşhis ve takibinde büyük öneme sahiptir. Ayrıca koroiddeki tümörler veya diğer sebeplerle ortaya çıkan kalınlaşmaların teşhisinde de rolü vardır. Ancak görüntü çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle koroidin ayrıntılı değerlendirilmesi ve küçük değişikliklerin tespit edilmesi mümkün olmamaktadır (Regatieri 2012).

Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) dokulardan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Göze temas etmeden ölçüm yapabilmesi, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır (Özdemir 2009). OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (Huang 1991). Oftalmoloji alanında retinanın kesitsel görüntülenmesinin yanı sıra optik sinir incelemesi, retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ve ön segment görüntülenmesi için de kullanılmaktadır.

OKT tekniği dokulardan yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. Yeni geliştirilen sistemlerde aksiyal çözünürlük 5–7 mikron gibi oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle OKT girişimsel olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır (Mumcuoğlu 2008).

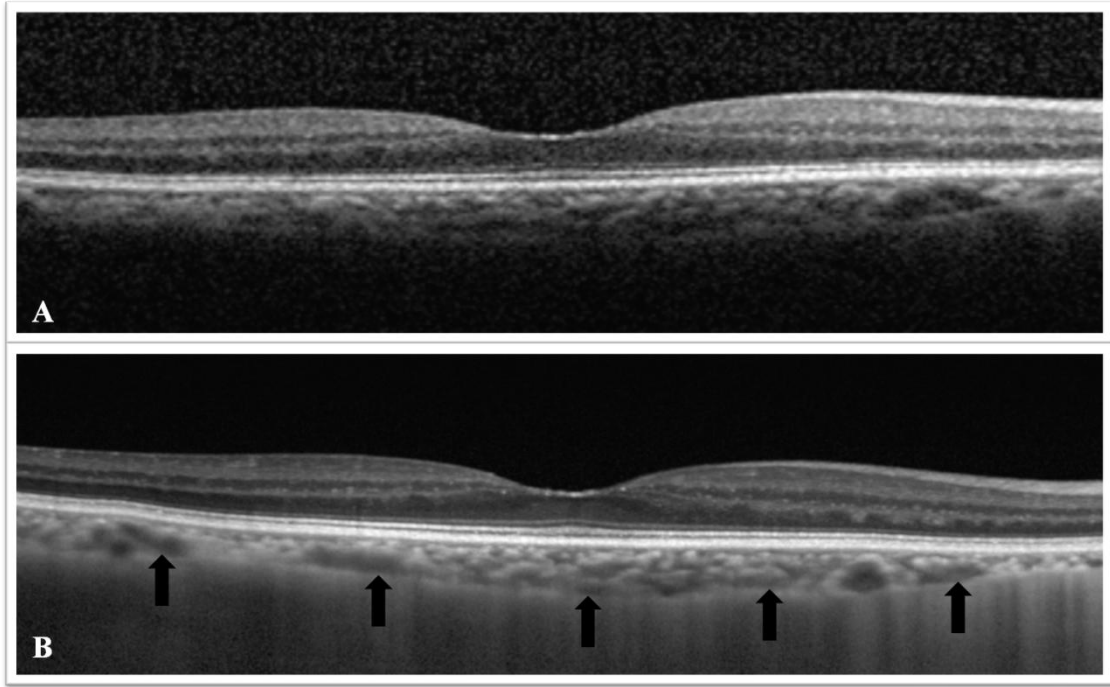
OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A-mod tarama olarak gösterilir. OKT ile örnek boyunca tarama yapılarak birçok A mod tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir (Mumcuoğlu 2008).

İlk geliştirilen time-domain OKT sistemlerinde saniyede 400 A-tarama yapılabilen ve dokuda 8–10 μ aksiyel çözünürlüğe ulaşılabilmektedir. 2006 yılında spektral-domain (Fourier-domain) OKT sistemleri klinik kullanıma girmiştir. Spektral OKT sistemleri ile saniyede 20000–52000 A-tarama yapılabilen ve dokuda 5–7 μ aksiyel çözünürlüğe ulaşılabilmektedir (Adhi 2013).

Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve retina pigment epiteli (RPE) ışıkta saçılmaya yol açmakta ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir (Wu 2011). 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır (Ikuno 2010, Keane 2011). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir (Wu 2011).

Spaide ve ark. 2008 yılında spektral OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT adını verdiklerini yeni bir teknik tanımlamışlardır (Spaide 2008). Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera–koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır. Spectralis® OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisine EDI eklenmiş olup bu modda cihaz

görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir (Wong 2011). Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır. Kliniğimizde kullanılan Spectralis® OKT cihazıyla aynı hastanın sağ gözünde foveadan geçen standart OKT kesiti ve EDI modunda alınmış OKT kesiti şekil 2.1’de görülmektedir.



Şekil 2.1. Sağlıklı bir gözde foveadan geçen standart bir OKT görüntüsü (A) ve EDI modunda alınmış OKT görüntüsü (B). (Oklar koroid – sklera bileşkesini göstermektedir.)

Literatürde Spectralis® OKT cihazına benzer şekilde diğer spektral OKT cihazları ile koroid kalınlığı ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar da yer almaktadır. Branchini ve ark.’nın çalışmasında Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), Cirrus® HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ve RTVue® (Optovue Inc., Fremont, CA) cihazları ile yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin uyumlu olduğu ve cihazlar arasında tekrarlanabilirliğinin olduğu gösterilmiştir (Branchini 2012). Ayrıca yapılan çalışmalarda EDI OKT tekniği ile farklı gözlemciler tarafından yapılan ve aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin uyumlu olduğu yani tekniğin tekrarlanabilir özellikte olduğu görülmektedir (Spaide 2008, Chhablani 2012, Manjunath 2010).

2.2. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş üstündeki kişilerde, maküla bölgesinde görülen dejeneratif bir hastalıktır. YBMD gelişmiş ülkelerde yaşlılarda görülen geri dönüşsüz görme kaybının en önemli nedeni olması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır (Au Eong 2008). Günlük yaşamsal aktiviteleri olumsuz etkileyerek, okuma, yazma ve taşıt kullanma gibi faaliyetleri zorlaştırarak ve hatta imkansızlaştırarak, insanların ileri yaşlarda bağımsız yaşama şanslarını kaybetmelerine sebep olabilmektedir. Ayrıca insanların yaşam sürelerinin uzaması ve yaşlı nüfusun gün geçtikçe artması ile çok daha sık karşılaşılan bir sağlık problemi haline gelmiştir.

2.2.1. Epidemiyoloji

YBMD 55 yaş ve üzerinde geri dönüşsüz görme kaybının en sık nedenidir (Friedman 2004). Ancak YBMD ile ilgili yapılan prevalans ve insidans çalışmalarında YBMD tiplerinin ve yaş gruplarının farklı olması, ırk, etnik grup, genetik, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarının birbirine benzememesi nedeniyle sonuçlar da değişkenlik göstermektedir (Demircan 2009). ABD’de yapılan Framingham çalışmasında 52–85 yaş grubunda YBMD’nin genel prevalansı %9’dur (Kini 1978). ABD’de yapılan bir başka çalışma olan Beaver Dam çalışmasında ise 75 yaş ve üzerinde coğrafik atrofi prevalansı %2, eksudatif tip YBMD prevalansı ise %5.2’dir (Klein 1992). Hollanda’da yapılan Rotterdam çalışmasında 55 yaş ve üzerinde atrofik veya neovasküler YBMD prevalansı %1.7’dir (Vingerling 1995). Aynı çalışmada 85 yaş üzerinde atrofik YBMD prevalansı %3.7, neovasküler YBMD prevalansı %7.4’tür. Avustralya’da yapılan Blue Mountains çalışmasında ise 85 yaş üzerinde ileri YBMD prevalansı %18.5 olup tüm popülasyonda prevalans %1.9’dur (Mitchell 1995). 2004 yılında “Eye Diseases Prevalence Research Group” tarafından ABD, Avustralya ve Avrupa’daki çalışmaların sonuçlarının meta-analizi yapılmış, elde edilen sonuçlar ABD popülasyonuna uyarlanmıştır (Friedman 2004). Bu meta-analizin sonucunda ABD’de 40 yaş ve üzerinde neovasküler YBMD veya coğrafik atrofi prevalansı %1.47 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada 1.75 milyon ABD vatandaşında YBMD olduğu tahmin edilmekte olup, nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle 2020 yılında bu rakamın 2.95 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.

2.2.2. Risk Faktörleri

YBMD etyopatogenezinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin kombinasyonu önemli yer tutmaktadır. YBMD oluşumundaki değişkenliğin %71'ine kadar genetik faktörlerdeki farklılıklar etken olarak görülürken %29 çevresel faktörlere bağlanmaktadır. Birçok farklı genin total genetik riske katkıda bulunduğu düşünülmektedir (İnan 2010).

YBMD'nin genetik yönü ile ilgili ilk veriler ailesel agregasyon çalışmaları ile elde edilmiştir. Seddon ve ark.'nın 1997 yılında yaptıkları çalışmada YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında %23.7, kontrol grubunun ise birinci derece akrabalarında %11.6 oranında hastalık tespit edilmiştir. 1998 yılında Klaver ve ark.'nın Rotterdam çalışma grubunda yaptıkları aile araştırmasında ileri YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında hayat boyu ileri YBMD riski %50 tespit edilmiş olup, bu oran kontrol grubunda %12'dir. Aynı çalışmada hastaların akrabalarında farklı YBMD bulgularının daha erken yaşlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

Literatürde YBMD ile sosyodemografik, çevresel, oküler, metabolik pek çok faktörün ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 2010 yılında Chakravarthy ve ark. tarafından literatürdeki çalışmaların sistematik derlemesi ve meta-analizi yapılmış ve sonuçta ileri yaş, sigara, geçirilmiş katarakt cerrahisi ve aile hikayesinin ileri YBMD ile kuvvetli ve tutarlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Klein ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede ise yaş ve aile hikayesinin yanı sıra ileri YBMD ile tutarlı ilişkisinin olduğu gösterilen faktörler sigara, hipertansiyon ve geçirilmiş katarakt cerrahisidir (Klein 2004).

İleri yaş YBMD oluşumunda bilinen en önemli risk faktörüdür (Au Eong 2008). Yaş ilerledikçe YBMD'nin tüm tiplerinin prevalans, insidans ve progresyonunda artış görülmektedir (Seddon 2000, Au Eong 2008). Beaver Dam çalışmasında YBMD'nin tüm bulguları ileri yaşta daha sık görülmekte olup 43 - 54 yaş aralığı ve 75 yaş üzeri grup karşılaştırıldığında sırasıyla büyük druzen (≥ 125 mikron) %1.9 ve %24, yumuşak druzen %2.1 ve %23, retina pigment anormallikleri %7.3 ve %26.6, eksudatif YBMD %0.1 ve %5.2, coğrafik atrofi ise %0 ve %2.0 oranında görülmektedir. Rotterdam çalışmasında atrofik YBMD sıklığı 55 - 64 yaşlarında %0.1, 85 yaş üzerinde ise %3.7 bulunmuştur. Neovasküler YBMD sıklığı ise aynı yaş gruplarında sırasıyla %0.1 ve %7.4 bulunmuştur. Blue Mountain çalışmasında da benzer şekilde ileri YBMD 55 yaş altında görülmezken, 85 yaş ve üzerinde %18.5 oranında görülmektedir.

