

TC
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA RETİNA
PİGMENT EPİTEL DEKOLMANININ GÖRME PROGNOZUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem TÜRKYILMAZ

TRABZON 2012

TC
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA RETİNA
PİGMENT EPİTEL DEKOLMANININ GÖRME PROGNOZUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem TÜRKYILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hidayet ERDÖL

TRABZON 2012

ÖNSÖZ

Bilgi, yardım ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez hocam Sayın Prof. Dr. Hidayet ERDÖL'e; ayrıca Sayın Prof. Dr. Nurettin AKYOL'a, Sayın Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Adem TÜRK'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet KOLA'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın oluşmasında katkı ve yardımlarıyla beni daima destekleyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Hidayet ERDÖL'e özellikle şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Özlem TÜRKYILMAZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Fizyoloji	3
2.1.1. Nörosensöryal Retina	3
2.1.2. Retina Pigment Epiteli	4
2.1.3. Bruch Membranı	6
2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)	6
2.2.1. Kuru Tip (Nonneovasküler) YBMD	7
2.2.1.1. Drusen	8
2.2.1.2. Coğrafik Olmayan Atrofi	9
2.2.1.3. Coğrafik Atrofi	9
2.2.1.4. Kuru Tip YBMD’de Tedavi	10
2.2.2. Yaş Tip (Neovasküler) YBMD	10
2.3. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı	12
2.3.1. Patogenez	12
2.4. Yaş Tip YBMD’de Görüntüleme Yöntemleri	17
2.4.1. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)	17
2.4.2. İndosiyanın Yeşil Anjiografi (İSYA)	18
2.4.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)	18
2.5. YBMD’de Tedavi	19
2.5.1. Lazer Fotokoagulasyon	19
2.5.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)	20
2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi	21
2.5.4. Diğer Antianjiyogenik Tedaviler	22
2.5.5. Kombinasyon Tedavileri	22
2.5.6. Diğer Tedavi Yöntemleri	22

	iv
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) özellikle gelişmiş ülkelerde altmış yaşın üzerindeki bireylerde ağır görme kaybı sebeplerinin başında gelmektedir. ABD’de 65-75 yaşları arasında bulunan bireylerin en azından %10’u merkezi görmelerinin bir kısmını YBMD nedeniyle kaybetmiş durumdadır (1).

YBMD kuru ve yaş tip olmak üzere ikiye ayrılır. Yaş tip daha az sıklıkla görülmesine rağmen daha ciddi görme kaybına neden olur (1). Yaş tip makula dejenerasyonunda ana mekanizma, koroidal neovaskülarizasyon gelişimi ve ortaya çıkardığı sonuçlardır. Bu patolojiler, koroidden Bruch membranını aşarak subpigmentepitelial ve subretinal aralığa uzanan yeni damarların proliferasyonu, eksudasyon, hemoraji ve skar dokusu gelişimi ile karakterizedir (2).

Retinada görülen önemli patolojilerden biri olan pigment epitel dekolmanı (PED), retina pigment epitelinin Bruch membranından fiziksel olarak ayrılmasıdır. Retinadaki değişik hastalıklara bağlı oluşmakla beraber en sık YBMD ile birlikte görülmektedir (3). PED’in patofizyolojisi kompleks olup tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür ancak, en çok kabul göreni RPE’nin koroidal neovaskülarizasyondan kaynaklanan eksudasyona bağlı yer değiştirmesidir (3).

YBMD ve PED lezyonunun tanısı direkt fundus muayenesi ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilere göre konulur. En çok kullanılan görüntüleme yöntemleri optik koherans tomografi (OCT), fundus floresin anjiyografi (FFA) ve indosiyanın yeşil anjiyografidir (İSYA).

YBMD’ye sekonder PED’in tedavisinde efektif bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri; klasik laser fotokoagulasyon, fotodinamik tedavi (FDT), kortikosteroidler ve güncel olarak kullanıma giren anti VEGF uygulamalarıdır. Transpupiller termoterapi, pnömotik olarak submakuler hemorajinin yer değiştirilmesi, submakuler cerrahi ve translokasyon tedavileri ise sınırlı vakalarda etkili olabilmektedirler (4).

Bu çalışmamızda, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile birlikte bulunan pigment epitel dekolmanının, hastalığın görme prognozuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Retina pigment epiteli dekolmanı olan ve olmayan gözlere sahip YBMD hastalarında takip süresince görme keskinlik düzeylerindeki değişiklikler ile foveal kalınlık ve total makular volüm değerlerindeki değişiklikleri inceleyerek, iki grupta elde edilen sonuçları karşılaştırdık. Görme keskinliği ile makular volüm, santral foveal kalınlık ve PED yüksekliği arasındaki korelasyonu araştırdık.

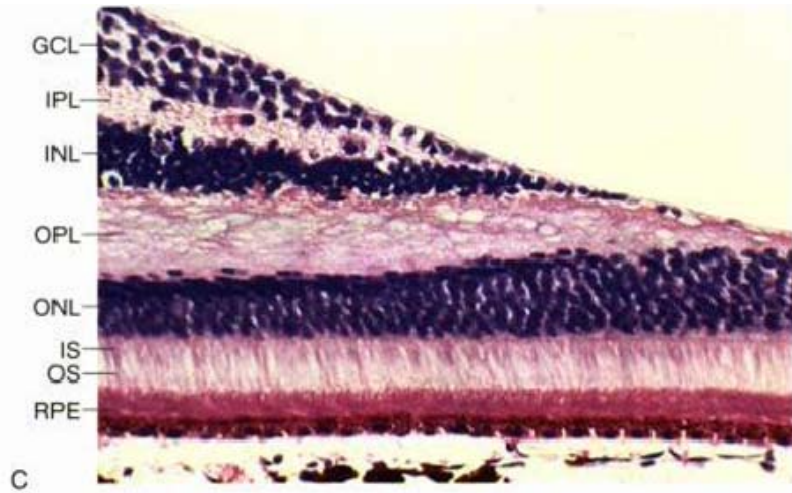
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

2.1.1. Nörosensöryal Retina

Retinanın tabakaları içten dışa doru:

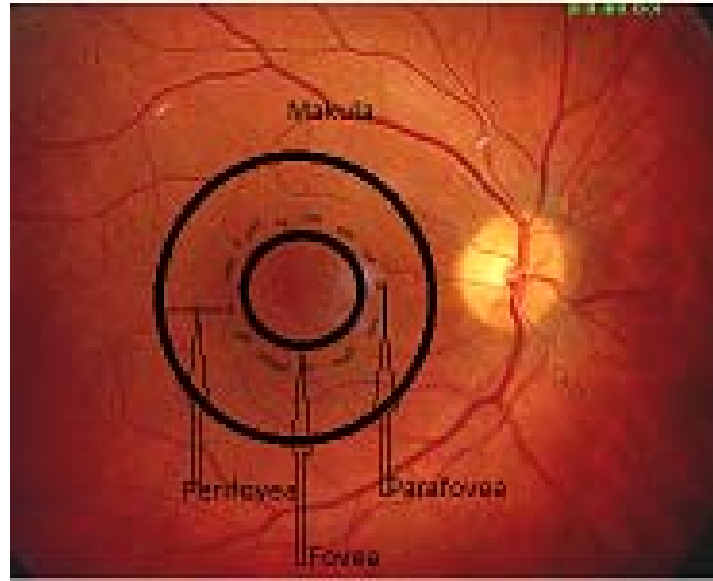
1. İnternal limitan membran (ILM)
2. Sinir lifi tabakası (NFL)
3. Gangliyon hücreleri tabakası (GCL)
4. İç pleksiform tabaka (IPL)
5. İç nükleer tabaka (INL)
6. Dış pleksiform tabaka (OPL)
7. Dış nükleer tabaka (ONL)
8. Eksternal limitan membran (OLM)
9. Rod ve koni hücrelerinin iç ve dış segmentleri (IS, OS)
10. Retina pigment epiteli (RPE)



Şekil 1: Retina tabakaları (4).

Retina topografik olarak santral (makula) ve periferik olarak iki bölüme ayrılır. Makulanın histolojik olarak tanımlanan sınırları, fovea merkezli, 5-6 mm çapında, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakası içeren ve temporal damar yayları arasında yerleşmiş daire şeklinde alandır. Oksijenlenmiş karotenoidler, özellikle lütein ve zeoksantin, merkezi makula içinde birikir ve sarı rengi oluşturur (4). Bu görünümünden dolayı santral retina, makula lutea ya da sarı nokta olarak da adlandırılmaktadır.

Makulanın 1.5 mm'lik merkezi kısmında fovea bulunur. Foveanın içinde, retinal damarların bulunmadığı alan, foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılır. Fovea içinde foveola olarak adlandırılan kısım; 0.35 mm çaplı, kon hücrelerinin ince ve yoğun olarak bulunduğu bölgedir ve içinde umbo olarak bilinen küçük bir çukurlaşma vardır. Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde parafoveal alan olarak adlandırılan bölge, gangliyon hücre, iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarının en kalın olduğu alandır. Bu alanın çevresinde, yaklaşık 1.5 mm çaplı alan ise perifoveal alan olarak adlandırılır (4).



Şekil 2: Retina renkli fundus fotoğrafı.

2.1.2. Retina Pigment Epiteli

RPE, Bruch membranı ile nörosensöryal retina arasında bulunan, nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli, yaklaşık 16 µm çaplı küboidal hücre tabakasıdır. Bu tabaka optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. RPE'nin apikal kısmı, fotoreseptör hücre tabakasına komşu ve sıkıca

ilişkili bir şekilde bulunur. Her bir RPE hücresinin apikal kısmındaki villöz çıkıntılar, fotoreseptör hücrelerinin dış kısımlarını sarar. Makulada hücreler çevre alanlardaki hücrelere göre daha uzun ve yoğundurlar. Komşu hücrelerin dış yüzeyleri yakın temastadır ve apikal kısma yakın olan sıkı bağlantı yapıları (zonula okludentler) ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu sıkı bağlantı yapıları dış kan – retina bariyerini oluşturur (4).

RPE'nin temel görevleri;

1. Su, iyon ve besinlerin transportunu sağlamak,
2. Işığın emilimi ve ışığın oluşturduğu oksidasyona karşı retinayı korumak,
3. Görme siklusu için gerekli olan A vitaminin metabolizmasını sürdürmek,
4. Dökülmüş olan fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozunu yapmak,
5. Retinanın yapısal bütünlüğü için birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılamak,
6. Retinanın pigment epiteline yapışık kalmasını sağlamak,
7. Lokal immün cevabın düzenlenmesini sağlamak (5).

Retina insan vücudunda nispeten en çok oksijen tüketen ve dolayısı ile yüksek oranda reaktif oksijen ürünlerinin meydana geldiği bir dokudur. RPE hücreleri bu oksidatif stresin dengelenmesinde çok önemli rol oynar. Bu görevini ışığın emilimi, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidasyon mekanizmaları sayesinde yerine getirir (5).

RPE hücrelerinin belki de en önemli ve kritik fonksiyonu fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve degradasyonudur. Sürekli olarak yenilenen fotoreseptörlerin dış segmentleri distal uçtan diüurnal olarak dökülürler (5). Rod hücreleri disklerini şafakta dökerken, kon hücreleri akşam karanlığında döker (4). Dökülen kısımlar hücre içine alınıp, lizozomlarda proteolitik ve lipolitik enzimler ile sindirilirler. Sindirilemeyen materyal ise hayat boyu hücre içinde birikir ve birleşerek lipofussin granüllerini oluşturur (5). Lipofussin içeriği RPE hücrelerinde değişik mekanizmalarla toksik etkiye yol açar. Bu mekanizmalardan bazıları lizozomal protein yıkımını durdurmak, fotoreaktif etki göstermek, bazı reaktif oksijen ve diğer radikalleri oluşturmaktır. Ayrıca, lipofussin RPE apoptozisine de yol açabilir (4).

RPE'nin diğer önemli bir işlevi de dış kan retina bariyerini oluşturmasıdır. Böylece fenestre koryokapillaris ve dış retina katları arasındaki sıvı ve molekül alışverişini kontrol eder. RPE'nin bariyer fonksiyonunun iki temel komponenti vardır. Birincisi RPE hücreleri arasındaki sıkı kavşak-bağlantı kompleksleri, ikincisi ise RPE membran proteinlerinin polarize dağılımıdır. Sıkı bağlantılar hücreler arası sıvı difüzyonunu engellediği için moleküllerin yer değişimi bizzat RPE hücrelerinin içinden gerçekleşir (5).

Retinanın RPE ile olan teması aktif ve pasif olan güçler tarafından sağlanır ve devam ettirilir. Pasif güçler vitreus jelinin endotamponat etkisi, transretinal sıvı gradienti, fotoreseptörler arası madde ve koroidin osmotik basıncı tarafından oluşturulur. Pasif güçlerin nispeten küçük bir rolü vardır. RPE hücreleri, apeksinde yerleşik Na⁺ ve K⁺ pompası ve sekonder olarak HCO₃⁻ transport sistemi aracılığıyla subretinal boşluktan su ve elektrolitleri aktif olarak dışarı pompalayarak retinanın yatışıklığını devam ettirir. Retinadan koroide yoğun sıvı geçişinde aminoasitler ve glikoz gibi noniyonik maddelerin transportu da rol oynar (5).

RPE hücrelerinin fizyolojik ve patolojik koşullar altında pek çok büyüme faktörü ve sitokin sekrete ettiği bilinmektedir. Bunlardan biri de vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF endotelyal hücre apoptozisini önler. Aşırı VEGF üretiminin diabetik retinopati ve koroid neovaskülarizasyonu gibi anjiogenetik göz hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu bilgidен yola çıkılarak YBMD tedavisinde anti-VEGF etkili ilaçlar son 10 yıldır kullanılmaktadır (5).

2.1.3. Bruch Membranı

Bruch membranı, retina pigment epitel ile koriokapillaris arasında bulunur. Çeşitli kollajen tiplerini, glikozaminoglikanları, laminin ve fibronektini yapısında bulundurmaktadır.

Bruch membranı histolojik olarak beş tabakadan oluşmaktadır:

1. RPE bazal membran
2. İç kollajen tabaka
3. Elastik lifler
4. Dış kollajen tabaka
5. Koryokapillaris bazal membranı.

2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)

Normalde yaşlanmaya bağlı olarak, makulada çoğu klinik olarak bulgu vermeyen değişiklikler meydana gelir. Bunlar;

- Fotoreseptör yoğunluk ve dağılımında azalma,

- Pigment epitelinde melanin granüllerinde azalma, lipofussin ve artık ürünlerin birikmesi,
- Bazal laminar depozitlerin birikimi,
- İlerleyici involusyonel koriokapiller değişikliklerdir (4).

Normal yaşlanmanın bir parçası olan bu değişiklikler YBMD'de daha ileri ve patolojik düzeyde (nonneovasküler ve neovasküler) meydana gelmektedir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 60 yaşın üzerinde ağır görme kaybının başta gelen nedenidir. Hastalık genellikle bilateraldir, ancak iki göz eşit olarak etkilenmeyebilir. Prevalans yaşa bağlı olarak farklılık gösterir, 65 yaşın üzerinde görme keskinliği dikkate alındığında %1.2-3.8 arasında değişir, ancak görme keskinliği dikkate alınmazsa prevalans %14.4'e kadar çıkabilir. YBMD'nin kuru tip (nonneovasküler) ve yaş tip (neovasküler) olmak üzere iki tipi söz konusudur. Yaş tip, YBMD'nin %10'unda görülmesine karşın, YBMD'ye bağlı legal körlüklerin yaklaşık %85-90'ından sorumludur (6).

2.2.1. Kuru Tip (Nonneovasküler) YBMD

Kuru tip YBMD'de retina pigment epitel değişiklikleri ve drusen varlığı esas bulguları oluşturur. Fotoreseptör dış segmentlerinin artık ürünleri olan lipofussin ile dolu RPE hücreleri yaşla birlikte komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Fundus başlangıçta normal görünür, ancak yaşla birlikte dökülen hücrelerin sayısı artar ve küçük pigment kümeleri veya küçük çizgilerin oluşturduğu mikoretiküler bir görünüm ortaya çıkar (7).

Kuru tip YBMD'de evreleme drusenlerin varlığı ve boyutuna göre yapılmaktadır:

Evre 1: Bir gözde drusen yoksa veya sadece bir kaç küçük drusen (<63 mikron) mevcut ise bu gözde YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir.

Evre 2: Eğer birkaç (< 20) orta büyüklükte (63-124 mikron) drusen varsa veya pigmenter değişiklikler mevcut ise erken evre YBMD olarak değerlendirilir.

Evre 3: En azından bir büyük drusenin (≥ 124 mikron) veya çok sayıda orta büyüklükte drusenin bulunduğu (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20, sınırları keskin ve sertse yaklaşık 65 adet) veya coğrafik atrofinin fovea merkezinin dışında bulunduğu evre olarak tanımlanır.

Evre 4: İleri evre kuru tip YBMD ise coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaştığı evre olarak kabul edilir (7).

2.2.1.1. Drusen

YBMD'nin en önemli başlangıç bulgusu drusendir. Retina pigment epitel hücrelerinin bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz bölgesi arasında hücre dışında materyal birikmesidir. Drusen klinik olarak küçük, yuvarlak, sarı renkli, RPE seviyesinde, makulada bulunan lezyonlardır. Materyal ultrastrüktürel olarak incelendiğinde bazal laminar (yağdan zengin granüler materyal ve geniş aralıklarla dizilmiş kollajen fibriller) ve bazal lineer (Bruch membranı iç kısmında fosfolipid vezikülleri ve elektron-yoğun granüller) depozisyonlar içerdiği görülür (4). Bazal laminar drusen, homojen, küçük veya büyük, yuvarlak, anjiyografide yıldızlı gece manzarasına yol açan, santral makulada sarı materyalin vitelliform birikimidir. YBMD ile asıl ilişkili olan birikimler bazal lineer drusenlerdir (4).

Drusenler büyüklük ve şekillerine göre sınıflandırılır. Drusen büyüklüğüne göre;

- Küçük (< 64 µm çap)
- Orta boy (64-124 µm çap)
- Büyük (genellikle ≥ 124 µm çap) (4).

Drusen sınırlarına göre;

- Sert (ayrı ve keskin sınırlı)
- Yumuşak (amorf ve kötü sınırlı)
- Karışık (konfluent, sınırları bitişik) (4).

Drusenlerin klinikopatolojik olarak daha ayrıntılı sınıflaması:

1. Küçük, sert (hyalinize, nodüler) drusen: 64 mikrondan küçük çaplı, FFA'da orta venöz fazda parlak hiperfloresan olarak gözlenen ve genellikle kümeler halinde görülen drusenlerdir (7).

2. Yumuşak (yalancı) drusen: Sert drusenler sıkı kümeler oluşturup tek bir tabaka gibi görüldüğünde yumuşak drusen gibi izlenir, ancak kırmızıdan yoksun ışık veya FFA'da küçük drusenler fark edilir. Prognozları genellikle iyidir (7).

3. Gerçek yumuşak drusen:

a)Granüler yumuşak drusen: Klinik görünümleri 250 mikron civarında, sarı, solid drusenin bir ayaça ya da sinuzoid biçimi oluşturmasıdır. Histolojik olarak granüler bir yapıya sahiptir (7).

b) Yumuşak, seröz drusen ve drusenoid PED: 250-500 mikronun üzerinde yumuşak birleşik drusen içinde RPE pompasının bozulmasıyla seröz sıvı göllenir. Daha fazla birleşme seröz PED'e benzer, ancak orijinal drusene işaret eden taraklı kenarları vardır. 500-1000 mikron üzerinde olduğunda drusenoid PED olarak tanımlanır (7).

c) Yumuşak membranöz drusen: Sarı granüler drusene göre daha soluk ve daha az kabarıktır. Genellikle 63-125 mikron arasındadır. FA'da küçük sert drusenden daha geç ve daha az parlak floresans verir. Orta ve ileri YBMD evrelerine spesifiktir. Yüksek oranda koroid neovaskülarizasyon riski taşır (7).

4. Retiküler psödödrusen: Sarı renkli, birbiri içine geçen bir ağ şeklinde, önce üst dış makulada başlar. Yumuşak birleşik drusene benzer ancak kabarık değildir. FFA'da görülmez, İSYA'da görülür. Koroid orta tabakasının fibrotik doku ile yer değiştirmesine bağlanmaktadır. Koroid neovasküler membran (KNVM) gelişme riski yüksektir (7).

5. Gerileyen (solan) drusen: Drusen üzerindeki RPE bozulduğunda gerilemeye başlar, daha beyaz ve sert bir görünüm alır. Bu aslında içeriğin yoğunlaşmasıyla daha ileri bir RPE dejenerasyonu ile ilişkilidir. Hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon, kenarların düzensizleşmesi ve kalsifikasyon odakları oluşur. En sonunda ortaya çıkan RPE atrofisi alanlarında parlak kalsiyum kristalleri yıllarca kalabilir (7).

2.2.1.2. Coğrafik Olmayan Atrofi

Coğrafik atrofiden hemen önceki dönemdir. RPE incilmesi veya depigmentasyonu fark edilebilir (7). Atrofi birleşik olmayan benekli bir şekilde ise coğrafik olmayan atrofi, birleşik ise coğrafik atrofi adını alır (6).

2.2.1.3. Coğrafik Atrofi

Kuru tip YBMD'nin son evresidir. Keskin sınırlı, oval veya yuvarlak hipopigmentasyon veya depigmentasyon şeklinde olup, koroid damarlarının görünür hale geldiği RPE yokluğu söz konusudur (7). Atrofi gelişimi drusenle ilişkili olabildiği gibi drusene bağlı olmadan da gelişebilir. Ayrıca başta drusenid PED olmak üzere RPE dekolmanının kollabe olmasını takip edebilir (7). Histolojik çalışmalar coğrafik atrofi gözlerin küçük koroid neovaskülarizasyon alanları da içerdiğini göstermiştir. Bunlar daha

çok granüler formasyonlu yumuşak drusen ve kalsifik odaklar içeren gözlerdir (7). YBMD ile ilgili legal körlüklerin %12-21'i atrofiye bağlıdır (6).

2.2.1.4. Kuru Tip YBMD'de Tedavi

Hastalığın ilerlemesini durdurmaya ya da yavaşlatmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Mikronutrisyon desteği (C, E vitaminleri, beta karoten, çinko, selenyum, lutein, zeoksantin ve omega-3 uzun zincirli doymamış yağ asitleri gibi), ultraviyole ışığından korunma, yaşam tarzı değişiklikleri (sigarayı bırakma, kilo verme) önerilmektedir. Laser fotokoagulasyonu ve reoferez tedavileri denenmiş ancak bu tedavilerin faydası gösterilememiştir. Anekortav asetat enjeksiyonu, göz içi implantlarından salınan silyer nörotropik faktörü (Neurotech, Lincoln, RI), kompleman inhibisyonu gibi deneysel çalışmalar devam etmektedir.

2.2.2 Yaş Tip (Neovasküler) YBMD

Yaş tip YBMD, koroidal neovasküler membran (KNVM) ile karakterizedir. Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, drusen, iç tabakanın kalınlaşması veya kuru tip YBMD'deki bulguların bulunması, Bruch membranında yırtılma ihtimalini artırır ve koryokapillaristen kaynaklanan koroidal neovaskülerizasyon Bruch membranını geçerek membranın kalınlaşmış iç yüzeyine ya da subretinal alana doğru gelişmeye devam eder. Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koriokapiller, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar (4).

Neovasküler YBMD'nin bulgu ve semptomları: Yaş tip YBMD olan kişilerde, görmede ani azalma, metamorfopsi ve parasantral ve santral skotom gelişir. Klinik olarak, RPE'de elevasyon, subretinal veya intraretinal lipid, sıvı veya kan birikimi, PED, RPE yırtığı, nadiren gri-yeşil membranın kendisi gözlenir (4). Yeni oluşan kan damarlarına fibrosellüler dokunun eşlik etmesiyle nörosensoryel retina ve pigment epiteli düzeyinde diskiform skar gelişir.

YBMD'de KNVM oftalmoskopik muayenede çoğu kez ayırt edilemez. Tanı için floresein anjiyografi altın standarttır (8). Neovaskülerizasyon tiplerinin doğal seyir ve klinik özellikleri farklılık gösterdiğinden anjiyografik sınıflama önemlidir.

YBMD 'de neovaskülerizasyon, anjiyografik olarak olarak 3 tipe ayrılır:

Tip 1 Koroid Neovaskülarizasyonu: Retina pigment epiteli altında gelişir;

Tip 1a: Gizli koroid neovaskülarizasyonu; iki formu vardır:

1. Fibrovasküler PED; Sınırları kesin belirli olmayan lezyonlardır. Genellikle anjiografinin ilk safhalarında gözlenen, RPE'nin benekli, granüler, düzensiz floresansı ile karakterize lezyondur (4).

2. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı; RPE düzeyinde, en iyi anjiyografinin geç fazlarında değerlendirilen, klasik KNVM'ye veya anjiyografinin erken ve orta fazlarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyonlardır (4).