İleri yaş ve aile hikayesinden sonra neovasküler YBMD ve coğrafik atrofi prevalansı ve insidansı ile en güçlü ve tutarlı ilişkisi tespit edilen faktör sigaradır (Klein 2004, Delcourt 1998, Smith 1996, Klein 2008). Literatürde eskiden beri yapılan pek çok çalışma sigara ile YBMD ilişkisini ortaya koymaktadır. 1978 yılında Paetkau ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada YBMD'ye bağlı görme kaybının sigara içenlerde, içmeyenlere kıyasla daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. ABD'de doktor ve hemşirelerin dahil edildiği geniş kapsamlı iki çalışma grubundan elde edilen sonuçlar (Physicians' Health Study, Nurses' Health Study) hem bayan hem de erkeklerde sigaranın YBMD riskini artırdığını göstermiştir (Christen 1996, Seddon 1996). Halen günde 25 veya daha fazla sigara içen kadınlarda hiç içmeyenlere kıyasla relatif risk (RR) 2.4 kat, eskiden sigara içenlerde ise 2.0 kat artmaktadır (Seddon 1996). Erkeklerde benzer şekilde günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde RR 2.46 bulunmuştur (Christen 1996). AREDS çalışma grubunda sigara içenlerde neovasküler YBMD, coğrafik atrofi ve büyük druzen prevalansı daha yüksek bulunmuştur (AREDS Report Number 3). Chakravarthy ve ark. tarafından yapılan literatürdeki verilerin meta-analizinde de sigara ile ilişkili relatif YBMD riski 1.86'dır.

Yaşlılarda görme kaybının en sık nedenlerinden ikisi YBMD ve katarakt olması ve her ikisinin de yaşla artış göstermesi nedeniyle katarakt ile YBMD arasındaki olası ilişki pek çok çalışmaya konu olmuştur. Ancak literatürde katarakt ile YBMD arasında tutarlı ve güçlü bir ilişki gösterilememiştir (Seddon 2000). Diğer taraftan, kataraktöz lensin UV ışınlarını bloke etmesi sebebiyle, katarakt cerrahisinden sonra YBMD gelişme riskinin artabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Ayrıca, katarakt cerrahisi ile ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler erken YBMD'nin progresyonuna sebep olabilir (Seddon 2000). Pollack ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada bilateral, simetrik, erken YBMD bulguları olan 47 hastanın birer gözüne ekstrakapsüler katarakt cerrahisi ve intraoküler lens implantasyonu yapılmış ve YBMD gelişimi açısından diğer gözle karşılaştırılmıştır. Katarakt cerrahisi yapılan gözlerin 9'unda (%19.1) yaş tip YBMD'ye progresyon gözlenirken, katarakt cerrahisi yapılmayan gözlerin 2'sinde (%4.3) progresyon gözlenmiştir. Blue Mountain çalışma grubunda katarakt cerrahisi geçiren gözlerde ileri YBMD gelişme riskinin 3 kat artmış olduğu gösterilmiştir (Cugati 2006). Beaver Dam çalışma grubunun 2012 yılında yayınlanan sonuçlarında geçirilmiş katarakt cerrahisinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ileri YBMD riskini artırdığı gösterilmiştir (Klein 2012). Prospektif kohort çalışmalarının meta-analizinde de geçirilmiş katarakt cerrahisinin

neovasküler YBMD için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (RR 3.05) (Chakravarthy 2010).

2.2.3. Klinik Özellikler ve Sınıflama

YBMD retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koryokapillariste dejenerasyonla karakterize, 50 yaş üstündeki kişilerde, maküla bölgesinde görülen dejeneratif bir hastalıktır. Druzen, RPE’de hiperpigmentasyon–hipopigmentasyon, RPE dekolmanı, coğrafik atrofi, preretinal veya retinal hemoraji, fibröz skar hastalığının klinik bulgularıdır (Demircan 2009).

Normal yaşlanma makülada, çoğu klinik olarak anlaşılamayan, dış retinayı, retina pigment epitelini, Bruch membranını ve koryokapillarisini etkileyen değişikliklere sebep olur (American Academy of Ophthalmology 2010):

- Fotoreseptör yoğunluk ve dağılımında azalma
- Pigment epitelinde ultrastrüktürel değişiklikler, melanin granüllerinde azalma, lipofuksin granülleri ve artık cisimciklerin oluşumu
- Bazal laminar depozitlerin birikimi
- İlerleyici involüsyonel koryokapiller değişiklikler

Tüm bu değişiklikler, yaşlanmanın bir parçası olup, YBMD’nin bir parçası olmayabilir. YBMD’ye bağlı değişiklikler, yaşlanmanın bir parçası değildir ve neovasküler olmayan (Kuru Tip) ve neovasküler (Yaş tip) olarak sınıflandırılır.

2.2.4. Kuru Tip YBMD

Kuru tip, veya diğer adıyla non-neovasküler veya non-eksudatif tip, YBMD’nin daha sık görülen ve ciddi görme kaybına daha az yol açan tipidir. Olguların yaklaşık %90’ında görülmesine rağmen, ağır görme kaybının %10’undan sorumludur (Karaçorlu 2009). Kuru tip YBMD’nin en önemli bulgusu druzendir. Diğer bulguları ise pigment epiteli anormallikleri ve coğrafik atrofidir.

Druzen ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır ve Almanca nodül anlamına gelmektedir. Bir başka görüş ise Yunanca yumru, tümsek anlamına gelen druos kelimesinden türemesidir (Karaçorlu 2009). Klinik olarak küçük, yuvarlak, sarı renkli lezyonlardır. Histolojik olarak membranöz debris ve ekstraselüler materyal depozitlerinin RPE ile RPE bazal membranı arasında (bazal laminar druzen) veya RPE

bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında (bazal lineer druzen) birikimidir (Bhagat 2008). Druzen, üzerinde bulunan fotoreseptör tabakasını nadiren etkilediği için genellikle semptom vermez. Ancak bazı hastalarda çok az düzeyde fotoreseptör kaybı olur ve bu görmeye azalmaya, karanlık adaptasyonunda zorluklara neden olur (American Academy Of Ophthalmology 2010).

Druzen farklı büyüklük ve şekillerde olabilir. Druzen YBMD için spesifik olmayıp, özellikle 40 yaş üzerinde popülasyonun büyük bir kısmında karşımıza çıkabilir (Klein 1992, Bressler 1989). Bu kişilerin çoğunda atrofi veya KNV'ye bağlı görme kaybı gelişmemesi nedeniyle, druzenin taşıdığı potansiyel riski ortaya koyabilmek için çeşitli özelliklerine göre sınıflandırmalar yapılmıştır.

Druzen morfolojik özelliğine göre sert druzen, yumuşak druzen ve bazal laminar druzen olarak üç grupta incelenebilir.

Sert druzen, RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında birbirinden ayrık, keskin sınırlı, sarı renkli, küçük nodüler hyalin depozitleridir (Bhagat 2008). Çapı genellikle 50 mikrondan daha küçüktür. Fundus flöresein anjiyografide erken fazlarda belirgin, geç fazlarda solan hiperflöresans ile karakterizedir (Bhagat 2008). 40 yaş üzerinde fundus muayenesinde küçük, sert druzen tespit edilmesi nadir olmayıp, YBMD tanısı konulabilmesi için yeterli değildir (Bressler 2000). Ancak fazla sayıda küçük, sert druzen bulunması YBMD gelişimi için öncü lezyon olabilir (Bressler 2000).

Yumuşak druzen klinik olarak soluk sarı renkte, sınırları belirgin olmayan lezyonlardır. Bu lezyonlar zamanla büyüyüp, birleşerek konfluen druzen oluşturabilir. Ayrıca yumuşak druzen dehidrate olarak kalsifiye olabilir ve birbirinden ayrı, keskin sınırlı kristalin druzen oluşumuna sebep olabilir (Bhagat 2008). Klinik olarak yumuşak druzen kuru tip YBMD'nin bir bulgusu olarak kabul edilir (Bressler 2000). Yumuşak druzen, Bruch membranında kalınlaşmaya ve RPE atrofisine, akabinde de fotoreseptör kaybına yol açar. Bu da koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimine yol açabilir (Bhagat 2008). Yumuşak druzen çapına göre 3 sınıfa ayrılabilir: küçük (<64 mikron), orta (64 – 124 mikron) ve büyük (≥ 125 mikron). Druzenin boyutu ve toplam kapladığı alan arttıkça kuru tip YBMD'den yaş tipe dönüşüm riski de artmaktadır (Abdelselam 1999, Ferris 2005).

Bazal laminar veya kutiküler druzen RPE ile RPE bazal membranı arasındaki küçük, beyaz depositlerdir. Kollajen, laminin ve fibronektin içerir. Tipik olarak çok fazla

sayıda, özellikle arka kutupta belirgin olarak göze çarpan, bilateral simetrik dağılım gösteren lezyonlardır. Genç bireylerde ve normal gözlerde de görülebilmekte olup, maküla dejenerasyonuna predispozisyon yaratmaz ve YBMD ile ilişkisi yoktur (Bhagat 2008, Abdelselam 1999).

Kuru tip YBMD'nin diğer bir bulgusu ise atrofidir. Non-coğrafik atrofi, coğrafik atrofiden hemen önceki dönemdir. Atrofi alanlarının birbiriyle bitişik olmadığı dönemdir ve yeni başlayan atrofi olarak da adlandırılır. Etkilenen alanlar normal fundus zemininden daha pembemsi görünür. Gerçek coğrafik atrofi kadar belirgin olmasa da RPE incilmesi veya depigmentasyonu fark edilebilir (Karaçorlu 2009).

Coğrafik atrofi ise kuru tip YBMD'nin ilerlemiş formudur ve progresif olarak merkezi görme kaybına yol açar. Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üzerinde prevalansı %2 (Klein 1992), Rotterdam çalışmasında ise 85 yaş üzerinde prevalansı %3.7'dir (Vingerling 1995). Fundus muayenesinde retinanın incelmış olduğu düzgün sınırlı bir alan olarak görülür ve altındaki koroidal damarlar daha belirgin olarak görülebilir. Fundus flöresein anjiyografide coğrafik atrofi alanları tipik olarak pencere defekti bulgusu verir. Coğrafik atrofi alanlarına karşılık gelen görme alanında derin skotom oluşur. Bu skotomlar başlangıçta parafoveal ve perifoveal görme alanını etkilerken, fovea merkezi geç döneme kadar korunmuştur (Solomon 2008). Bu nedenle, coğrafik atrofi YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin %20'sinden sorumlu iken, KNV'ye bağlı erken dönemde foveal tutulum görülmekte olup, KNV YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin %80'inden sorumludur (Ferris 1984). Ancak her ne kadar hastalığın başlangıç dönemlerinde fovea korunmuş olduğu için görme keskinliği iyi olsa da, parafoveal ve perifoveal skotomlar nedeniyle hastaların okuma ve yüz tanıma gibi günlük yaşamsal faaliyetleri olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca coğrafik atrofi hastaların yarısından fazlasında iki gözü birden etkilemektedir (Solomon 2008).