Tip 1b: Polipoidal koroidal vaskülopati; ilk olarak Yannuzzi tarafından tanımlanmış (9) olup histopatolojisi bir koroidal vasküler ağ ile bunun ucundaki polipoidal genişlemeler şeklindedir. %9-15'inde klasik KNVM saptanmıştır. Biomikroskopide pigment epiteli altında turuncu kırmızı lezyonlar şeklinde görülür. Pigment epiteli ve nörosensoryel retinanın seröz ve hemorajik dekolmanına yol açar. Floresein anjiyografide genellikle gizli KNVM belirlenir. ICGA'da mikroanevrizmalara benzer küçük hiperfloresan noktalar, üzüm salkımı şeklinde büyük anevrizmal genişlemeler veya ilmik, halka gibi damar deformasyonları görülebilir. OCT' de polipoidal lezyonlara bağlı pigment epiteli çıkıntısı ve dallanan vasküler ağa bağlı daha az kabarık lezyonlar saptanır. Dallanan vasküler ağ pigment epiteli düzeyinde iki katlı olarak fark edilir (10).

Tip 2 Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu: FFA'nın erken fazından itibaren sınırları belirgin bir damar ağı şeklinde görülür, anjiyografi ilerledikçe hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı olur. İSYA'da FFA'dan daha az parlak olmakla birlikte sınırları belirgin hiperfloresan bir damar ağı görülür. OCT'de pigment epiteli düzeyinde parlak yansıtıcılıktaki fuziform yapı klasik koroid neovaskülarizasyonuna işaret eder. Bazı hastalarda klasik ve gizli KNVM bir arada gözlenebilir (10).

Klasik KNVM, anjiyografide FAZ (foveal avasküler zon) merkezine uzaklığına göre ise 3'e ayrılır:

- Subfoveal: Fovenin merkezini tutan lezyonlar,
- Jukstafoveal: Foveal avasküler zon merkeziyle 1-199 mikron mesafede olan lezyonlar
- Ekstrafoveal: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olan lezyonlar (6).

İçerdiği klasik komponent oranına göre ise KNVM 3 gruba ayrılır:

1. Predominant klasik: Lezyonun klasik komponenti lezyonun % 50 ve daha fazlasını içerir.

2. Minimal klasik: Lezyonun klasik komponenti lezyonun % 50' sinden azdır.

3. Saf okült lezyon: Klasik komponent içermez.

Tip 3 Neovaskülarizasyon: Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak da adlandırılır. İlk defa 1992' de Harnett tarafından retinada anormal vasküler kompleks şeklinde tarif edilmiştir (11). 2001' de Yannuzzi bu lezyonları RAP olarak tanımlamıştır (12). Bilateral ve simetrik bir tutulum söz konusudur. Yapılan çalışmalarda RAP olgularındaki neovaskülarizasyonun yalnızca derin retinal kapiller pleksustan değil koroidden de kaynaklanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle tip 3 neovaskülarizasyon olarak adlandırılmıştır (10).

3 evreden oluşur:

Evre 1: İntraretinal neovaskülarizasyon, intraretinal hemoraji ve ödem ile birlikte retino-retinal anastomoz.

Evre 2: Neovaskülarizasyon sensoryal retina altına ilerlemiştir, intraretinal hemoraji, preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensöryal retina dekolmanı görülebilir.

Evre 3: Vaskülarize pigment epitel dekolmanı gelişmiştir. Retino-koroidal anastomoz ve dilate retina venülü görülebilir (10).

2.3. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı

2.3.1. Patogenez

Retina pigment epitel dekolmanı (PED); retina pigment epitelinin bazal membranının Bruch membranı iç kollajen tabakasından ayrılmasıdır. PED'in etyolojisi inflamatuvar, iskemik, idiyopatik ve dejeneratif olmak üzere başlıca dört gruba ayrılabilir (13). YBMD ile birlikte görülen PED dejeneratif gruba girmektedir. YBMD'de gözlenen PED'in patogenezi, muhtemelen Bruch membranında yaşlanmayla ortaya çıkan dejeneratif değişikliklerin ve KNV formasyonunun bir devamıdır. Yaşlanmayla meydana gelen çeşitli yapısal değişikliklerin bir sonucu olarak Bruch membranında hidrofobik bariyer oluşmasının, temel patoloji olduğuna inanılır (14-18). Green ve arkadaşları, yaşlanmayla Bruch membranının kalınlaşması arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (19). Bruch membranındaki yaygın kalınlaşmanın kollajen içeriğinin artmasına, lipidlerin depolanmasına ve artık ürünlerin birikmesine sekonder olduğu belirtilmiştir (20-22). Pauleikhoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşla ilişkili olarak fotoreseptör dış

segmentlerinin parçalanma ürünlerinden oluşan nötral lipitlerin birikmesinin, dokunun doğal yapısının bozulması, fotoreseptör disfonksiyonu ve PED gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Diğer çalışmalarda da Bruch membranındaki artmış lipid içeriğinin, 50 yaşından sonra sıvı geçirgenliğinde azalma ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (24-26). Hidrofobik özelliğin artması ve vitreustan koroide olan sıvı geçişinin azalması nedeniyle, sıvının RPE altında birikmesi ve böylece RPE pompa fonksiyonunun bozulmasının seröz PED patogeneziyle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (15, 27). 1984'de Gass tarafından, Bruch membranı içine ve RPE altına doğru gelişen yeni damarlanmanın hidrostatik basıncın artmasına ve böylece seröz ya da hemorajik PED'e neden olduğu öne sürülmüştür (28).

Çeşitli çalışmalarda lokal inflamatuvar mekanizmaların RPE ve Bruch membran yapısına ilave zarar vererek, normal anatomik apozisyonunun bozulmasına yol açtığına dair bulgular elde edilmiştir (29, 30). Green ve arkadaşları tarafından ileri sürülen başka bir teori de, KNV'nin PED'in bir komplikasyonu olarak gelişebileceğidir (19). PED, Bruch membranında normalde bulunan tip 4 kollajenin fonksiyonunu bozarak Bruch membranının kollajen tabakasına doğru endotel hücre migrasyonuna yol açar ve böylece KNV gelişimine katkıda bulunabilir (21).

Harnett ve arkadaşları YBMD'de retinal anjiomatöz lezyonlarla ilişkili PED lezyonunu tariflemişlerdir ve retina vasküler anormalliklerin retino-koroidal anastomozlara neden olabileceğini belirtmişlerdir. Her ne kadar bu lezyonların patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da RPE'nin polaritesinin kaybının, retinal neovasküler kompleksin RPE'nin invazyonuna izin vermesi sonucunda, koroidal neovaskülarizasyona yol açmasının muhtemel bir patojenik faktör olabileceği öne sürülmüştür (11).

Tüm bu patogenetik açıklamaların hiçbiri tek başına tam olarak PED mekanizmasını açıklayamasa da, bazı bireylerde yaşlanmanın getirdiği değişimlerin zemininde, genetik ve çevresel yatkınlık etkisiyle, PED gelişmektedir. Günümüzde bu mekanizmalara ek olarak artmış VEGF düzeyleriyle koroid neovaskülarizasyonu ve var olan neovaskülarizasyonlardan sıvı sızıntısının arttığını biliyoruz. Güncel PED tedavisinde de artmış VEGF düzeyleri inhibe edilerek, sızıntının ve neovaskülarizasyonun azaldığı gösterilmiştir (4).

Klinik ve anjiografik görünümüne göre farklı PED sınıflandırmaları yapılmıştır. Poliner ve arkadaşları PED'leri; seröz, bulanık ve hemorajik olarak 3 gruba ayırırken (31),

Casswell ve arkadaşları floresein anjiografik görünümüne göre 5 gruba ayırmıştır (32). Bunu Harnett ve ark.'nın 6 grup altındaki sınıflandırmaları takip etmiştir (11).

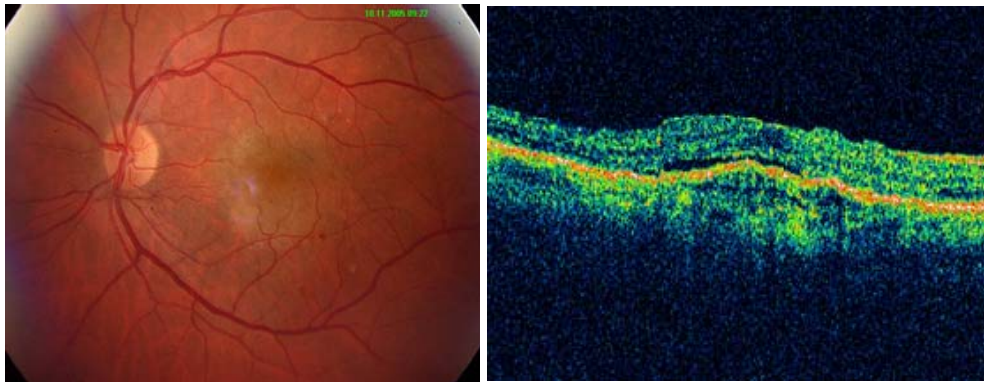
Casswell ve ark.'nın PED sınıflaması (32):

- 1.Fibrovasküler PED; Okült KNVM'nin alt grubudur
- 2.Hiperplastik veya fibröz doku nedeniyle floresansı bloke eden RPE'nin kalkık alanı
- 3.RPE'nin seröz dekolmanı
- 4.RPE'nin hemorajik dekolmanı
- 5.RPE'nin drusenoid dekolmanı; geniş konfluen drusen alanı (32).

Harnett ve arkadaşlarının PED sınıflaması ise şöyledir (11):

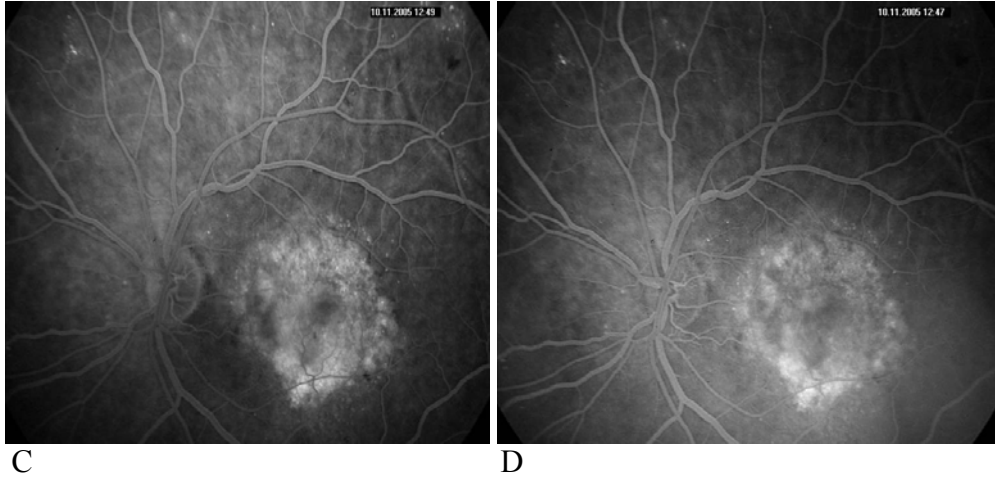
- 1.Psödovitelliform PED
- 2.Konfluent drusen tipi PED
- 3.Seröz PED
- 4.Vasküler PED
- 5.Hemorajik PED
- 6.Retinal vasküler anomali tipi PED (12).

Fibrovasküler PED: OCT' de RPE'nin fibröz proliferasyon nedeniyle, arka yansıma gösteren daha derin bir alanla birlikte, belirgin elevasyonu olarak tanımlanır. Düzensiz elevasyon FA'da nokta ya da granüler hiperfloresan alanlarına uyar. Floresans klasik KNV kadar parlak olmayıp floresein injeksiyonundan 1-2 dakika sonra görülür. Geç fazlarda bu alanların floresansı artar ve persistan boyanma şeklinde veya floresan sınırları ötesine sızıntı şeklinde izlenir ki bu patern occult KNV 'nin varlığını gösterir (13).



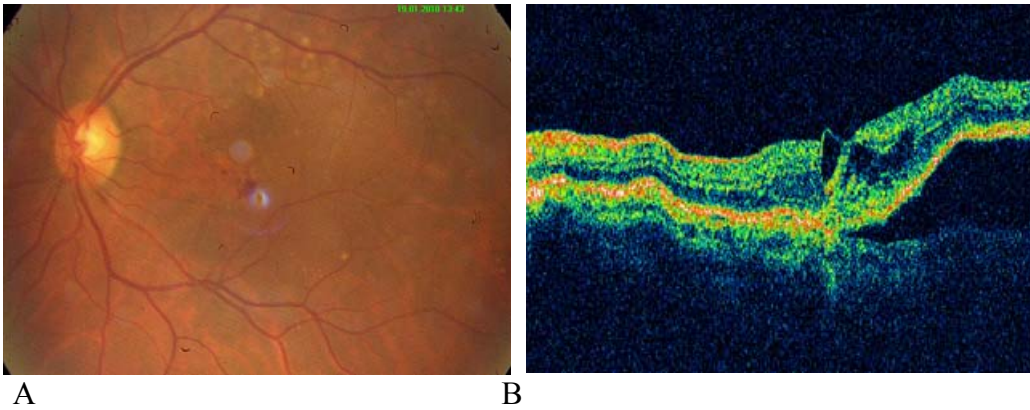
A

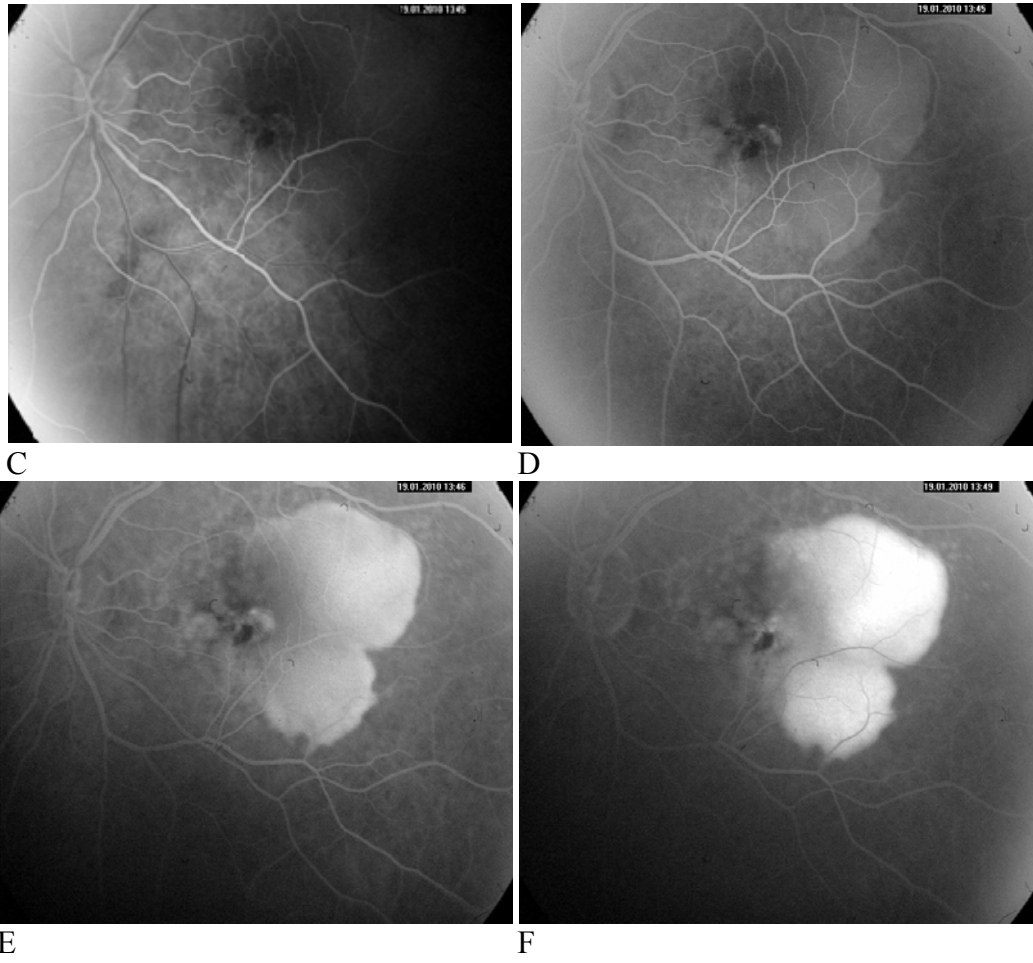
B



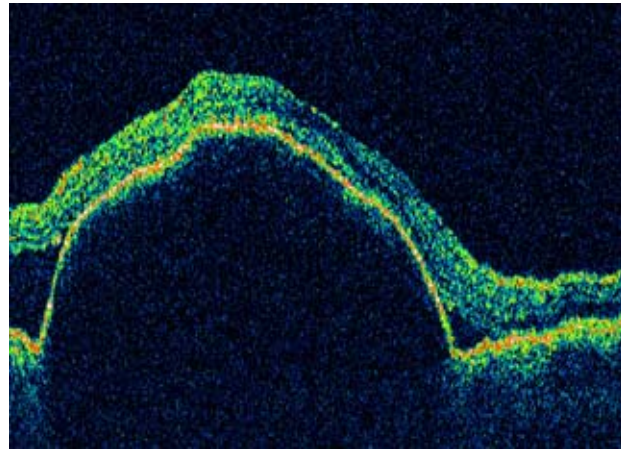
Şekil 3: Fibrovasküler PED. A) Renkli fundus fotoğrafı. B) OCT görüntüsü. C) FFA'da erken dönem fibrovasküler PED. D) FFA'da geç dönem fibrovasküler PED.

Seröz PED: OCT'de sarı-turuncu renkte, lokalize, relatif olarak belirgin kubbe biçiminde, optik olarak boş ve keskin sınırlı, external yüksek reflektif bandın elevasyonu şeklinde görülür. RPE altında hiporeflektivite izlenir. İlaveten KNV' nin göstergesi olarak PED'in bir bölümünün içinde ya da lezyonun kenarına bitişik, sıklıkla çentik şeklinde fokal hiperreflektif düzensizlik gözlenir. FFA'da ise background fluoresansından hemen sonra hızlı, parlak ve tüm lezyonun uniform şekilde dolumu gözlenir ve progresif olarak yoğunluk artarak çok geç dönemlerde sızıntı olmadan en yoğun duruma ulaşır (13).





Şekil 4: Seröz PED. A) Renkli fundus fotoğrafı. B) OCT görüntüsü. C, D) FFA'da seröz PED erken dönem. E) FFA'da seröz PED orta dönem. F) FFA'da seröz PED geç dönem.



Şekil 5: Başka bir hastaya ait seröz PED OCT görüntüsü.

2.4. Yaş Tip YBMD’de Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Retina ve koroid dolaşımının incelenmesine imkan sağlar. Floresans, belirli moleküllerin kısa dalga boyu ile uyarılmaları sonrası uzun dalga boyunda ışık enerjisi yayma özelliğidir (6). Ön kol veninden floresein verilmesinden sonra retina fotoğrafları çekilerek değerlendirilir. Dolaşıma geçen floresein moleküllerinin %80’i serum proteinlerine özellikle de albümine bağlanır. Kalan %20’lik kısım dolaşım sisteminde serbest halde bulunur ve retina ile koroidde görüntülenebilir. Proteine bağlanmamış floresein partikülleri koryokapillarisin fenestre duvarlarından geçer, ancak RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan geçip subretinal mesafeye ulaşamaz. Bu yüzden, koroidde bulunan floresein, RPE’de defekt olmadığı sürece nörosensöryal retinaya ulaşamaz. Koroiddeki floresans RPE pigmenti tarafından bir miktar engellense de derinde yaygın bir arkaplan floresansı olarak görülür. Floresein retina damarları dışına ancak kapiller endoteli hasarlı olduğunda veya yapısal hasar olduğunda koriokapillaristen sızıp retina pigment epitel hücrelerinden subretinal bölgeye ve retina dokusuna geçebilir. Anjiografide hiperfloresans ve hipofloresans durumuna göre retina lezyonlarının tanısı konulur (4).

2.4.2. İndosiyanin Yeşil Anjiografi (İSYA)

İndosiyanin yeşili, intravenöz enjeksiyon sonrası % 98’i proteinlere bağlanan, suda çözünen bir trikarbosiyanin boyasıdır. Yüksek oranda proteinlere bağlandığından, koriokapillaristen difüzyonu sınırlıdır. Bu nedenle koroidal dolaşımı incelemek için FFA’ya göre daha ideal bir yöntemdir (4). İSYA, infrarede yakın bir aralıkta (790-805 nm) floresans verir. Uzun dalga boylarında aktivasyon gösterdiğinden pigment, sıvı, lipid, hemoraji ortamında floresein boyasından daha iyi floresans vermektedir (4). FFA’da olduğu gibi hipofloresans ve hiperfloresans durumuna göre lezyonlar tanımlanır (6). İSYA, FFA’ya yardımcı olarak YBMD’de şu durumlarda uygulanır:

- Okült ve sınırları tam belli olmayan KNV'lerde
- Fibrovasküler PED'lerde
- Hemoraji, pigment ve eksuda ile birlikte görülen KNV'de
- Laser skarına komşu rekürren KNV'lerde (8).

2.4.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, oküler yapının mikrometre çözünürlükte kesitsel görüntülerini veren, invazif olmayan nonkontakt bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme tekniği ultrasonografik görüntülemeye benzer. Ultrasonografiden farkı görüntü oluşturmada ses dalgası yerine ışık kullanılmasıdır. İnfrared ışık ile retina taranırken ikinci bir ışık referans ışığı olarak kullanılır ve retinadan yansıyan ışık ile referans ışığı arasındaki farklılık ölçülerek sinyal oluşturulur (6). OCT ile RPE gibi yüksek reflektiviteli dokular parlak kırmızı renklere, vitreus ve intraretinal sıvı gibi daha az yoğun yapılar ise daha koyu renkte (mavi-siyah) görülür.

OCT makula ödemi, makula deliği, vitreoretinal traksiyon ve FFA'da izlenemeyen az miktarda subretinal sıvının değerlendirilmesi gibi birçok retinal hastalık tanısı ve görüntülenmesi ile YBMD tedavisinin planlanmasında oldukça yararlıdır (4).

Koroid neovaskülarizasyonlarında OCT'de, RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektif bandın lokalize olarak kalınlaştığı ve retina içine doğru genişlediği görülür. OCT, koroid neovaskülarizasyonun aktivasyonu hakkında da fikir verir. OCT görüntülerinde KNV'nin aktif olduğunu gösteren bulgular retina içi sıvı ve retina altı sıvı birikimlerinin mevcudiyetidir. Özellikle az miktarda bulunan retina altı sıvıyı OCT dışında tespit etmek zordur. Membran üzerinde sıvının kaybolması lezyonun inaktive olduğunun göstergesi olarak kabul edilir (8).

OCT ile ayrıca retina kalınlık haritası çıkarılabilir. OCT yazılımı iç ve dış retina sınırlarını otomatik olarak belirleyip renkli topografik harita oluşturur. Beraberinde makulanın ve foveanın kalınlık ölçümleri de yapılabilir (4).

2.5. YBMD'de Tedavi

2.5.1. Lazer Fotokoagulasyon

Lazer tedavisi, ekstrafoveal ve jukstafoveal yerleşimli, klasik KNVM’de ve sınırları belirgin klasik ve gizli komponentleri içeren KNVM’de kullanılır.

Makular Fotokoagulasyon Çalışması (The Macular Photocoagulation Study), YBMD’ ye bağlı KNV lezyonlarına sahip hastaların 5 yıllık takibi sonunda ETDRS kartında 6 sıradan fazla kayıp oranını takip grubunda % 64, argon lazer fotokoagulasyon uyguladıkları grupta ise % 46 olarak bildirmiştir. Kripton kırmızısı ile tedavi edilen olgularla ilgili aynı grubun 1990 yılında yayınlanan çalışmasında ise 5 yıllık takip sonunda olguların 1/3’ünde 6 hafta içinde persistan neovaskülarizasyon görüldüğü, % 47 oranında da nüks saptandığı bildirilmiştir (33-35). Ancak, bu çalışmada lezyonun bir komponenti olarak PED olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Daha önceki olumlu açıklamalara (36) rağmen son dönemlerdeki çalışmalarda ise YBMD’de PED ile birlikte olan KNV lezyonlarında lazer fotokoagulasyonu ile sınırlı görsel başarı elde edildiği rapor edilmiştir. Bir çalışmada FFA eşliğinde yapılan lazer fotokoagulasyonla tedavi edilen 14 gözün % 57’sinde KNV nin kapanması ve ardından PED’in kollapsı, %75 ‘inde görsel gelişme ve %43 ‘ünde KNV’ nin foveaya ilerlemesi ve görmede kayıp bildirilmiştir (37).

Başka bir çalışmada ise lazer fotokoagulasyonla tedavi edilen 21 gözün %81’inde PED’ de anatomik kollaps ile %33 ‘ünde kalıcı görsel iyileşme rapor edilmiştir (38). Lazer fotokoagulasyon ile ilgili yapılan araştırmalarda argon ve kripton lazer kullanımı arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır (39).

Yaş tip YBMD’nin tedavisinde lazer fotokoagulasyon tedavisi bugün için ancak foveadan oldukça uzak, sınırları belirgin neovasküler lezyonlarda seyrek olarak kullanılmaktadır (6).