Kuru tip YBMD bulgularının ileri YBMD ve YBMD'ye bağlı görme kaybı geliştirme riskinin öngörülebilmesi için literatürde farklı çalışmalar mevcut olup, AREDS çalışma grubu tarafından yapılan klinik sınıflandırma sistemi Tablo 2.1'dedir. 5 yıllık takipte erken YBMD grubunda ileri YBMD'ye progresyon riski %1.3 iken orta YBMD grubunda %18, bir gözünde ileri YBMD olan hastaların diğer gözünde ileri YBMD geliştirme riski ise %43'tür (AREDS Report No 8).

Tablo 2.1. YBMD Klinik Sınıflaması (AREDS Çalışması)

YBMD Yok	<ul style="list-style-type: none">• Druzen bulunmaması• Herhangi bir RPE anormalliği veya ileri evrelerdeki YBMD bulgularının olmadığı hallerde birkaç küçük druzen bulunması [63 mikrondan daha küçük, toplamda 125 mikron çapından daha küçük alan kaplayan druzen (5 – 15 küçük druzene eşdeğer alan)]
Erken YBMD	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın küçük druzen (toplamda 125 mikron çapından daha fazla alan kaplayan)• Yaygın olmayan orta büyüklükte druzen (63 – 125 mikron çapında)➤ Pigment anormallikleri (hiperpigmentasyon veya depigmentasyon) eşlik edebilir veya etmeyebilir➤ İleri evrelerdeki diğer YBMD bulguları yoktur
Orta YBMD	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın orta büyüklükte druzen<ul style="list-style-type: none">○ Sınırları belirgin değilse 360 mikron çapından daha fazla alan kaplayan druzen (20 druzene eşdeğer alan)○ Sınırları belirginse 656 mikron çapından daha fazla alan kaplayan druzen (65 druzene eşdeğer alan)• En az bir büyük druzen (≥ 125 mikron)• Foveayı etkilemeyen coğrafik atrofi
İleri YBMD	<ul style="list-style-type: none">• Foveayı etkileyen coğrafik atrofi• KNV• Diskiform skar

2.2.5. Yaş Tip YBMD

Yaş tip, veya diğer adıyla neovasküler veya eksudatif tip, YBMD'nin daha az görülen ancak ciddi görme kaybına daha sık yol açan tipidir. Tüm YBMD hastalarının yaklaşık %10'u yaş tipidir (Müftüoğlu 2000). Yaş tip YBMD'de hastaların semptomları genellikle metamorfopsi, santral veya parasantral skotomlar ve ani görme kaybıdır (Lim 2008). Bazı

hastalar ise diğerk gözde görmenin iyi olması nedeniyle, bu semptomları fark edemez ve rutin muayene esnasında yaş tip YBMD tanısı konulabilir.

Yaş tip YBMD, koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık gelişim süreci içerisinde aşağıdaki bulgularla karşımıza çıkabilir (Rosenfeld 2008):

- Subretinal sıvı
- Maküler ödem
- Retinal, subretinal veya RPE altı kanama
- Retinal veya subretinal lipid eksudalar
- Plak benzeri membran veya gri veya sarı-yeşil renk değişimi
- Pigment epitel dekolmanı (PED)
- Pigment epitel yırtığı
- Subretinal fibrozis veya diskiform skar

Yaş tip YBMD'nin en önemli işareti KNV bulunmasıdır. Farklı pek çok koryoretinal hastalık KNV oluşumuna sebep olabilmekle birlikte, KNV'nin en sık nedeni YBMD'dir (Prasad 2010). KNV koryokapillerlerden gelişen yeni damarların Bruch membranındaki bir defekttten RPE altına veya subretinal mesafeye ilerlemesidir. Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, druzen, iç tabakanın kalınlaşması veya non-neovasküler tip YBMD'deki bulguların bulunması, Bruch membranında çatlak oluşma ihtimalini artırır ve koryokapillerlerden yeni damar yumağının Bruch membranının dış tabakasını delmesini kolaylaştırır. Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar. Bunun yanı sıra fibrogial ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak, diskiform skar oluşumuna neden olabilir.

KNV tanısının konulması, lokalizasyonun tespiti ve sınıflamasının yapılabilmesi için fundus flöresein anjiyografi (FFA) büyük öneme sahiptir (Lim 2008). Anjiyografide flöresans paternine göre neovasküler lezyon 2 şekilde sınıflandırılabilir: klasik KNV ve gizli (okkült) KNV (Rosenfeld 2008).

Klasik KNV, erken fazlarda parlak, düzgün sınırlı hiperflöresans gösteren, ilerleyen fazlarda ise boya sızıntısına bağlı olarak sınırları silikleşen lezyonlardır (Rosenfeld 2008). Gizli KNV ise fibrovasküler PED veya kaynağı belli olmayan sızıntı şeklinde karşımıza çıkabilir (Lim 2008). Fibrovasküler PED, genellikle anjiyografinin ilk safhalarında gözlenen RPE'nin benekli düzensiz hiperflöresansı ile karakterize lezyondur. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı ise RPE düzeyinde, en iyi, anjiyografinin geç safhalarında değerlendirilen, klasik KNV'ye veya anjiyografinin erken ve orta fazlarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyonlardır.

Ayrıca KNV lezyonları lokalizasyonlarına göre de aşağıdaki şekilde sınıflanabilir (Lim 2008):

- Subfoveal → Foveal avasküler zonun (FAZ) merkezinin altında
- Jukstafoveal → FAZ merkezinden 1 – 199 mikron mesafede
- Ekstrafoveal → FAZ merkezinden 200 – 2500 mikron mesafede

Yaş tip YBMD'nin en sık karşımıza çıkan bulgularından biri de *pigment epitel dekolmanlarıdır (PED)*. PED RPE'nin keskin sınırlı, kubbe biçimli elevasyonlarıdır (Casswell 1985). PED'in gelişim nedeni KNV olabileceği gibi, fizyolojik RPE pompasının yıkımı veya RPE hücreleri arasında sıkı bağlantının bozulması da olabilir. Yani PED'e her zaman KNV eşlik etmez. Eşlik eden bir KNV'nin tespit edilebilmesi için FFA veya İYA faydalıdır (Lim 2008). FFA görüntülerine göre 3 farklı paternde PED karşımıza çıkabilir (Müftüoğlu 2000):

- Druzenoid PED: RPE altında druzenoid madde birikimi ile ilişkilidir.
- Seröz PED: Klasik KNV ile birlikte veya izole olarak karşımıza çıkabilir.
- Fibrovasküler PED: Gizli KNV'nin bir formudur.

RPE yırtıkları, spontan olarak veya KNV için yapılan lazer tedavilerine sekonder olarak gelişebilir (Bressler 2000). Yırtılma dekole pigment epiteli ile dekole olmayan pigment epitelinin birleştiği kenardan olur.

Diskiiform skar terimi genellikle sarı – beyaz renkte görülen ve sıklıkla KNV'ye eşlik eden fibröz doku proliferasyonunu tanımlamak için kullanılır. Skar dokusu, lezyonla birlikte görülen pigment proliferasyonunun derecesine bağlı olarak kahverengi – siyah

pigmentasyon içerebilir. Üzerinde ve çevresinde lipid ve hemoraji görülebilir (Bressler 2000). Fibrovasküler skarlarda sıvının yoğun transudasyonuna bağlı olarak seröz retina dekolmanı gelişebilir. Diskiform fibrovasküler skar büyüme eğilimindedir ve kenarlar boyunca ilerleyerek sağlam retina sahalarını işgal eder. Hemen tüm diskiform skarlar foveada yerleşirler. Bu da ağır görme kaybının gelişmesine yol açar (Müftüoğlu 2000).

Masif subretinal hemoraji neovasküler YBMD'nin çok nadir görülen bir komplikasyonudur. Hastalarda ağrıyı takiben ağır görme kaybı olur. Ağrının nedeni koroiddeki sinir liflerinin ani gerilmesidir. Hemoraji daha sonra retinayı geçerek vitreus boşluğuna dökülebilir ve vitreus hemorajisinin oluşmasına neden olur. Bu durum periferik görmesi olan YBMD hastalarının bu görmelerini de kaybetmelerine yol açar. (Müftüoğlu 2000)

2.2.6. YBMD'de Tedavi

Günümüzde YBMD'nin önlenmesinde etkin bir koruyucu tedavi şekli yoktur. YBMD'nin büyük çoğunluğunu (yaklaşık %90) oluşturan non-eksudatif formunda bilinen etkili bir tedavi şekli de yoktur. YBMD'nin yaklaşık %10'unu oluşturan eksudatif formunda ise hastalığa sekonder olarak ortaya çıkan KNV'nin tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisi, fotodinamik tedavi, antianjiyojenik ilaç tedavileri, cerrahi tedaviler ve kombine tedaviler güncel tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır (Menteş 2000).

YBMD etyopatogenezinde genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerinin kombinasyonu önemli yer tutmaktadır (İnan 2010). Bu faktörlerin etkileşimi sonucunda retina ve RPE'de oksidatif hasar ve yapısal bozukluklar oluşmaktadır. Bu süreçte ortama salınan inflamatuvar mediatörlerin de etkisi ile hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (Prasad 2010). Hastalığın patogenezindeki bu süreçten hareketle, antioksidan tedavinin hastalığın progresyonunu yavaşlatabileceği hipotezi ortaya atılmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. AREDS çalışması 11 merkezin katıldığı, 6.3 yıl süren randomize, kontrollü bir klinik çalışma olup, farklı evrelerde 3640 YBMD hastası çalışmaya dahil edilmiştir. AREDS çalışmasının sonucunda günlük diyetle ilave olarak alınan 500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini, 15 mg beta karoten ve 80 mg çinko kombinasyonunun orta evre YBMD bulguları olan hastalarda veya bir gözünde ileri evre YBMD bulguları olan hastaların diğer gözünde ileri evre YBMD'ye progresyon riskini %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (AREDS Report No 8, 11). Ancak AREDS formülasyonunda yer alan beta karotenin sigara içen bireylerde akciğer kanseri riskini

arttırdığı tespit edilmiştir (Omenn 1996, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group 1994). Bu nedenle sigara içenlerin beta karoten almamaları önerilmiştir (AREDS Report No 11). Klasik AREDS formülasyonuna lutein, zeaksantin ve omega-3 yağ asitlerinin (DHA ve EPO) ilave edildiği AREDS2 çalışmasının erken dönem sonuçlarında ise, ileri evre YBMD'ye progresyon riskinde klasik formülasyondakine ek bir azalma tespit edilmemiştir. Ancak beta karotenin sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırması nedeniyle, lutein ve zeaksantin klasik formülasyondaki beta karotenin yerine geçebilecek uygun birer karotenoid bileşiği olabileceği belirtilmektedir (AREDS2 çalışması).