2.5.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)

FDT, fotosensitizan madde enjeksiyonu sonrası, belli dalga boyundaki lazerin fotokimyasal reaksiyon başlatılması amacı ile belli bir bölgeye uygulanmasını içerir. Bu reaksiyon reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. Fotosensitizan olarak verteporfin FDA tarafından onaylanan ilk farmakolojik ajandır (4). Verteporfin dolaşımında LDL ile taşınır ve LDL reseptörleri neovasküler damar duvarında normale oranla 10 kat daha fazla bulunduğu için, verteporfin daha çok burada birikir. Bununla birlikte FDT sadece neovasküler damarları etkilemez, az da olsa komşu koryokapillaris de etkiler (40). Komşu koryokapillarisin geçici trombotik

okluzyonunu takiben tedavi sahasında VEGF ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımı uyarılır. VEGF salınımı ise yeni damar oluşumunu artırarak tedavinin etkinliğini azaltabilmektedir (40).

YBMD’de Fotodinamik Tedavi Çalışması ‘Treatment of AMD with Photodynamic Therapy’(TAP); 609 yeni tanı almış veya tekrarlamış, FA’da klasik komponent içeren subfoveal KNVM’si olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Başlangıç görmesi 20/40 ile 20/200 arası değişen, KNVM alanının çapının 5400 µm veya daha küçük olduğu hastalar çalışmaya alınmıştır. FDT grubunda hastaların orta derecede görme kaybı (3 sıra ve altı) oranlarının, plesebo grubuna göre, 1. ve 2. yılın sonunda daha az olduğu tesbit edilmiştir. Alt grup analizlerinde, baskın klasik KNVM’si olan hastalarda tedavi en büyük başarıyı göstermiştir (4).

Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi Çalışması (Verteporfin in Photodynamic Therapy’(VIP); 459 yeni tanı almış veya tekrarlamış subfoveal saf okült, predominant klasik ve minimal klasik KNVM’si olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Birinci yılın sonunda VIP çalışmasında, FDT grubunda ikincil görme hedefleri (30 harften az kayıp) ve anjiografik sonuçlar daha iyi olmasına rağmen, FDT ve plesebo tedavisi almış hastaların orta düzeyde görme kaybı yaşama oranları benzer bulunmuştur. Ancak ikinci yılın sonunda, FDT yapılmış hastalarda orta derece ve ciddi görme kaybı yaşama oranları belirgin şekilde daha az olarak tespit edilmiştir (42).

FDA, verteporfin ile FDT’nin kullanımını, YBMD’de baskın klasik KNVM’ler ve patolojik myopi ve okuler histoplazmosisli vakalarda gelişen KNVM’lerde uygun bulmuştur (4).

FDT, subfoveal laser uygulamalarına avantaj sağlasa da genel olarak bu hastalarda görme kaybı devam etmekte ve görme kazancı çok az olmaktadır. Anti-anjiyogenik tedavinin kullanıma girmesiyle FDT kullanımında ciddi azalma olmuştur (4).

2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi

Vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), homodimerik glikoprotein yapısında, vasküler endotel hücrelerine spesifik büyüme faktörüdür. Anjiyogenezi uyarır, vasküler geçirgenliği artırır ve apoptozisi engelleyerek endotel hücrelerinin sağ kalım sürelerini uzatır. VEGF’in, özellikle hipoksida, başta retina pigment epitel hücreleri olmak üzere gözde perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, Müller hücreleri ve ganglion

hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. VEGF ailesi; plasental büyüme faktörü, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E' yi içerir. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiogeneizde önemli rol oynamaktadır. Patolojik okuler neovaskülarizasyondan sorumlu isoformu VEGF-165'tir. YBMD'de anti-VEGF tedavisi başlıca, anti-VEGF aptamer, anti VEGF antikorlar, gen tedavisi ve protein kinaz inhibisyonunu içermektedir (43). Günümüzde neovaskülarizasyon tedavisinde kullanılan 3 farklı VEGF inhibitörü vardır:

1. Pegaptanib (Macugen; OSI/Eyeteck Pharmaceuticals, New York, NY): VEGF-165'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan RNA oligonükleotid ligandır (veya aptameridir). Diğer anti-VEGF terapilerden farklı olarak tüm izoformların yerine, VEGF-165'i inhibe eder. İlaç 6 hafta ara ile intravitreal uygulanır (4).

2. Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, CA): VEGF'e bağlanan, rekombinant teknolojisi ile üretilmiş, insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır (Fab). VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak biyolojik aktiviteyi sonlandırır. İntravitreal injeksiyon şeklinde aylık olarak uygulanmaktadır (4).

3. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco CA): Şubat 2004'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından metastatik kolon kanserlerinin tedavisi için onay alan, tam uzunlukta insanlaştırılmış monoklonal antikordur. VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını inaktive eder. Son yıllarda YBMD ve ilişkili PED tedavisinde ruhsat dışı intravitreal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (4).

2.5.4. Diğer Antianjiyogenik Tedaviler

1. Trozin kinaz inhibitörleri (rTKi), tüm VEGF reseptörleri hedef alınarak geliştirilmiştir. Vatalanib (PTK787; Novartis, Basel, Switzerland) bilinen tüm VEGF reseptör trozin kinazlarını inhibe eder, ancak VEGFR1 ve VEGFR2 'ye karşı daha az etkilidir (4).

2. VEGF trap (Regeneron Pharmaceuticals), bir füzyon proteini olup VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ekstrasellüler alandaki bölgelerini IgG'nin Fc fragmanı ile birleştirerek etki eder (43).

3. RNA interference (siRNA) tabanlı tedaviler, bazı genleri ve sonuçta proteinleri, onlara ait mRNA'ları hedef alıp baskılayarak çalışır. Bu ilaçlarla ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir (4).

2.5.5. Kombinasyon Tedavileri

YBMD tedavisinde uygulanan yöntemler, tek başına yeterli olmadığında bu tedaviler kombine olarak uygulanabilmektedir. Bunlar:

a. FDT+Triamsinolon Asetat

b. FDT+Anti anjogenetik ajanlar: FDT+Pegaptanib
FDT+Bevacizumab
FDT+Ranibizumab şeklindedir.

2.5.6. Diğer Tedavi Yöntemleri

Transpupiller termoterapi, radyoterapi, submakuler cerrahi, makuler translokasyon, kanamanın pnomotik yer değiştirilmesi ve farmakolojik tedavilerdir. Ancak bu tedaviler günümüzde nadiren kullanılmaktadır (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmaya KTÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina birimine Ocak 2009 – Ekim 2011 tarihleri arasında müracaat ederek takip ve tedavisi yapılan 55 yaş

üzerindeki, yaş tip YBMD tanısı alan ve beraberinde pigment epitel dekolmanı (PED) olan 40 hasta ile YBMD tanısı alan ve PED'i olmayan 40 hastanın dahil edilmesi amaçlandı. PED grubunda (grup1) 2 hastanın ve kontrol grubunda (grup 2) 3 hastanın düzenli takibi yapılamadığından çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle PED grubuna 38 hasta, PED'i olmayan kontrol grubuna ise 37 hasta dahil edildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 2011/14 sayılı ve 13.06.2011 tarihli Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

PED grubu (grup 1):

1. 55 yaşın üzerinde olmak.
2. YBMD tanısı olup beraberinde PED'i olması.

Kontrol grubuna (grup 2) ise 55 yaşın üzerinde, YBMD tanısı alan ve takip süresi boyunca PED lezyonu gelişmeyen hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

1. Diyabet mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) hastalarında görme düzeyini etkileyecek göz bulgularının olması.
2. Arka segment cerrahisi geçirmiş olmak.
3. Görme keskinlik seviyesini etkileyecek ön segment patolojisinin olması.
4. Belirgin glokomatöz hasarın olması (c/d oranının 0.5'in üzerinde olması ve en az iki antiglokomatöz ilaç kullanımı)
5. Kuru tip YBMD'si olan hastalar.
6. Görme düzeyini etkileyecek diğer retina ve optik sinir hastalıklarının olması.

PED grubunda 38 hastanın 45 gözü, kontrol grubunda 37 hastanın 45 gözü çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, varsa HT ve DM tanısı ile glom gibi görme prognozunu etkileyecek ek oküler ve sistemik hastalıkları kaydedildi. Hastaların renkli fundus fotoğrafları, FFA ve OCT görüntüleri değerlendirildi. Çalışmada primer olarak değerlendirilen parametreler; göz içi basıncı (GİB), düzeltilmiş görme keskinliği, PED varlığı ve boyutu (yükseklik), total makular volüm, santral foveal kalınlık ve retinal/subretinal sıvı varlığıydı. Bilateral YBMD'li olgularda eğer her iki gözde de yaş tip YBMD varsa ve çalışma kriterlerini taşıyorsa iki göz de çalışmaya dahil edildi. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve kullanılan anti VEGF tedavi türü kaydedildi. Bu işlemler intravitreal anti-VEGF tedavisinin başlanmasından sonraki 1, 3,

6.ay ve 12. ay muayenelerinde de aynı şekilde tekrarlandı ve elde edilen veriler kaydedildi. Hastalara FFA ve intravitreal enjeksiyonlar için işlemler yapılmadan önce ayrıntılı olarak hazırlanmış onam formları imzalatıldı.

Her kontrolde ayrıntılı bir şekilde biomikroskop ile muayene yapıldı, renkli fundus fotoğrafı (CF-60 UV; Canon, Tokyo, Japan) çekildi ve Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) görüntüleri alındı. Hastaların tedavi öncesinde ve gerekli görüldüğünde sonraki kontrollerinde fundus floresein anjiyografisi (CF-60 UV; Canon, Tokyo, Japan) çekildi. Olguların bazal muayenesindeki ve son kontrolündeki GİB değerleri kaydedildi. Non kontakt tonometre (TX-F, Canon, Tokyo, Japan) ile ölçülen 3 değerın ortalaması GİB değeri olarak alındı. Hastaların düzeltilmiş görme keskinlik seviyeleri Snellen eşeli ile ölçüldü. Düzeltilmiş Snellen görme keskinlik değerleri istatıksel analiz için logMAR eşdeğerine çevirildi. PED grubunda lezyonun saptandığı kontroldeki görme keskinlik düzeyi bazal değer olarak alınırken kontrol grubunda kliniğe ilk başvurduğunda tesbit edilen düzeltilmiş görme keskinlik değeri bazal değer olarak alındı.

Bu çalışmada PED boyutunun (yüksekliğinin) hastalığın görme prognozuna etkisini değerlendirmek için Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ile elde edilen görüntüler kullanıldı. OCT, 6 mm'lik tarama boyutlarında, tüm makulayı içerecek şekilde, 6 ayrı eksen de çekildi. Grup 1'de PED'in ilk saptandığı muayenedeki ölçümler, grup 2'de ise kliniğimize başvurdukları zaman yapılmış olan muayenelerindeki ölçümler bazal değerler olarak alındı. Bazal OCT' de görüntünün en iyi çekildiği eksen hangisiyse diğer vizitlerde de o eksendeki görüntü kullanıldı. OCT görüntülerinde değerlendirilen diğer parametreler; total makular volüm, santral foveal kalınlık ve retinal/subretinal sıvının varlığıydı. Total makular volüm ve santral foveal kalınlık Stratus OCT yazılımı ile otomatik olarak ölçülerek kaydedildi. İlave olarak her iki grupta bazal ve son muayenelerdeki OCT görüntüleri retinal/subretinal sıvının varlığı/yokluğu açısından incelenerek not edildi. Eğer OCT görüntülerinde minimal sıvı izleniyorsa retinal sıvı yok ya da azalmış olarak değerlendirildi.

OCT ile ölçülen imajların yatay eksen de uzunluğu 6 mm olup, Windows paint programında bu uzunluğun 500 piksele denk geldiği görüldü. Bu sonuçtan yola çıkarak her bir pikselin 12 µm'ye karşılık geldiği bulundu (6000 µm / 500 piksel=12 µm/piksel). PED'in yüksekliği, OCT görüntülerinde önce piksel cinsinden manuel olarak saptandı ve sonra bulunan değer 12 ile çarpılarak mikrometre değeri (bulunan piksel değeri X 12) cinsinden ifade edildi.

YBMD' li hastalarda PED tanısı FFA ve OCT bulgularına göre konuldu.

İstatiksel analizler SPSS 16 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Yaş, görme keskinliği (GK), makular volüm (MV) ve foveal kalınlık (FK) ortalama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda parametrik değerler için 't' testi, nonparametrik değerler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tekrarlayan muayenelerde ölçülen GK, MV, FK ve PED yüksekliği değişimlerinde anlamlı fark olup olmadığı ANOVA testi ile değerlendirildi. Olguların bazal ve son kontrolleri arasındaki; görme keskinliği değişimi, makular volüm ve santral foveal kalınlık değişimi, PED yüksekliğindeki değişim ve retinal/subretinal sıvı değişim oranları belirlendi ve gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalar (ki kare testi ile) yapıldı. Ayrıca görme keskinliği ile makular volüm, foveal kalınlık ve PED yüksekliği arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. 0.05 ve altındaki p değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya total olarak 75 hastanın 90 gözü dahil edildi. Hastaların % 37.3'ü (28 hasta) kadın; % 62.7'si (47 hasta) ise erkekti. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 74.6 ± 7.2 (57- 95) idi. Hastaların % 31.1'inde (23 kişi) HT, % 4.1'inde (3 kişi) DM ve %

9.5'unda (7 kişi) DM ve HT birlikte bulunmaktaydı. 15 hastanın (% 20'si) her iki gözü, 60 hastanın ise (% 80'i) tek gözü çalışmaya alındı. Gözlerin % 56.7'sini (51 göz) sağ göz, % 43.3'ünü (39 göz) ise sol göz oluşturmaktaydı.

Çalışmada yaş ortalamaları değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark ($p=0.428$) bulunamadı. Her iki gruptaki hastaların ilk ve son vizitlerindeki ortalama GİB karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P=0.549$) saptanmadı.

PED grubunda (grup I) 11 göze, kliniğimize başvurmadan önce değişik dış merkezlerde tedavi uygulanmıştı. Birinci grupta kliniğimizde toplam 38 göze antiVEGF tedavisi (intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sodyum) uygulanmıştı ve bu gözlerin 4'üne antiVEGF tedavisi, FDT ile kombine şekilde uygulanmıştı. 7 göze tedavi uygulanmamıştı ve bu 7 hastanın sadece 1 tanesine başvuru öncesinde başka bir merkezde içeriğini hastanın bilmediği bir intravitreal enjeksiyon yapılmıştı. Kontrol grubunda ise 8 göze tedavi uygulanmamıştı. 8 gözün ikisinde başvuru öncesinde dış merkezde intravitreal enjeksiyon yapılma öyküsü vardı. Gözlerin 6'sına FDT+antiVEGF kombinasyon tedavisi, kalanlarına ise antiVEGF tedavi uygulanmıştı.

Grup I ve II' deki hastaların genel özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gruplardaki Hastaların Genel Özellikleri

Parametre	Grup I	Grup II
Yaş (yıl)	73.9±6.6	75.3±7.9
Cins		
Kadın	17	11
Erkek	21	26
Bazal Görme Keskinliği (logMAR)	1.2±0,7	1.1±0,6
GİB (mmHG)		
Bazal GİB	13.9±4,3	13.1±3,4
Son GİB	14.0±4.0	12.9±3.7

Göz		
Sağ	26	25
Sol	19	20
Unilateral (göz)	31	29
Bilateral (göz)	7	8
Bazal Maküler Volum (mm ³)	8.02±2.1	7.06±1.1
Bazal Foveal Kalınlık (µm)	308±182	261±86
Retinal sıvı varlığı (göz)	27 (% 60)	21 (%53.4)
DM (hasta)	-	3
HT	15	8
DM+HT	6	1
Glokom (göz)	5	3

Grup I' de hastaların ortalama görme keskinliği ilk muayenede 1.20±0.7 logMAR, son kontrolde ise 1.24±0.7 logMAR olarak belirlendi. Son muayenede birinci grupta 19 gözde (%42.2) görme keskinliğinde azalma, 17 gözde (%37.8) artış gözlenirken, 9 gözde (%20) ise başlangıç görme düzeyi korunmuştu. Grup I' de, 0, 1, 3, 6 ve 12. ay muayenelerinde ölçülen ortalama düzeltilmiş görme keskinlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0.85) gözlenmedi.

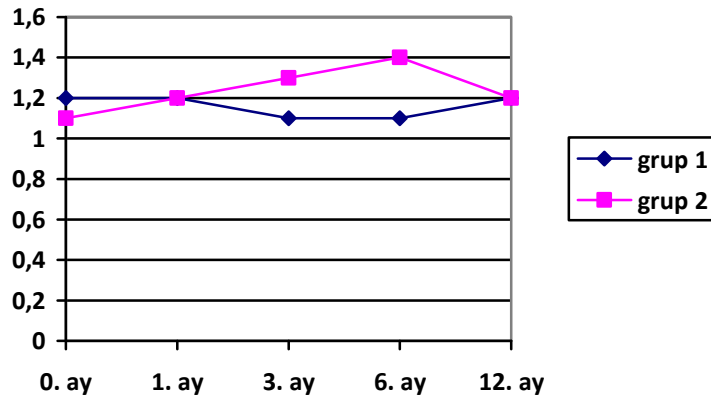
Grup 2' de ise başlangıç ortalama görme keskinliği 1.16 ± 0.6 logMAR, son muayenede ise 1.24 ± 0.7 logMAR olarak belirlendi. İkinci grupta gözlerin 15'inde (%33.3) görme keskinliğinde azalma, 16'sında (%35.6) artma gözlenirken, 14 gözde (%31.1) görme keskinliği değişmedi. Grup II' de yapılan istatistiksel analizlerde de 0, 1, 3, 6, 12. ay vizitleri arasında ortalama düzeltilmiş görme keskinlik değerleri arasında anlamlı (p=0.49) fark bulunamadı.

Başlangıç ve son muayene görme keskinlikleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p=0.80 ve 0.97) farklılık bulunamadı (Tablo 1, Grafik 1). Ayrıca, 1, 3 ve 6. aydaki muayenelerde de iki grup arasında ortalama görme keskinliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2)..

Tablo 2: Grup I ve Grup II' deki hastaların 0, 1, 3, 6. ve 12. ayda yapılan muayenelerinde ortalama düzeltilmiş görme keskinlik değerleri ve iki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonuçları

Vizit	Grup	Mean (Logmar)	P değeri
0. ay	1	1.2±0.7	0.807
	2	1.1±0.6	
1. ay	1	1.2±0.7	0.798
	2	1.2±0.6	
3. ay	1	1.1±0.7	0.208
	2	1.3±0.7	
6. ay	1	1.1±0.9	0.244
	2	1.4±0.6	
12. ay	1	1.2±0.7	0.978
	2	1.2±0.7	

Grafik 1: PED olan ve PED'i olmayan grupların GK düzeylerinin aylara göre değişimi



OCT ile retinal sıvı değerlendirildiğinde, ilk muayenede grup I' de 27 (%60) gözde belirgin retinal sıvı gözlenirken 18 gözde (%40) retinal sıvı gözlenmedi. Grup II' de ise 21 gözde (%46.6) retinal sıvı yokken 24 gözde (%53,4) retinal sıvı olduğu görüldü. Son muayenede grup I' de başlangıçta sıvı bulunan 27 gözün 12 tanesinde (%44.4) retinal sıvı kaybolurken, buna karşılık sıvı olmayan 18 gözün 2 tanesinde (%11.1) sıvı geliştiği gözlendi. Grup II' de ise; başlangıçta sıvı bulunan 21 gözün 14 tanesinde (%66.6) sıvının rezorbe olduğu, buna karşılık başlangıçta retinal sıvı bulunmayan 24 gözün 2 tanesinde (%9.5) sıvı geliştiği gözlendi. İlk ve son muayenede retinal sıvı bulunması ve sıvı değişikliği (azalma oranı ve artma oranı) açısından iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla, p=0.48, 0.14 ve 0.43).

Grup I' de, OCT ile ölçülen ortalama total makular volüm değerleri bazal muayenede $8.02 \pm 2.15 \text{ mm}^3$; son muayenede ise $7.25 \pm 1.39 \text{ mm}^3$ olarak tespit edildi. Başlangıç ve son muayenelerde ölçülen ortalama maküler volüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.04$) idi. Total makular volüm bazal değerlere göre gözlerin 35'inde (%77.8) azalırken, 10 nunda (%22.2) ise değişmedi veya arttı.

Grup II' de başlangıç ve son muayenedeki ortalama total maküler volüm sırasıyla $7.22 (7.06) \pm 1.17$ ve 7.08 ± 1.44 Grup I' de başlangıçta, OCT ile ölçülen ortalama total makular volüm değeri $8.02 \pm 2.15 \text{ mm}^3$; son muayenede ise $7.25 \pm 1.39 \text{ mm}^3$ olarak tespit edildi. Başlangıç ve son muayene de elde ölçülen ortalama maküler volüm arasındaki fark anlamlı ($p=0.04$) idi. Total makular volüm bazal değerlere göre gözlerin 35'inde (%77.8) azalırken, 10 nunda (%22.2) ise değişmedi veya arttı.

Grup II' de başlangıç ve son muayenedeki ortalama total maküler volüm sırasıyla $7.22 (7.06) \pm 1.17 \text{ mm}^3$ ve $7.08 \pm 1.44 \text{ mm}^3$ (Tablo 3) olarak ölçüldü. Total makular volüm 33 (%73.3) gözde azalırken ve 12 gözde (%26.7) değişmedi veya artış gösterdi. Grup 2 de ilk ve son muayenede ölçülen ortalama maküler volüm değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farkın olmadığı ($p=0.62$) bulundu.

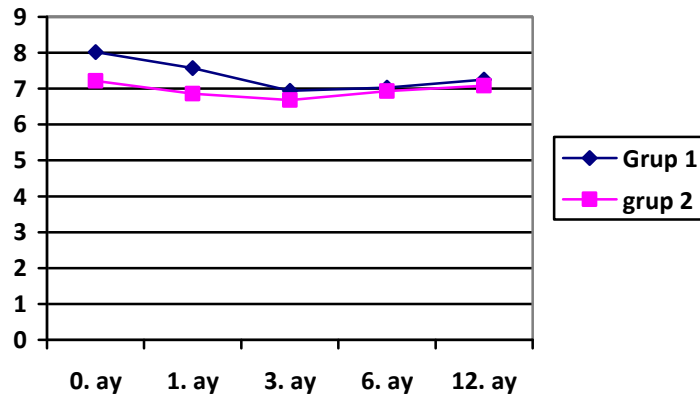
Tablo 3: Grup I ve II'nin 0,1, 3, 6. ve 12. ay ortalama total makular volüm değerleri ve iki grup arasındaki karşılaştırma sonuçları.

Vizit	Grup	Ortalama Makular Volüm (mm^3)	P=
0. ay	Grup 1	8.02 ± 2.1	0.014
	Grup 2	7.22 ± 1.1	
1. ay	Grup 1	7.57 ± 2.4	0.163
	Grup 2	6.86 ± 1.2	
3. ay	Grup 1	6.94 ± 1.1	0.334
	Grup 2	6.68 ± 1.2	
6. ay	Grup 1	7.03 ± 1.5	0.788
	Grup 2	6.93 ± 1.1	

12. ay	Grup 1	7.25±1.3	0.715
	Grup 2	7.08±1.4	

Gruplar arasında maküler volum değerleri karşılaştırıldığında ilk muayenede fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.014$) iken, son muayenede anlamsız olarak ($p=0.71$) bulundu. 1, 3. ve 6. aydaki muayenelerde ise iki grup arasında total makular volüm bakımından anlamlı (tablo-3) bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0.16$, 0.33 ve 0.78). Bu sonuç maküler volümün grup I' de grup II'ye kıyasla daha fazla azaldığı anlamına gelmektedir. Her iki gruptaki maküler volum değişimleri grafik 2 'de gösterilmiştir.

Grafik 2: PED'i olan ve PED'i olmayan gözlerde makular volüm değerlerinin aylara göre değişimi



Foveal kalınlık değişimleri incelendiğinde; grup I' de başlangıç ve son muayenede ortalama santral foveal kalınlık sırasıyla 308 ± 182 μm ve 273 ± 94 μm olarak bulundu. İlk ve son muayene arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.33$) değildi. Bu grupta foveal kalınlığın son vizitte, 27 gözde (%60) azaldığı, buna karşılık 18 gözde (%40) arttığı gözlemlendi.

Grup II' de ise başlangıç ve son muayenede ortalama santral foveal kalınlık sırasıyla 261 ± 86 μm ve 259 ± 17 μm idi. İlk ve son muayene arasında foveal kalınlık arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.36$). Foveal kalınlığın son vizitte 35 gözde (%77.7) azaldığı ve 10 gözde (%22.3) arttığı gözlemlendi.

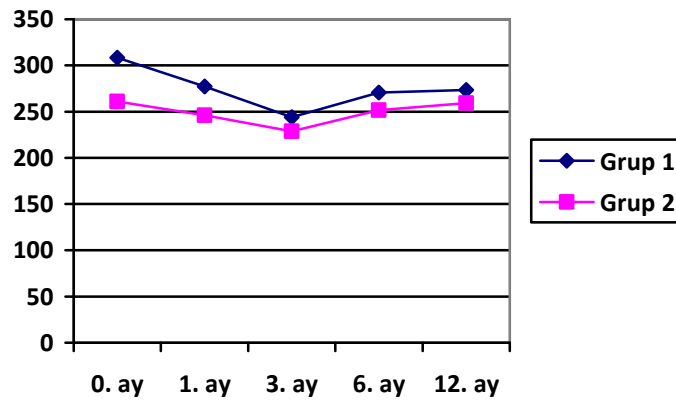
İki grup arasında başlangıç ve son muayenedeki ortalama santral foveal kalınlık karşılaştırıldığında anlamlı ($p=0.14$ ve 0.67) fark bulunamadı. Yine 1, 3, 6 ve 12. aylardaki

muayenelerde ortalama foveal kalınlık karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4, Grafik 3).