Yaş tip YBMD'de ise karakteristik patoloji KNV'dir. Tedavide hedef KNV'nin progresyonunu önlemek, regresyonunu sağlayabilmek ve eşlik eden maküler ödem ve subretinal hemoraji gibi patolojileri tedavi edebilmektir. Bu amaçla uygulanan tedaviler şunlardır:

1. Lazer Fotokoagülasyon: YBMD'ye sekonder KNV'nin termal lazer ile fotokoagülasyon tedavisine ilişkin kriterler "Macular Photocoagulation Study (MPS)" grubu tarafından ilk olarak 1982 yılında tanımlanmıştır. MPS çalışmalarına göre, subfoveal yerleşimli, klasik ve iyi sınırlı KNV'li gözlerde lazer tedavisi, tedaviden hemen sonra ani olarak ortaya çıkan görme kaybına rağmen, hastalığın doğal seyri ile karşılaştırıldığında yine de yararlı etkiye sahiptir. Ancak günümüzde daha az tahrip edici özelliği olan tedavi yöntemlerinin uygulamaya girmesi nedeniyle bu tür KNV'li olgularda lazer tedavisi güncelliğini yitirmiş olup artık tercih edilmemektedir (Menteş 2000).

2. Fotodinamik Tedavi (Photodynamic Therapy, PDT): Verteporfin (Visudyne®) ile yapılan fotodinamik tedavi, termal lazer fotokoagülasyona alternatif olarak geliştirilmiştir. Işığa duyarlı olan bir farmakolojik maddenin (verteporfin) intravenöz olarak uygulanmasını takiben hedef dokuda bu maddenin lazer ile uyarılması esasına dayanır. Bu nedenle termal lazerin aksine hedeflenen dokuya sınırlı bir tahribat yaparak, çevre dokuların korunması sağlanmaktadır (Prasad 2010). VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) ve TAP (Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmalarında PDT'nin etkinliği ve güvenilirliği incelenmiştir. Her iki çalışmanın sonucunda subfoveal KNV'li olgularda görme kaybı riskinin yaklaşık %50 azaldığı gösterilmiştir.

3. Antianjiyojenik İlaç Tedavileri (Anti-VEGF): Subretinal mesafede patolojik anjiogenez eksudatif maküla dejenerasyonunun temel taşı oluşturmaktadır. Anormal damarlanmanın

oluşumunda pek çok faktörün etkisi olmakla birlikte, hipoksi ve akabinde gelişen VEGF artışı, anjiogenezde anahtar rol oynamaktadır (Prasad 2010). YBMD'ye sekonder olarak gelişen KNV oluşumunun direkt olarak VEGF seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde bu maddelerle KNV oluşturulabilmesi eksudatif YBMD tedavisinde anti-VEGF ilaç kullanımının temelini oluşturmaktadır (Menteş 2000).

VEGF'ı hedef alan ilk intraoküler farmakolojik ajan pegaptanip sodyum (Macugen®)'dur. Pegaptanip sodyum selektif olarak VEGF-A 165 izoformuna bağlanan bir anti-VEGF aptameridir. 6 hafta aralıklarla 0.3 mg'lık intravitreal enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. VISION çalışmasında (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) yaş tip YBMD'de etkinliği sham enjeksiyonlarla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda 15 harften az görme kaybının pegaptanib sodyum grubunda %70, sham grubunda %55 olduğu, ciddi görme kaybı riskinin %22'den %10'a düştüğü gösterilmiştir (Gragoudas 2004).

Ranibizumab (Lucentis®) VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke etme özelliğine sahip rekombinant monoklonal anti-VEGF antikorudur. Ayrıca ranibizumabın molekül boyutu küçük olup, teorik olarak retinayı aşip subretinal mesafedeki hedefine daha kolay ulaşabildiği düşünülmektedir. MARINA çalışmasında minimal klasik veya okkült KNV'si olan hastalara aylık 0.3 veya 0.5 mg intravitreal ranibizumab veya sham enjeksiyonu yapılmış olup birinci yıl sonunda 15 harften az görme kaybı oranı sırasıyla %94.5, %94.6 ve %62.2 bulunmuştur (Rosenfeld 2006). Aynı çalışmada 0.3 mg enjeksiyon yapılan grupta görme artışı ortalama 6.5 harf, 0.5 mg enjeksiyon yapılan grupta 7.2 harf olup, sham grubunda 10.4 harf kayıp vardır. ANCHOR çalışmasında ise baskın klasik KNV'de aylık yapılan 0.3 veya 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile PDT karşılaştırılmıştır (Brown 2006). 15 harf veya daha fazla görme artışı 0.3 mg ranibizumab grubunda %35.7, 0.5 mg ranibizumab grubunda %40.3 olup, PDT grubunda %5.6'dır.

Bevacizumab (Avastin®) da ranibizumab gibi VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan bir anti-VEGF olmakla birlikte, molekül boyutu daha büyüktür. Metastatik kolorektal kanserlerde FDA onayı olup çeşitli malign hastalıklarda kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır (Prasad 2010). İntravitreal kullanımı için FDA onayı olmamasına rağmen YBMD'ye sekonder KNV'lerde klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Menteş 2000). Ranibizumab ve bevacizumab'ın KNV'de etkinliğinin karşılaştırıldığı CATT çalışmasının 2012'de yayınlanan 2 yıllık sonuçlarında, her iki ilacın görme keskinliğine etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir.

4. Cerrahi Tedaviler: Submaküler hemorajilerde uygulanan pnömatik yer değiştirme ve submaküler cerrahi işlemler yaş tip YBMD’de uygulanan başlıca cerrahi tedavi yöntemleridir. Bu cerrahi tekniklerin uygulandığı çalışmalarda hasta sayıları sınırlıdır. Seçilmiş olgularda bu tedavi modaliteleri ile görmede stabilizasyon ve zaman zaman da görme artışı sağlanabilmekle birlikte, anti-VEGF ilaçlar gibi güncel tedavi yöntemleri ile elde edilen olumlu sonuçlar, cerrahi tedavi yöntemlerinin uygulama alanlarını oldukça sınırlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği ve Retina Birimine başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyanlar dahil edildi. YBMD'nin koroid kalınlığına etkisini değerlendirebilmek için YBMD tanısı yeni konulan veya bu tanı ile takipli hastalardan eşlik eden başka bir koryoretinal patolojisi olmayanlar "YBMD grubu"na dahil edildi. Koroid kalınlığının yaş ile değişimini değerlendirebilmek ve YBMD grubunda yapılan ölçümlerle karşılaştırma yapmak için 20 yaş üzerindeki koryoretinal patolojisi olmayan hastalar "kontrol grubu"na dahil edildi. Geçirilmiş vitroretinal cerrahi öyküsü olan hastalar, aktif veya geçirilmiş üveit bulgusu olan hastalar, glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalar, göz içi tümörü olan hastalar, yüksek miyopisi olan hastalar (refraksiyon kusurunun sferik eşdeğeri -6 diyoptri veya daha yüksek miyopi) çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya YBMD grubunda 90 olgunun 178 gözü, kontrol grubunda 102 olgunun 204 gözü dahil edildi. YBMD grubundaki hastalardan 2'sinin birer gözünde daha önce geçirilmiş travma sonrasında ftizis bulbi gelişmiş olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

YBMD grubu ve kontrol grubundaki olguların;

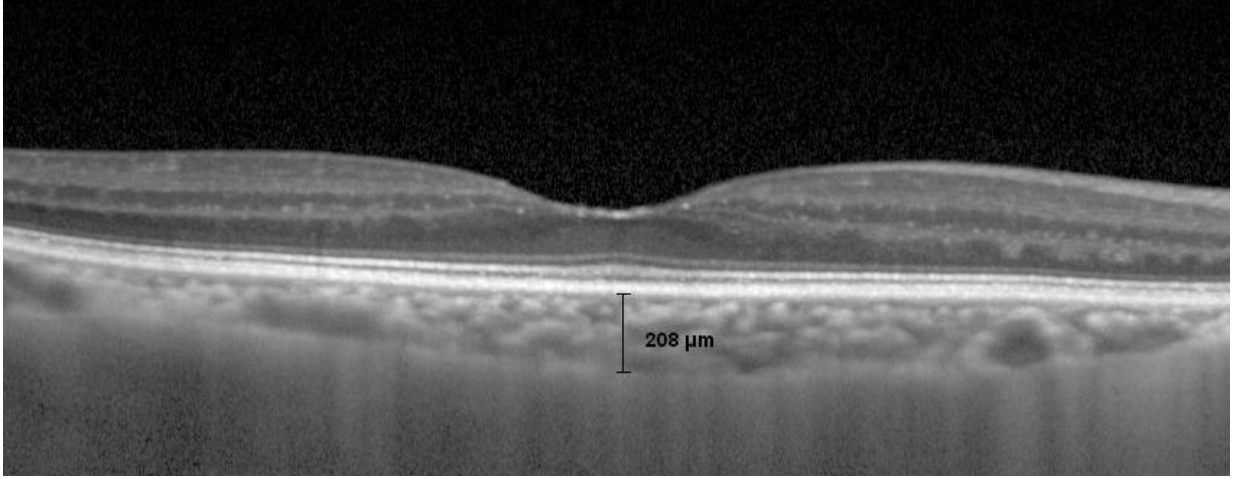
- Otorefraktometre cihazı (Topcon KR-8100 Auto Kerato-refractometer®, Topcon Corporation, Japonya) ile refraksiyon ölçümleri
- Havalı tonometre cihazı (Canon Full Auto Tonometer TX-F®, Canon, ABD) ile göz içi basıncı (GİB) ölçümleri
- Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümleri
- Biyomikroskopik önsegment ve fundus muayeneleri yapıldı.

YBMD grubundaki hastaların maküla bölgesini içeren optik koherens tomografi (OKT) tetkiki yapıldı. Yaygın küçük druzeni veya en azından bir adet orta veya büyük druzeni olan, non-coğrafik veya coğrafik atrofisi olan, hemoraji veya eksuda görünümü olmayan, maküler OKT tetkikinde subretinal fibrozis veya sub-RPE, subretinal veya intraretinal sıvı tespit edilmeyen hastalar kuru tip YBMD olarak değerlendirildi. Daha önce YBMD tanısı olmayan veya kuru tip YBMD tanısı ile takip edilen hastalardan fundus muayenesinde hemoraji veya eksudasyon tespit edilen, maküler OKT tetkikinde sub-RPE, subretinal veya intraretinal sıvı tespit edilen hastaların fundus flöresein anjiyografi (FFA)

tetkiki yapılarak KNV tespit edilenler yaş tip YBMD olarak değerlendirildi. Ayrıca daha önce FFA ile tanısı konularak tedavisine başlanmış yaş tip YBMD hastaları da bu gruba dahil edildi. AREDS kriterlerine göre (Tablo 2.1) foveayı etkileyen coğrafik atrofi, KNV veya diskiform skar tespit edilen hastalar “ileri YBMD” olarak değerlendirildi. Fundus muayenesinde, OKT veya FFA tetkikinde YBMD haricinde koryoretinal patoloji tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. YBMD tanılı hastaların bu hastalık için hazırlanan formülasyonu içeren vitamin preparatlarından kullanıp kullanmadıkları sorgulanarak kaydedildi. Yaş tip YBMD tanılı hastaların anamnezleri ve dosya kayıtlarından daha önce intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıp yapılmadığı sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların maküler OKT tetkikleri spektral OKT cihazı (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile yapıldı. Çekimler cihazın hızlı maküla kalınlığı ölçüm modunda, aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı (ART değeri) 9 olan fovea merkezli 20°X20° alanda 240 mikron aralıklı 25 kesit alınarak yapıldı.