Tablo 4: Grup I ve II’de 0, 1, 3, 6 ve 12. aylarda santral foveal kalınlık değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları

Vizit	Grup	Ortalama Foveal Kalınlık, μm	P=
0. ay	Grup 1	308 \pm 182	0.140
	Grup 2	261 \pm 86	
1. ay	Grup 1	277 \pm 145	0.320
	Grup 2	245 \pm 94	
3. ay	Grup 1	244 \pm 77	0.457
	Grup 2	228 \pm 103	
6. ay	Grup 1	270 \pm 105	0.469
	Grup 2	251 \pm 87	
12. ay	Grup 1	273 \pm 94	0.679
	Grup 2	259 \pm 118	

Grafik 3: PED’İ olan grup ile PED’i olmayan grubun santral foveal kalınlıklarının aylara göre değişimi

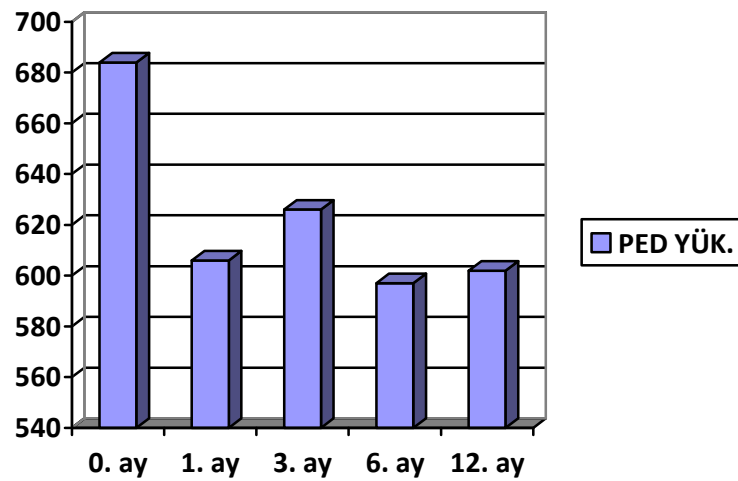


Grup I'de PED'in 0, 1, 3, 6. ve 12. ayda ortalama yükseklik değerleri sırasıyla 684 ± 318 , 606 ± 350 , 626 ± 436 , 597 ± 383 , 602 ± 463 μm olarak hesaplandı. PED'in ortalama yükseklik değerleri incelendiğinde de yine vizitler arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi ($p=0.95$). PED yüksekliğinde son muayenede, 30 gözde (% 66.7) azalma, 13 gözde (% 28.9) artma ve 2 gözde (%4.4) ise değişiklik olmadığı tesbit edildi. Son kontrolde 45 gözün sadece 6'sında (% 13.3) PED lezyonunun tamamen düzeldiği gözlemlendi. PED içeren grup I'de takip süresi boyunca pigment epitel rüptürü ve benzeri görme prognozunu etkileyen ilave komplikasyon gelişmedi. Vizitlerde ölçülen ortalama PED yükseklik değerleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Grup I'de bazal, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda ölçülen PED yükseklikleri

	Bazal	1.ay	3.ay	6.ay	12. ay
Ortalama PED yüksekliği (μm)	684 ± 318	606 ± 350	626 ± 436	597 ± 383	602 ± 463

Grafik 4: PED'i olan grubun PED yükseklik değerlerinin aylara göre değişimi.



Parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde; grup I'de total makular volüm değerleri ile ortalama düzeltilmiş görme keskinlik değerleri arasında 6. ay kontrolleri hariç istatistiksel olarak anlamsız ($r = 0.37, p=0.12; r=0.226, p=0.44; r=0.16, p=0.50; r=0.62, p=0.006; r=0.31, p=0.19$) bir korelasyon saptandı. Bu bulguya göre makular volümün direkt olarak görme keskinliğini etkilemediği söylenebilir. Santral foveal kalınlık değerleri ile ortalama düzeltilmiş görme keskinlik değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise; son vizit hariç diğer tüm vizitlerde korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı (0, 1, 3, 6, 12. aylarda sırasıyla $r=0.56, p=0.015; r=0.53, p=0.05; r=0.40, p=0.01; r=0.49, p=0.038; r=0.42, p=0.13$). Bu sonuç foveal kalınlıktaki artışın, görme keskinliğini olumsuz olarak etkilediğini düşündürmektedir..

Grup II'de ise hiçbir vizitte görme keskinlik düzeyi ile total makular volüm ve santral foveal kalınlık arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

PED'in yüksekliği ile görme keskinlik düzeyi arasındaki korelasyon incelendiğinde; 0, 1, 3, 6, 12. aylarda sırasıyla $r=0.24, p=0.40; r=-0.11, p=0.72; r=-0.04, p=0.89; r=0.52, p=0.05$ ve $r=0.57, p=0.03$ olarak bulundu. Bu sonuçlara göre sadece son iki vizite görme keskinliği ile PED yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulundu. Son iki vizitte GK ile PED yüksekliği arasında anlamlı korelasyon saptanması, PED yüksekliğindeki azalmanın ilk muayenelere göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

5. TARTIŞMA

YBMD, yaşlı popülasyonda görme bozuklukları ve körlüğün en sık sebebidir. YBMD'li hastaların %10-15'inde ileri derecede görme kaybı gelişmektedir. Görme kaybının %15-25'i kuru tipte, %75-85'i yaş tipte meydana gelmektedir (10). YBMD'de yaş, kanıtlanmış en önemli risk faktörüdür. Framingham Eye çalışmasında 65-74 yaş arası hastalarda %6.4, 75 yaş üstü hastalarda %19.7 oranında YBMD bulguları olduğu gösterilmiştir (44). YBMD için diğer risk faktörleri, aile hikayesi, sigara, hipermetropi,

açık iris rengi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kadın cinsiyet ve kardiyovasküler hastalıklar olarak bildirilmiştir (4, 44, 45, 46). Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 74.6 ± 7 olup 75 hastanın %62.7'sini (47 hasta) erkekler oluşturmaktaydı. Erkek hasta sayısının daha fazla olması bölgemizin sosyokültürel özelliklerinin bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastaların %31.1'inde (23 hasta) de hipertansiyon mevcuttu.

YBMD tanısı ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemleri FFA, İSYA ve OCT'dir. OCT, noninvaziv ve nispeten daha kolay olduğu için FFA 'dan daha sık kullanılmaktadır. YBMD'de eşlik eden retinal sıvının, minimal düzeyde de olsa OCT ile saptanması en önemli avantajdır. OCT ile PED kolaylıkla belirlenip tedaviyle boyutlarındaki değişiklikler objektif olarak takip edilebilir. OCT ile ayrıca makular volüm ve foveal kalınlık otomatik olarak ölçülerek tedavi ile oluşan değişiklikler izlenebilir. AntiVEGF tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavinin tekrarlanması kararlarında da OCT oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Subfoveal YBMD'ye sahip, santral retinal kalınlığı OCT ile en az 300 μm olarak ölçülen hastaların dahil edildiği bir çalışmada, ardışık 3 ay intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmış ve tedavinin devam edilmesi kararı OCT bulgularına (görme düzeyinde 5 harf kaybıyla beraber OCT'de sıvı görülmesi, foveal kalınlıkta en az 100 μm artış, yeni gelişmiş klasik KNVM, yeni makular hemoraji, persistan makular sıvı) göre yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda OCT'nin, ranibizumab tedavisinin tekrarı için karar verilmesinde yararlı olduğu belirtilmiştir (47). Çalışmamızda da OCT ile ölçülen foveal kalınlık, makular volüm ve PED yüksekliği incelenmiş ve tedavinin bu parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ancak KNVM'nin gösterilmesi ve sınıflandırılması ile PED sınıflandırılması için FFA ve İSYA gibi diğer görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Yaş tip YBMD'de hastalar görmede ani azalma, metamorfopsi, parasantral, santral skotom gibi şikayetlerle hekime başvururlar. YBMD'de meydana gelen görme azalmasının primer olarak submakular koroidal neovaskülarizasyon gelişimine bağlı olmayıp, YBMD'nin retinal ve subretinal patomorfolojik değişikliklere yol açmasının bir sonucu olduğu da ileri sürülmektedir. YBMD'de intraretinal ve subretinal ödeme yol açan sıvı birikimi ve PED, en fazla görülen patomorfolojik değişiklikler olarak gösterilmiştir (48).

Eksudatif YBMD'nin bir komplikasyonu olarak PED'in gelişmesinin, görme kaybı için bir risk faktörü olduğu da ileri sürülmüştür (49). PED'li YBMD hastalarının başlangıçta rölatif olarak iyi bir görmeye sahip olmasına karşın, RPE yırtılması, diskiform

skar ve hemoraji gibi gelişen komplikasyonlara bağlı olarak bu hastaların ciddi görme kayıpları yaşayabilecekleri belirtilmektedir (23).

Bazı araştırmacılar vaskülarize PED'lerin doğal seyrinin oldukça kötü olabileceğini belirtmişlerdir (23, 31, 50) . Yapılan çalışmalarda KNVM ile birlikte bulunan PED'i olan hastaların %65-78'inin takip sonunda (2-3 yıl) 20/200 veya daha altında görme keskinliğine sahip olduğu ifade edilmiştir (31, 50, 51). Elman ve arkadaşları KNVM ile birlikte olmayan PED'i olan hastalarda doğal seyri inceledikleri çalışmalarında, hastaların %52'sinin ortalama 32,8 aylık takip süresi boyunca 20/20-20/40 arasındaki başlangıç görme keskinlik seviyelerini sürdürdüklerini bildirmişlerdir (52). Bu çalışma, PED'in KNVM ile birlikte bulunmasının daha kötü görme prognozuna neden olacağı görüşünü desteklemektedir

Pauleikhoff ve arkadaşları seröz PED'i olan 101 hastayı kapsayan çalışmalarında doğal seyir ve görme prognozunu değerlendirmişler ve vasküler, avasküler ya da polipoidal koroidal vaskülopati ile ilişkili PED'lerin hepsinin görme kaybı, lezyonun genişlemesi ya da regresyonu açısından benzer klinik seyir gösterdiklerini bildirmişlerdir (23). Bununla birlikte, okkült KNVM'nin formlarından biri olarak tarif edilen fibrovasküler PED lezyonu olan gözlerde daha kötü bir klinik seyir ve görme prognozunun olmasının beklenebileceği ifade edilmiştir (53). Drusenoid PED'lerin ise genellikle iyi görme seviyeleri ile seyrettiği belirtilmiştir. Harnett ve arkadaşları konfluent drusenle ilişkili PED'lerde diğer PED tiplerine göre en iyi görsel prognoz ve anatomik sonuçlar bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 21 gözün 15'inde PED'in düzleştiğini, 1/21 gözde seröz lezyona ilerlediğini ve 5/21'inde değişiklik olmadığını tesbit etmişlerdir (11). Roquet ve arkadaşları, YBMD hastalarında drusenoid PED'i olan 61 gözün % 38'inde drusenoid PED'in stabil kaldığını, %49'unda coğrafik atrofi ve %13'ünde KNVM geliştiğini bildirmişlerdir (54). Bu bulgular, en kötü görme prognozuna sahip olduğu bildirilen neovaskülarizasyonla ilişkili PED'lerden elde edilen bulgularla karşıtlık oluşturmaktadır. Biz yaptığımız çalışmada nispeten daha iyi prognoza sahip drusenoid PED'leri çalışmaya dahil etmeyip diğer PED'leri bir bütün olarak değerlendirdik.