YBMD grubunda ve kontrol grubunda çalışmaya dahil edilen tüm olguların koroid kalınlığı ölçümleri spektral OKT cihazı (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile EDI (Enhanced depth imaging) modunda foveadan geçen tek çizgi tarama şeklinde yapıldı. Tarama esnasında aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı (ART değeri) 100'e ayarlandı ve göz takip programı sayesinde taramalar aynı kesitten gerçekleştirildi. Koroid kalınlığı subfoveal bölgeden hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı (Heidelberg Eye Explorer 1.7.0.0) kullanılarak manuel olarak ölçüldü (Şekil 3.1). Ölçümler aynı gözlemci tarafından yapıldı.



Şekil 3.1. Spectralis® cihazı ile EDI modunda alınan OKT görüntüsünde SFKK'nın manuel olarak ölçümü

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örnekler için t testi, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 05.10.2012 tarih ve 2012/249 sayılı onayı ile yapıldı. Hastalar aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

4. BULGULAR

YBMD grubundaki olguların yaşları 50 – 88 aralığında olup yaş ortalaması 72.88 ± 8.03 'tü. Kontrol grubundaki olguların yaşları 20 – 79 aralığında olup yaş ortalaması 46.18 ± 16.45 'ti. Kontrol grubundaki olgular 20 – 34 yaş, 35 – 49 yaş ve ≥ 50 yaş olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. 20 – 34 yaş grubundaki 30 olgunun yaş ortalaması 26.87 ± 3.75 , 35 – 49 yaş grubundaki 30 olgunun yaş ortalaması 41.83 ± 4.47 , ≥ 50 yaş grubundaki 42 olgunun yaş ortalaması ise 63.07 ± 7.96 'ydi. YBMD grubundaki 90 olgunun 53'ü (%58.9) erkek, 37'si (%41.1) kadındı. Kontrol grubundaki 102 olgunun 56'sı (%54.9) erkek, 46'sı (%45.1) kadındı. Kontrol grubunda 20 – 34 yaş grubundaki 30 olgunun 20'si (%66.7) erkek, 10'u (%33.3) kadın; 35 – 49 yaş grubundaki 30 olgunun 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kadın; ≥ 50 yaş grubundaki 42 olgunun ise 24'ü (%57.1) erkek, 18'i (%42.9) kadındı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. YBMD ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

		Olgu Sayısı (n)	Yaş (en küçük – en büyük, ortalama \pm SS)	Cinsiyet	
				Erkek (n,%)	Kadın (n,%)
YBMD Grubu		90	50 – 88, ort. 72.88 ± 8.03	53, %58.9	37, %41.1
Kontrol Grubu	20 – 34 Yaş	30	20 – 34, ort. 26.87 ± 3.75	20, %66.7	10, %33.3
	35 – 49 Yaş	30	35 – 49, ort. 41.83 ± 4.47	12, %40.0	18, %60.0
	≥ 50 Yaş	42	50 – 79, ort. 63.07 ± 7.96	24, %57.1	18, %42.2
	Tümü	102	20 – 79, ort. 46.18 ± 16.45	56, %54.9	46, %45.1

YBMD grubunda erkeklerin yaş ortalaması 72.66 ± 7.94 , kadınların yaş ortalaması ise 73.19 ± 8.26 ; kontrol grubunda erkeklerin yaş ortalaması 46.29 ± 17.58 , kadınların yaş ortalaması ise 46.04 ± 15.15 olup hem YBMD grubu hem de kontrol grubunda cinsiyete göre yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.2 ve 4.3).

Tablo 4.2. YBMD Grubunda Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması

	Cinsiyet	Yaş (ortalama±SS)	
YBMD Grubu	Erkek (n=53, %58.9)	72.66±7.94	P>0.05
	Kadın (n=37, %41.1)	73.19±8.26	

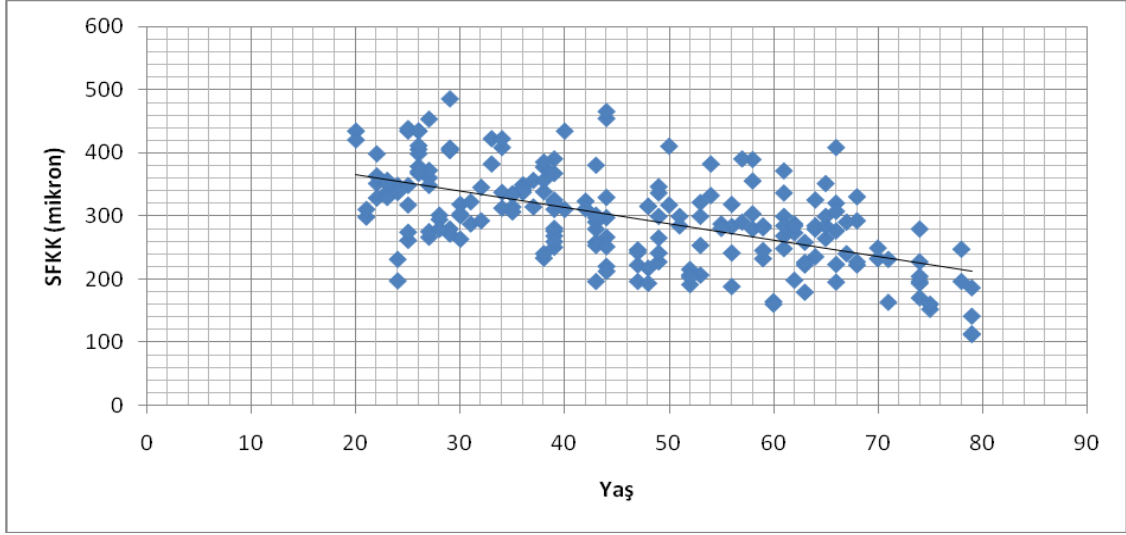
Tablo 4.3. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması

	Cinsiyet	Yaş (ortalama±SS)	
Kontrol Grubu	Erkek (n=56, %54.9)	46.29±17.58	P>0.05
	Kadın (n=46, %45.1)	46.04±15.15	

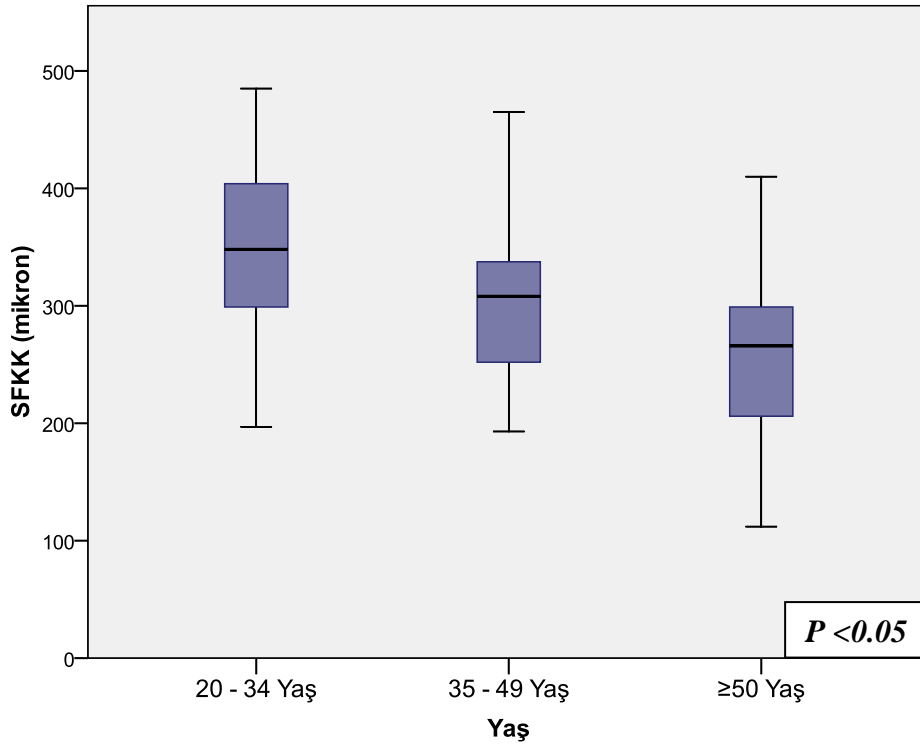
YBMD grubundaki hastaların 37'sinin (%41.1) her iki gözünde kuru tip YBMD, 36'sının (%40.0) bir gözünde kuru, bir gözünde yaş tip YBMD, 15'inin (%16.7) her iki gözünde yaş tip YBMD tespit edilmiş olup, bir gözü fizik olan iki hastanın (%2,2) çalışmaya dahil edilen birer gözünde kuru tip YBMD tespit edildi. Bir gözünde kuru bir gözünde yaş tip YBMD tespit edilen 36 hastanın 5'inde yaş tip YBMD olan gözde skar dokusu ve intraretinal sıvının kalınlığının fazla olması nedeniyle EDI modunda koroid sınırlarının tam olarak tespit edilmesi ve koroid kalınlığı ölçümü yapılması mümkün olmamış ve bu nedenle koroid kalınlığının karşılaştırıldığı istatistiklere dahil edilmemiştir. Toplamda YBMD grubuna dahil edilen ve koroid kalınlığı ölçümleri yapılan 173 gözün 112'sinde (%64.7) kuru tip YBMD, 61'inde (%35.3) yaş tip YBMD vardı. Kuru tip YBMD olan 112 gözün 16'sında (%14.3) foveayı etkileyen coğrafik atrofi vardı. Yaş tip YBMD olan 61 gözün 39'unda (%63.9) foveada subretinal skar dokusu vardı. YBMD grubundaki 90 hastanın 23'ünün (%25.6) düzenli olarak vitamin preparatlarından kullandığı, yaş tip YBMD olan 61 gözün 36'sına da (%59.0) daha önce intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıldığı tespit edildi.

Kontrol grubunda subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) 112 – 485 μ aralığında olup ortalama $297.35 \pm 73.34 \mu$ 'du. Kontrol grubunda yaşla SFKK arasında istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli negatif bir korelasyon vardı ($R=-0.576$, $p<0.05$) (Şekil 4.1). Kontrol grubunda 20 – 34 yaş aralığında ortalama SFKK $347.45 \pm 62.07 \mu$, 35 – 49 yaş aralığında ortalama SFKK $301.52 \pm 61.66 \mu$, ≥ 50 yaş aralığında ise ortalama SFKK 258.60 ± 66.07

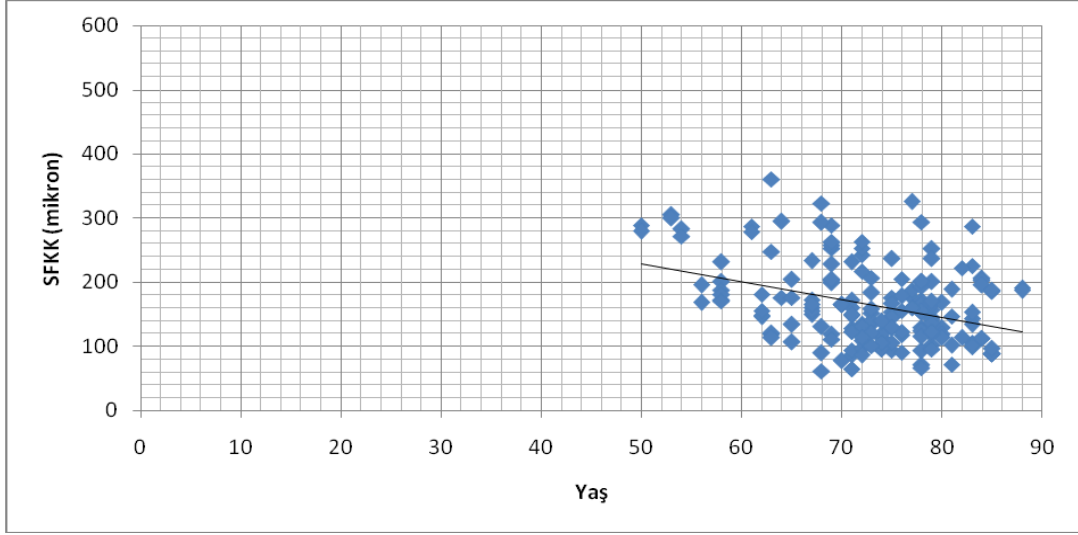
μ 'du (Şekil 4.2). Gruplar arasındaki farklılık ANOVA varyans analizi ile karşılaştırıldığında, her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. YBMD grubunda SFKK 62 – 361 μ aralığında olup ortalama $165.27 \pm 62.33 \mu$ 'du. YBMD grubunda yaşla SFKK arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede kuvvetli negatif bir korelasyon vardı ($R=-0.362, p<0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Kontrol Grubunda Yaş – SFKK İlişkisi

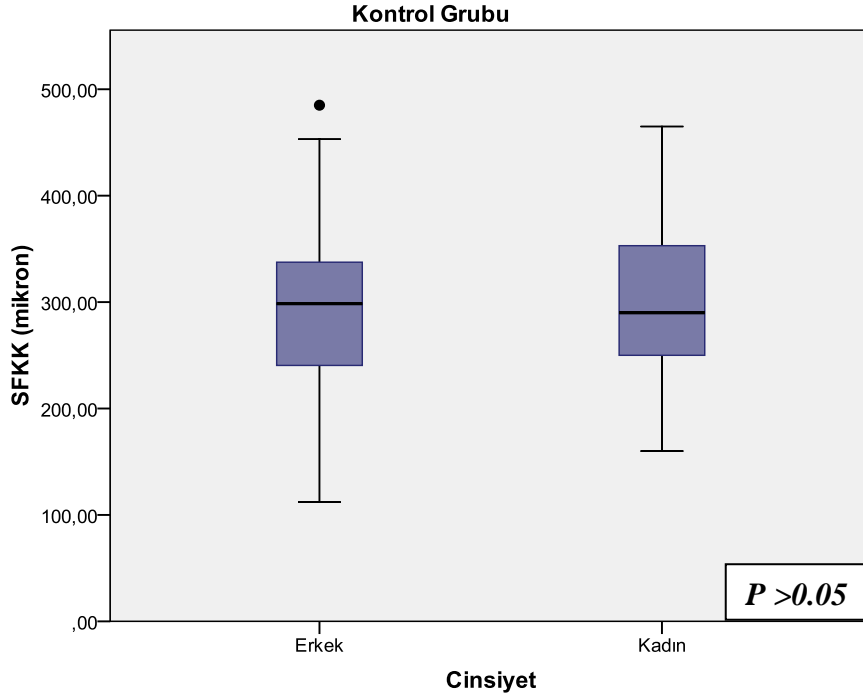


Şekil 4.2. Kontrol Grubunda Ardışık Üç Yaş Aralığında SFKK Karşılaştırması

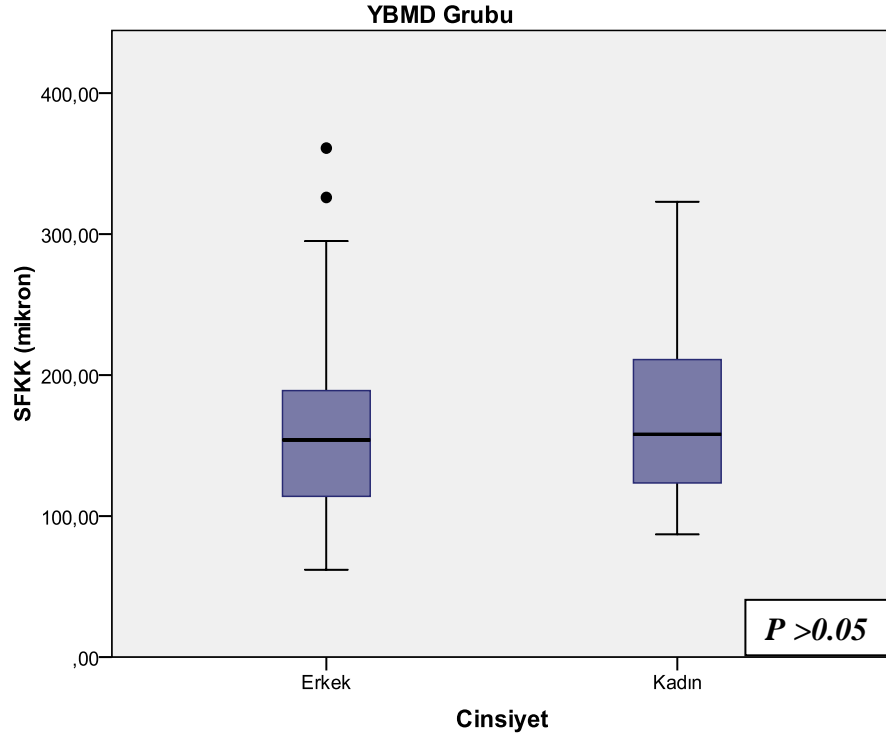


Şekil 4.3. YBMD Grubunda Yaş – SFKK İlişkisi

Kontrol grubunda erkeklerin SFKK ortalaması $292.27 \pm 73.71 \mu$, kadınların SFKK ortalaması $303.54 \pm 72.80 \mu$ 'du (Şekil 4.4). YBMD grubunda erkeklerin SFKK ortalaması $159.39 \pm 60.40 \mu$, kadınların SFKK ortalaması $173.51 \pm 63.47 \mu$ 'du (Şekil 4.5). Hem kontrol grubu hem de YBMD grubunda kadınlarda ortalama SFKK erkeklere göre daha yüksek görünmekle birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.28$ ve $p=0.14$).



Şekil 4.4. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre SFKK



Şekil 4.5. YBMD Grubunda Cinsiyete Göre SFKK

YBMD grubunda ortalama SFKK ($165.27 \pm 62.33 \mu$) kontrol grubuna göre ($297.35 \pm 73.34 \mu$) daha düşüktü ($p < 0.05$). Benzer yaş grupları karşılaştırıldığında YBMD grubunda ortalama SFKK 50 yaş üzerinde kontrol grubundaki SFKK ortalamasından ($258.60 \pm 66.07 \mu$) daha düşüktü ($p < 0.05$). Kuru tip YBMD olan gözlerde SFKK ortalaması ($166.95 \pm 63.44 \mu$) 50 yaş üzerinde kontrol grubundaki gözlerin SFKK ortalamasından daha düşüktü ($p < 0.05$). Yaş tip YBMD olan gözlerde de SFKK ortalaması ($162.18 \pm 60.64 \mu$) 50 yaş üzerinde kontrol grubundaki gözlerin SFKK ortalamasından daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm YBMD Grubunda ve Kuru ve Yaş Tip YBMD Olan Gözlerde SFKK'nın Kontrol Grubunda 50 Yaş ve Üzerindeki Olguların SFKK'sı ile Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Kontrol Grubu (≥ 50 Yaş)	84	258.60 ± 66.07	
YBMD Grubu	173	165.27 ± 62.33	<0.05
Kuru Tip YBMD	112	166.95 ± 63.44	<0.05
Yaş Tip YBMD	61	162.18 ± 60.64	<0.05

Kuru tip YBMD olan gözler ile yaş tip YBMD olan gözlerin SFKK ortalaması (sırasıyla $166.95 \pm 63.44 \mu$ ve $162.18 \pm 60.64 \mu$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.63$) (Tablo 4.5). Kuru tip YBMD olan gözler içerisinde foveayı etkileyen coğrafik atrofisi olan gözlerin SFKK ortalaması ($103.69 \pm 37.53 \mu$) coğrafik atrofisi olmayan kuru tip YBMD'li gözlerin SFKK ortalamasından ($177.49 \pm 60.78 \mu$) daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.6). Yaş tip YBMD olan gözler içerisinde subretinal fibrozis gelişmiş olan gözlerin SFKK ortalaması ($142.18 \pm 44.09 \mu$) subretinal fibrozis olmayan yaş tip YBMD'li gözlerin SFKK ortalamasından ($197.64 \pm 70.21 \mu$) daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.7). İleri YBMD'si olan 77 gözün SFKK ortalaması ($150.03 \pm 61.25 \mu$) erken veya orta YBMD'si olan 96 gözün SFKK ortalamasından ($177.49 \pm 60.78 \mu$) daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.5. Kuru ve Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Kuru Tip YBMD	112	166.95 ± 63.44	0.63
Yaş Tip YBMD	61	162.18 ± 60.64	

Tablo 4.6. Coğrafik Atrofisi Olan ve Olmayan Kuru Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
CA (+) Kuru Tip YBMD	16	103.69 ± 37.53	<0.05
CA (-) Kuru Tip YBMD	96	177.49 ± 60.78	

Tablo 4.7. Subfoveal Skar Dokusu Olan ve Olmayan Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Skar (+) Yaş Tip YBMD	39	142.18 ± 44.09	<0.05
Skar (-) Yaş Tip YBMD	22	197.64 ± 70.21	

Tablo 4.8. İleri YBMD’li Gözlerle Hafif veya Orta YBMD’li Gözlerde SFKK’nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
İleri YBMD	77	150.03 \pm 61.25	<0.05
Hafif - Orta YBMD	96	177.49 \pm 60.78	

Bir gözünde kuru diğer gözünde yaş tip YBMD olan hastaların kuru tip YBMD olan gözlerinde ortalama SFKK 187.35 \pm 71.04 μ , yaş tip YBMD olan gözlerinde ise ortalama SFKK 176.39 \pm 71.32 μ olup kuru tip YBMD olan gözlerle yaş tip YBMD olan gözler arasında SFKK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.32) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bir Gözünde Kuru Diğer Gözünde Yaş Tip YBMD Olan Olgularda İki Göz Arasında SFKK’nın Karşılaştırması

	Ortalama SFKK (μ)	p
Kuru Tip YBMD Olan Göz	187.35 \pm 71.04	0.32
Yaş Tip YBMD Olan Göz	176.39 \pm 71.32	

Vitamin desteği alan YBMD hastalarında SFKK ortalaması (166.74 \pm 67.34 μ) vitamin desteği almayan YBMD hastalarının SFKK ortalaması (164.78 \pm 60.86 μ) ile benzerdi (p=0.86) (Tablo 4.10). Vitamin desteği alan YBMD hastalarının kuru tip YBMD olan gözlerinin SFKK ortalaması (174.65 \pm 71.75 μ) ile vitamin desteği almayan YBMD hastalarının kuru tip YBMD olan gözlerinin SFKK ortalaması (164.62 \pm 60.98 μ) arasında da farklılık yoktu (p=0.48) (Tablo 4.11). İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olan yaş tip YBMD’li gözlerin SFKK ortalaması ile (158.47 \pm 54.09 μ) enjeksiyon yapılmamış olan yaş tip YBMD’li gözlerin SFKK ortalaması (167.52 \pm 69.83 μ) arasında farklılık yoktu (p=0.57) (Tablo 4.12).

Tablo 4.10. Vitamin Desteği Alan ve Almayan YBMD Hastalarında SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Vitamin (+) YBMD Hastası	43	166.74 \pm 67.34	0.86
Vitamin (-) YBMD Hastası	130	164.78 \pm 60.86	

Tablo 4.11. Vitamin Desteği Alan ve Almayan YBMD Hastalarının Kuru Tip YBMD'li Gözlerinde SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Vitamin (+) Kuru Tip YBMD	26	174.65 \pm 71.75	0.48
Vitamin (-) Kuru Tip YBMD	86	164.62 \pm 60.98	

Tablo 4.12. İntravitreal anti-VEGF Enjeksiyon Yapılmış ve Yapılmamış Olan Yaş Tip YBMD'li Gözlerde SFKK'nın Karşılaştırması

	Göz Sayısı (n)	Ortalama SFKK (μ)	p
Anti-VEGF Enjeksiyon (+)	36	158.47 \pm 54.09	0.57
Anti-VEGF Enjeksiyon (-)	25	167.52 \pm 69.83	

5. TARTIŞMA

EDI OKT tekniğinin kliniklerde kullanılması ile sağlıklı gözlerde koroid kalınlığının normal değerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Spaide ve ark.'nın 2008 yılında EDI OKT tekniğini ilk olarak tanımladıkları çalışmalarında ortalama 33.4 yaşında 17 sağlıklı bireyin sağ gözünde SFKK ort. 318 μ , sol gözünde SFKK ort. 335 μ 'dur. Bu çalışmada Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazı kullanılmıştır. Bu çalışmada da Spectralis® OKT cihazı kullanılmış olup koryoretinal patolojisi olmayan ortalama 46.18 \pm 16.45 yaşında 102 olgunun 204 gözünde SFKK ort. 297.35 \pm 73.34 μ 'dur. Diğer spektral OKT cihazları ile de EDI OKT tekniği ile koroid kalınlığı ölçümü yapılabilmektedir. Manjunath ve ark. (2010)'nın Cirrus® HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ile yaptıkları çalışmada koryoretinal patolojisi olmayan gözlerde SFKK, Spectralis® ile yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup ortalama 51.1 yaşında 34 olgunun 34 gözünde SFKK ort. 272 \pm 81 μ 'dur. Ikuno ve ark. (2010)'nın 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan OKT cihazı ile yaptıkları çalışmada ise ort. 39.4 \pm 16.0 yaşında 43 sağlıklı bireyin 86 gözünde SFKK ort. 354 \pm 111 μ 'dur. Bu çalışmada spektral OKT cihazları ile yapılan çalışmalara göre koroid kalınlığının daha yüksek çıkmasında kullanılan yazılımın farklılığı, OKT ışık kaynağının farklılığı, etnik grup farklılığı veya hastaların yaş, refraksiyon, aksiyal uzunluk gibi özelliklerinin farklılığının etkili olabileceği düşünülmüştür (Ikuno 2010). Literatürdeki çalışmalarda normal gözlerde SFKK ölçümleri Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Literatürde koroid kalınlığı ile ilişkisi üzerinde en fazla durulan faktör yaştır. Ramrattan ve ark.'nın 1994 yılında yayınlanan otopsi çalışmasında histolojik incelemesi yapılan gözlerin subfoveal koroid kalınlığı 1. dekatta ort. 193.5 μ olup 10. dekatta 84 μ 'a düşmektedir. Ancak otopsi çalışmasında belirlenen koroid kalınlığı canlı dokudaki değeri tam olarak yansıtmayabilir. Çünkü fiksasyona bağlı olarak dokuda büzüşme ve dokunun yapısında bozulma olabilir ve ölümden sonra dolaşımın durması yoğun olarak vaskülarizasyonu ve kanlanması olan koroid dokusunda kalınlığın değişmesine neden olabilir (Wong 2011, Skondra 2012). Ayrıca histolojik çalışmalar in-vivo inceleme imkanı vermez. Bu nedenle EDI OKT ile yapılan çalışmalar yaşla koroid kalınlığının değişimine ilişkin daha doğru sonuçlar verebilir. Margolis ve Spaide (2008)'nin EDI OKT ile yaptıkları çalışmada 19 – 85 yaş aralığındaki 30 hastanın 54 gözünde SFKK her dekatta

Tablo 5.1. Literatürdeki Çalışmalarda Sağlıklı Gözlerde SFKK

Çalışma	Cihaz	Olgu Sayısı	Göz Sayısı	Yaş Aralığı	Yaş Ortalaması	SFKK (μ)
Spaide & ark (2008)	Spectralis®	17	17 sağ 17 sol	19 – 54	33.4	318 (Sağ) 335 (Sol)
Margolis & Spaide (2009)	Spectralis®	30	54	19 – 85	50.4	287±76
Rahman & ark (2011)	Spectralis®	50	50 sağ 50 sol	30 – 49	38±5	332±90 (Sağ) 332±91 (Sol)
Noori & ark (2012)	Spectralis®	32	?	?	65.81	248.93±50.92
Sogawa & ark (2012)	Spectralis®	25	25	25 – 34	30.1±2.8	241.3±91.4
Manjunath & ark (2010)	Cirrus® HD-OCT	34	34	22 – 78	51.1	272±81
Ikuno & ark (2010)	1060 nm OKT	43	86	23 – 88	39.4±16.0	354±111
Çalışmamız	Spectralis®	102	204	20 – 79	46.18±16.45	297.35±73.34

15.6 μ azalmaktadır. Yine Noori ve ark.'nın (2012) çalışmasında da SFKK her dekatta 17.39 μ azalmaktadır. 1060 nm OKT cihazı ile ölçülen koroid kalınlığının yaş, refraktif kusur ve aksiyal uzunluk ile değişiminin incelendiği çalışmada koroid kalınlığı ile en yakın ilişkisi tespit edilen faktör yaştır (Ikuno 2010). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, koroidin 80 yıllık bir yaşamda kalınlığının ortalama üçte birini kaybettiğini göstermektedir (Margolis 2008). Bu çalışmada koryoretinal patolojisi olmayan 204 gözde yaşla SFKK arasında istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli negatif bir korelasyon vardı ($R=-0.576$, $p<0.05$). 20 – 34 yaş aralığında SFKK ort. $347.45 \pm 62.07 \mu$ olup 35 – 49 yaş aralığında $301.52 \pm 61.66 \mu$ 'a, 50 yaş üzerinde ise 258.60 ± 66.07 'a düşmekteydi. Ayrıca YBMD'li gözlerde de yaşla SFKK arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede kuvvetli negatif bir korelasyon vardı ($R=-0.362$, $p<0.05$). İlerleyen yaşla birlikte koroid kalınlığında

görülen azalma, koroidin damarsal bir doku olması nedeniyle, özellikle ileri yaşlarda karşılaşılan küçük damar hastalıklarının, diğer dokularda görüldüğü gibi, koroidde de etkilerinin ortaya çıkması ile açıklanabilir (Margolis 2008). Mikrovasküler kayıp, koroidin RPE ve dış retina segmentlerine oksijen ve besin maddelerini sağlama fonksiyonunu da kısıtlayabilir (Margolis 2008).

Bu çalışmada hem kontrol hem de YBMD gruplarında koroid kalınlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Literatürde cinsiyet ile koroid kalınlığı ilişkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma olup Kim ve ark.'nın (2011) çalışmasında da cinsiyetler arasında farklılık yoktur. Barteselli ve ark.'nın (2012) koroid hacmini inceledikleri çalışmalarında ise erkeklerde merkezi koroid hacmi (fovea merkezli 1 mm alan) %7.37 daha yüksek bulunmuştur. Koroid hacmi, koroid kalınlığı ile paralellik gösterse de, ölçülen parametrenin farklı olması, cinsiyetler arasında farklı sonuç elde edilmesine yol açmış olabilir.

EDI OKT'nin klinik kullanıma girmesinden sonra Spaide 2009'da "yaşla ilişkili koroidal atrofi" adıyla kuru tip YBMD ile kısmen örtüşen yeni bir antite tanımlamış olup; yaşla birlikte koroidal kalınlıktaki azalma ve koroid dolaşımının YBMD patofizyolojisinde rolü olabileceğini akla getirmiştir (Spaide 2009). YBMD'de koroid kalınlığının kantitatif değerlendirildiği Chung ve ark.'nın (2011) çalışmasında koryoretinal patolojisi olmayan 20 gözde ort. SFKK $224.8 \pm 52.9 \mu$ olup, erken YBMD'li 17 gözde $177.4 \pm 49.7 \mu$ ve yaş tip YBMD'li 30 gözde $171.2 \pm 38.5 \mu$ 'dur. Hem erken hem de yaş tip YBMD'li gözlerde SFKK yaş uyumlu kontrol grubuna göre daha incedir. Bu çalışmada hem kuru tip YBMD'li gözlerde (166.95 ± 63.44) hem de yaş tip YBMD'li gözlerde (162.18 ± 60.64) SFKK 50 yaş üzerinde koryoretinal patolojisi olmayan gözlere göre (258.60 ± 66.07) daha düşüktü. YBMD'de erken evrelerden itibaren koroid kalınlığının azaldığı görülmekle birlikte, etkileşimin hangi yönde geliştiği bilinmemektedir. Koroidden retinaya olan oksijen akışının bozulmasının YBMD'ye yol açabileceği düşünülmektedir (Nickla 2010). Koroid kalınlığındaki azalma YBMD'nin doğal gelişim sürecinde modülatör olarak rol oynayabilir (Skondra 2012). Ancak koroidal atrofi ve sonucunda gelişen hipoksinin mi YBMD gelişiminde rol oynadığı, yoksa YBMD'de görülen değişikliklerin ikincil bir sonucu olarak mı koroid tabakasının incelendiği kesin olarak bilinmemektedir (Chung 2011).

Bu çalışmada kuru ve yaş tip YBMD'li gözler arasında SFKK farklılığı tespit edilmemiştir. Ayrıca bir gözünde kuru, diğer gözünde yaş tip YBMD olan hastalarda da iki gözün SFKK'sı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Noori ve ark. (2012)

ise yaş tip YBMD'li gözlerde ort. SFKK'yı kuru tip gözlere göre daha fazla bulmuşlardır (sırasıyla $233.13 \pm 72.95 \mu$ ve $217.82 \pm 74.52 \mu$).

Bu çalışmada kuru tip YBMD'li gözler içerisinde coğrafik atrofisi olan 16 gözde ort. SFKK ($103.69 \pm 37.53 \mu$) coğrafik atrofisi olmayan gözlere göre ($177.49 \pm 60.78 \mu$) daha düşüktür. Ayrıca yaş tip YBMD'li gözler içerisinde subfoveal skar gelişmiş olan 39 gözde ort. SFKK ($142.18 \pm 44.09 \mu$) subfoveal skar olmayan gözlere göre ($197.64 \pm 70.21 \mu$) daha düşüktür. Literatürde çalışma tarihine kadar bu gruplarda SFKK'nın kantitatif incelendiği yayın tespit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada ileri YBMD'li gözlerde SFKK ($150.03 \pm 61.25 \mu$) hafif – orta YBMD'li gözlere göre ($177.49 \pm 60.78 \mu$) daha düşüktür.

Kuru tip YBMD'nin progresyonunu önlemek için kullanılan vitamin preparatlarının SFKK'ya etkisinin olmadığı bu çalışmada görülmüş olup bu konuda literatürde yayın yoktur. Yaş tip YBMD'li gözler içerisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış ve yapılmamış gözlerde SFKK arasında farklılık görülmemiştir. Yamazaki ve ark.'nın (2012) çalışmasında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan yaş tip YBMD'li 40 gözde SFKK incelenmiştir. Başlangıçta ort. SFKK $244 \pm 62 \mu$ olup, 1. ayda $234 \pm 62 \mu$ 'a, 12. ayda ise $226 \pm 66 \mu$ 'a düşmüştür. Chung ve ark.'nın (2011) çalışmasında ise yaş tip YBMD'li 30 göz içerisinde daha önce intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan 20 göz ve yapılmayan 10 gözde SFKK arasında anlamlı farklılık yoktur. Ancak YBMD'de intravitreal enjeksiyonun koroid kalınlığına etkisini inceleyen geniş kapsamlı kontrollü bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada da kullanılan EDI OKT yöntemi hem normal hem de YBMD'li gözlerde SFKK ölçümüne imkan vermekle birlikte, yöntemin çeşitli kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bu kısıtlamalar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir:

- Spektral OKT cihazlarında kullanılan ışığın dalga boyu koroidin görüntülenmesi için optimal değildir ve görüntü kalitesinin artırılması için EDI OKT yönteminde tarif edilen çeşitli basamaklar takip edilmelidir (Spaide 2008). Daha yüksek dalga boyunda ışık kaynağı kullanan OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi mümkündür (Ikuno 2010, Keane 2011). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma girmemiştir. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun değiştirilmesi retinal görüntülemeyi olumsuz etkileyebilir (Spaide 2008, Wu 2011).

- Korneal skar, lens kesafeti, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitelerinin varlığında ışığın geçişi mümkün olmayacağı için EDI OKT ile görüntü alınamamaktadır (Wong

2011). Ayrıca PED, subretinal ve/veya intraretinal sıvı, KNV, skar gibi sebeplerle ışığın koroide geçişinin yeterli olmadığı hallerde de net görüntüleme mümkün olamamaktadır. Bu çalışmada da yaş tip YBMD'li 5 gözde skar dokusu ve intraretinal sıvının kalınlığının fazla olması nedeniyle koroidin net olarak görüntülenmesi ve SFKK'nın ölçülmesi mümkün olmamıştır.

- Halen kullanımda olan spektral OKT cihazlarında EDI OKT ile yapılan koroid görüntülemesinde SFKK ölçümleri manuel olarak yapılmaktadır. EDI OKT tekniği ile yapılan manuel koroid kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilir nitelikte olduğu görülmektedir (Spaide 2008, Chhablani 2012, Manjunath 2010). Ancak koroid kalınlığının otomatik olarak ölçümünü sağlayacak yazılımlar hem zaman kazandıracak, hem de tekniğin tutarlılığını arttıracaktır. Bu konuda yapılan çalışmalar olmakla birlikte (Tian 2012), henüz cihazlarda kullanıma sunulan bir yazılım bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR

- Hem koryoretinal patolojisi olmayan hem de YBMD'li gözlerde EDI OKT yöntemi ile koroid kalınlığının kantitatif ölçümü mümkündür.
- Hem koryoretinal patolojisi olmayan hem de YBMD'li gözlerde ilerleyen yaşla SFKK azalmaktadır.
- Kuru ve yaş tip YBMD'li gözlerde SFKK koryoretinal patolojisi olmayan gözlere göre daha düşüktür.
- Kuru ve yaş tip YBMD'li gözlerin SFKK'sı arasında fark yoktur.
- Coğrafik atrofisi olan gözlerde SFKK daha düşüktür.
- Subfoveal skar gelişmiş olan gözlerde SFKK daha düşüktür.
- İleri YBMD'li gözlerde hafif – orta YBMD'li gözlere göre SFKK daha düşüktür.
- Vitamin kullanımının kuru tip YBMD'li gözlerde SFKK'ya etkisi yoktur.
- İntravitreal enjeksiyonun yaş tip YBMD'li gözlerde SFKK'ya etkisi yoktur.

7. KAYNAKLAR

- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jul-Aug;44(1):1-29.
- Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):213-21.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417-36.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2224-32.
- American Academy of Ophthalmology. Indocyanine green angiography. *Ophthalmology*. 1998 Aug;105(8):1564-9.
- American Academy of Ophthalmology (AAO). Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. Temel ve Klinik Bilimler Kursu 2007-2008 Cilt 2. Çeviri Editörü: Aydın P. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009.
- American Academy of Ophthalmology (AAO). Retina ve Vitreus. Temel ve Klinik Bilimler Kursu 2008-2009 Cilt 12. Çeviri Editörü: Aydın P. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.
- Apaydın C. Anatomi. İçinde: Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. sf. 14-15.
- Au Eong KG, Maheshwar B, Beatty S, Haller JA. Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization. In: Lim JI, editor. Age – Related Macular Degeneration. 2nd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. p. 48-85.
- Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Freeman WR. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2572-8.
- Bhagat N, Flaxel CJ. Non-exudative Age-related Macular Degeneration. In: Lim JI, editor. Age – Related Macular Degeneration. 2nd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. p. 97-109.
- Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):119-23.
- Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group.

- Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*. 2003 Nov;121(11):1621-4.
- Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Age Related Macular Degeneration: Choroidal Neovascularisation. In: Albert&Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Volume 2. Third edition. Saunders Elsevier; 2000.p.1929-51.
- Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989 Jun;107(6):847-52.
- Bressler SB, Do DV, Bressler NM. Age Related Macular Degeneration: Drusen and Geographic Atrophy. In: Albert&Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Volume 2. Third edition. Saunders Elsevier; 2000.p.1901-15.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
- Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol*. 1985 Jun;69(6):397-403.
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010 Dec 13;10:31.
- Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, Bartsch DU, Cheng L, Freeman WR. Repeatability and reproducibility of manual choroidal volume measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 24;53(4):2274-80.
- Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA*. 1996 Oct 9;276(14):1147-51.
- Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):840-5.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.
- Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2020-5.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Arch Ophthalmol*. 1998 Aug;116(8):1031-5.
- Demircan N. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Epidemiyoloji. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. sf. 55-62.
- Donders FC. Beitrage zur pathogischen Anatomie des Auges. *Graefes Arch Ophthalmol* 1855; 1:106.

- Ernest JT. Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.67.
- Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol. 1984 Nov;102(11):1640-2
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2005 Nov;123(11):1570-4.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr;122(4):564-72.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
- Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.17-31.
- Güllülü G. Gözün Embriyolojisi. İçinde: Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. sf: 29-35.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
- Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Apr;51(4):2173-6.
- İnan ÜÜ. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu ve Genetik. Retina-Vitreus. 2010;18:Özel Sayı:9-16.
- Karaçorlu SA. Non-Neovasküler (Kuru Tip) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. sf. 63-72.
- Keane PA, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011 Jul;42 Suppl:S67-74.
- Kim SW, Oh J, Kwon SS, Yoo J, Huh K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2011 Oct;31(9):1904-11.
- Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. Am J Ophthalmol. 1978 Jan;85(1):28-34.
- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol. 1998 Dec;116(12):1646-51.

- Klein BE, Howard KP, Lee KE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1628-33.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Jun;99(6):933-43.
- Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jan;126(1):115-21.
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):486-95.
- Lim JJ, Tsong JW Exudative (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration. In: Lim JJ, editor. *Age – Related Macular Degeneration*. 2nd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. p. 125-157.
- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1986 May;104(5):694-701.
- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1109-14.
- Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):325-329.
- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811-815.
- Menteş J. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansının Tedavisi. İçinde: *Tıbbi Retina*. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10. 2009. sf. 85-106.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1450-60.
- Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 2008; 38, 168-75.
- Müftüoğlu G, Karaçorlu SA. Neovasküler (Eksüdatif) Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı. İçinde: *Tıbbi Retina*. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009, sf. 73-84.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144-68.
- Noori J, Riazi Esfahani M, Hajizadeh F, Zaferani MM. Choroidal mapping; a novel approach for evaluating choroidal thickness and volume. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012 Apr;7(2):180-5.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a

- combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2;334(18):1150-5.
- Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol.* 1996 Mar;80(3):263-6. Review.
- Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. sf. 21-36.
- Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol.* 1978 Apr;13(2):67-71.
- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999 Oct;117(10):1329-45.
- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1996 Oct;103(10):1546-54.
- Prasad PS, Schwartz SD, Hubschman JP. Age-related macular degeneration: current and novel therapies. *Maturitas.* 2010 May;66(1):46-50.
- Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 8;52(5):2267-71.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 May;35(6):2857-64.
- Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012 May;32(5):865-76.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
- Rosenfeld PJ, Martidis A, Tennant MTS. Age-Related Macular Degeneration. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology. Third Edition.* Mosby Elsevier, 2008. Chapter 6.27.
- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997 Feb;123(2):199-206.
- Seddon JM, Sabrin L. Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. In: Albert & Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology., Volume 1. Third edition. Saunders Elsevier; 2000.p.413-422.
- Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 1996 Oct 9;276(14):1141-6.
- Skondra D, Papakostas T, Vavvas DG. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.* 2012 Sep-Nov;27(5-6):209-12.

- Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996 Dec;114(12):1518-23.
- Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc; 1998.
- Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A, Tanano I, Tani T, Ishibazawa A, Yoshida A. Relationship between choroidal thickness and choroidal circulation in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jun;153(6):1129-32.
- Solomon SD, Sunness JS. Geographic Atrophy. In: Lim JJ, editor. *Age – Related Macular Degeneration*. 2nd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2008. p. 111-123.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496-500.
- Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):801-10.
- Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol*. 1999 Oct;44 Suppl 1:S10-32.
- Şeftalioğlu A. *İnsan Embriyolojisi*. 4. Baskı. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2003.
- The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.
- Tian J, Marziliano P, Baskaran M, Tun TA, Aung T. Automatic measurements of choroidal thickness in EDI-OCT images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*;2012:5360-3.
- Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):541-60.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):205-10.
- Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*. 1995 Jan; 35(1):37-50.
- Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul;42 Suppl:S75-84.
- Wu L, Marisse M, Hernandez-Bogantes E. Choroidal imaging with spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Today*. 2011 January-February; 39-42.
- Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1621-7.