YBMD tedavisinde lazer fotokoagulasyon, FDT, intravitreal steroidler ve antiVEGF tedavileri güncel tedavi yaklaşımlarıdır. Yaş tip YBMD'de lazer fotokoagulasyonun düşük başarı oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (33, 34, 35) ve sadece ektrafoveal yerleşimli, FFA'da sınırları belirgin olgularda önerilmektedir. Macular photocoagulation çalışması, ektrafoveal ve jukstafoveal yerleşimli KNV'ye sahip gözlerde

argon ya da kripton lazer fotokoagulasyonun 5. yılda şiddetli görme kaybını azalttığını göstermiştir ancak, bu çalışmada PED içeren gözler çalışma dışında bırakılmıştır (33, 34, 35). Tedavide bir başka alternatif olan intravitreal steroidler ise çoğu kez tek başına yetersiz kalmaktadır ve glokom, katarakt gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır. FDT'nin yaş tip YBMD'nin bazı lezyon tiplerinde etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, FDT görme artışı sağlamaktan çok görme kaybını yavaşlatmaktadır. VIP çalışmasının sonuçları FDT'nin subfoveal occult KNVM'li hastalarda orta ve yüksek düzeyde görme kaybı riskini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada FDT ile tedavi edilen gözlerin %54'ü, tedavi edilmeyen gözlerin ise %76'sı 2 yıllık takip sonunda görmede 15 ya da daha fazla harf kaybı yaşamıştır (42). Son yıllarda YBMD'ye bağlı KNVM tedavisinde antiVEGF (ranibizumab 0.5 mg ve off label olarak bevacizumab 1.25 mg) ajanlar standart tedavi olarak tercih edilmektedir. MARINA ve ANCHOR çalışmalarında ranibizumabın YBMD tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (55, 56). Ayrıca tedavinin kombinasyonlar şeklinde uygulandığında daha iyi sonuçlar sağladığını belirten çalışmalar vardır (57, 58, 59). AntiVEGF tedavi girişimleri, YBMD'de KNV'ye yönelik girişimlerden ziyade, ödem ya da PED'in azaltılmasının görme keskinliğinde artışa yol açtığını göstermişlerdir. Bundan dolayı submakular KNV'den sızıntıyı durdurmak neovasküler YBMD'li hastaların tedavisinde primer yaklaşım haline gelmeye başlamıştır (48).

Günümüzde YBMD'li hastalarda gelişen PED'in de etkin bir tedavisi henüz bulunamamıştır (59). Axer-Siegel ve arkadaşları seröz PED'i olan YBMD'li gözleri FDT ile tedavi ettikleri çalışmalarında, %56 oranında Snellen eşelinde 3 ya da daha fazla görme azalması bildirmişlerdir (60). Başka bir çalışmada kombine FDT ve intravitreal triamsinolon enjeksiyonu ile tedavi edilen 11 gözün %64'ünde 3 ya da daha fazla sıra görmede azalma rapor edilmiştir (61).

Saito ve arkadaşları, FDT ile tedavi edilen YBMD'ye bağlı subfoveal KNVM'si olan 124 gözü 12 ay takip etmişlerdir: Tipik AMD'si olan 49 gözde görme keskinliği düzeyinde ortalama 0.48 sıra artış bildirmişlerdir. 49 gözün 7'sinde seröz PED geliştiğini gözlemlemişler ve PED'li ve PED'siz gözlerin ortalama bazal görme keskinlikleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Seröz PED'i olmayan 42 gözün 17'sinde (%40.5) görme keskinliğinin 3 ya da daha fazla arttığını, 19'unda (%45.2) stabil seyrettiğini ve 6'sında da (%14.3) görme keskinliğinde 3 ya da daha fazla azalma olduğunu bildirmişlerdir. Seröz PED'i olan gözlerin ise 3'ünde (%42.9) görme düzeyi stabil, 4 'ünde

de (%57.1) 3 ya da daha fazla sıra azalmış olarak kaydedilmiştir. PCV 'li 75 gözün 12 ay takibinde seröz PED'i 22 gözde gözlemlenmişlerdir. PED lezyonu olan ve olmayan gözlerin ortalama görme keskinliği arasında bazalde ($p=0.38$), 12. ayda ve takip edilen süre boyunca anlamlı bir farklılık olmadığını tesbit etmişlerdir (62). Çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuçlar birçok çalışmanın sonuçları ile çelişkili gibi görünse de Saito ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Yaptığımız çalışmada ortalama başlangıç ve son görme keskinliklerinde grup I ve grup II arasında anlamlı farklılık saptamadık. Görme keskinliğinde grup I'deki gözlerin %42.2 sinde azalma, %37.8'inde artma saptanırken, %20'sinde ise başlangıç seviyesinin korunduğu tespit edildi. Grup II'de ise gözlerin %33.3'ünde görme keskinlik düzeyinde azalma, %35.6'sında artma olduğu ve gözlerin %31,1'inde ise görme keskinlik seviyesinin başlangıç düzeye göre değişmediği gözlemlendi. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması yaş tip YBMD'de PED varlığının görme prognozuna olumsuz etkisi olmadığını düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızdaki en önemli özellik, grup I' de PED dışında görme keskinliğini etkileyecek PED'e bağlı komplikasyonların gelişmemiş olmasıdır. Yapılan çalışmalarda görme keskinliğini sadece PED'in varlığı değil beraberinde bulunan veya bu süreçte gelişen patolojilerin de olumsuz olarak etkilediği ifade edilmektedir (63, 64). Bu nedenle PED varlığının görme keskinliğine etkisi değerlendirilirken beraberinde bulunabilecek patolojilerin de dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Lommatzsch ve arkadaşları, PED'li hastalarda RPE altında sıvı birikmesinin nedeninin Bruch membranının sıvı iletimindeki değişikliklerine bağlı olduğunu, bu nedenle de antiVEGF tedavisinin bu hastalarda sıvının azaltılmasında daha az etkili olduğunu belirtmişlerdir. İntraretinal ve subretinal sıvı ise antiVEGF tedavisi ile daha etkili bir şekilde azaltılabilmektedir (63). Fung ve arkadaşları ranibizumab monoterapisi sonrası 1. ayda PED'in tamamen düzeldiği gözlerin oranının (%42.5) retinal kist ya da subretinal sıvının tamamen gerilediği gözlere göre (sırayla, %85 ve %77.5) daha az olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak onlar da PED içindeki sıvının VEGF aktivasyonundaki azalmadan daha az etkilendiğini öne sürmüşlerdir (64). Çalışmamızda da tedavi ile PED'in tamamen düzeldiği gözlerin oranı %13.3 iken, retinal sıvının tamamen gerilediği gözlerin oranını %44.4 olarak bulduk. Bu da Fung ve arkadaşlarının sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Lois Arias, daha önce tedavi edilmemiş ya da sadece FDT uygulanmış, PED'i olan ve görme keskinliği 20/40 -20/400 arasında değişen hastaları kapsayan çalışmalarında,

hastaları pegaptanip ya da bevacizumab ile tedavi etmişlerdir. Pegaptanip grubunda bazal ortalama görme keskinliğini 1.0 ± 0.3 logMAR; 6.ayda 0.8 ± 0.4 logMAR; bevacizumab grubunda ise bazal ortalama görme keskinlik değerini 0.7 ± 0.2 logMAR ve 6. ayda ise ortalama görme keskinliğini 0.5 ± 0.2 logMAR değeri olarak bildirmişlerdir. Pegaptanib grubunda bazal foveal kalınlık değerini 470.4 ± 140.8 μm ve 6.ayda 382.2 ± 99.4 μm ; bevacizumab grubunda ise bazal ortalama foveal kalınlık değerini 321.1 ± 77.3 μm ; 6.ayda ortalama foveal kalınlık değerini 268.2 ± 35.4 μm olarak bulmuşlardır. Pegaptanib ile tedavi edilen hastalarda görme keskinliğinde ve foveal kalınlıkta daha yavaş fakat daha uzun süreli iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak her iki ilacın YBMD'ye sekonder KNVM ile ilişkili PED tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda grup I'de 7 ve grup II 'de 8 göz dışında kalan diğer gözlerle en az 3 doz antiVEGF (ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib) tedavisi uygulanmıştı. Grup I'de 4 göze, grup II'de 6 göze ilave olarak FDT yapılmıştı. Tedaviye rağmen bazal görme keskinliği takip ettiğimiz hastalarda anlamlı değişiklik göstermemiştir. Buna karşılık, aynı dönemlerdeki ortalama santral foveal kalınlık değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma göstermiştir. Bu azalmanın anlamlı olmaması PED'in fovea dışı yerleşimli olmasına bağlanabilir. Lois Arias'ın çalışmasında göz sayısı (pegaptanib grubunda 7, bevacizumab grubunda 8 göz) çalışmamızdaki göz sayısına (45 göz) göre oldukça azdır. Çalışmamızda her iki grupta çoğunlukla ileri evre YBMD'ye sahip olan hastaların bulunmasının, bazal ve 6.aydaki ortalama görme keskinliklerini yukardaki çalışmaya göre daha düşük olarak tesbit etmemize ve yine takip süresi boyunca kaydedilen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına neden olan önemli bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

YBMD'de kistoid makular ödeminin görmenin azalmasındaki önemini ve prevalansını saptamak için yapılan bir çalışmada, gözlerin %46'sında OCTde kistoid makular ödem görülmüş ve kistoid makular ödem ile artmış foveal kalınlık görme keskinliğinde azalma ile korele bulunmuştur (65). Çalışmamızda grup I'de foveal kalınlıkta ortalama 118 μm azalma tesbit ettik ve bu grupta foveal kalınlık ile görme keskinliği arasında son kontrol hariç diğer tüm (0, 1, 3, 6, 12. aylarda sırasıyla $r=0.56$, $p=0.015$; $r=0.53$, $p=0.05$; $r=0.40$, $p=0.01$; $r=0.49$, $p=0.038$; $r=0.42$, $p=0.13$) kontrollerde anlamlı bir korelasyon saptadık. Bu sonuçlar foveal kalınlıktaki azalmanın görme keskinliğinde daha fazla düzelmeye neden olacağını göstermektedir. Çalışmamızda birinci grubun aksine ikinci grupta hiçbir vizitte görme keskinliği ile foveal kalınlık arasında

anlamli korelasyon gözlemedik. Bu sonuca, her iki grupta hastalığın ileri evrede olup grup II'de tedaviyle değişiklik gösterip görme düzeyini etkileyecek ilaveten başka patolojinin olmamasının yol açtığı düşünülebilir. Ayrıca, kontrol grubunda başlangıçta foveal kalınlık anlamli olmasa da grup I'e nazaran daha azdı.

Lommatzsch ve arkadaşlarının seröz PED lezyonu (KNVM'ye ya da RAP'e bağlı) olan YBMD'li 328 hastayı retrospektif olarak inceledikleri ve değişik tedaviler uyguladıkları çalışmalarında bazal görme keskinliğini 0.78 logMAR (%95 CI 0,75-0.81) olarak tesbit etmişlerdir. Bütün gruplarda görme keskinliğindeki iyileşme ile retinal kalınlık arasında anlamli korelasyon saptamışlardır. Totalde bütün hastalarda retinal kalınlıkta ortalama 64.06 µm oranında bir azalma bildirmişlerdir (63). Başka bir çalışmada da minimal klasik ve gizli koroid neovaskülarizasyonunda intravitreal bevacizumab tedavisi sonrasında OCT ile foveal kalınlıkta 56 µm (p=0.01), makular volümde 0.80 mm³ (p<0,0001) azalma tesbit edilmiştir (66). Çalışmamızda, bazal ortalama total makular volüm değerlerini grup I ve II' de sırasıyla 8.02±2.15 mm³; 7,22±1.1 mm³ olarak tesbit ettik. 12. ayda ise saptanan ortalama makular volüm değerleri grup I ve II'de sırasıyla 7.25±1.3 mm³;7.08±1.4 mm³ idi. Çalışmamızda iki grubun ortalama makular volüm değerleri arasında sadece ilk muayenede anlamli bir farklılık tesbit edildi. Grup I'de maküler völümü etkileyen PED gibi ilave patolojilerin varlığının bu farklılığa yol açtığı söylenebilir. Sadece grup I'de maküler volümde azalmanın anlamli olmasının da sebebi olarak, tedavi sonucu PED boyutunda ve retinal sıvı miktarındaki azalmaya bağlı patolojilerin kısmen düzelmiş olması gösterilebilir. Çalışmamızda retinal sıvı varlığının dağılımı açısından gruplar arasında farklılık olmaması, bu azalmanın anlamli olmasının daha çok PED boyutundaki azalmaya bağlı olmasına bağlanabilir.

PED tiplerinin farklı klinik seyirleri rapor edilmiş olsa da hepsinde görme keskinliğini etkileyecek RPE yırtığı gelişimi potansiyeli vardır. RPE yırtığı ilk defa Hoskin ve arkadaşları tarafından YBMD'de PED'in bir komplikasyonu olarak tarif edilmiştir (67). RPE yırtılmasına sıklıkla hemoraji ve eksuda eşlik eder. Hastalar genellikle ani ve ciddi görme kaybı bildirirler ve sıklıkla 20/200 ya da daha altında seyreden zayıf görme prognozuna sahiptirler. RPE yırtığının spontan gelişebileceği gibi lazer tedavisi, FDT, intravitreal kortikosteroid ve antiVEGF tedavileri sonrasında da meydana gelebileceği rapor edilmiştir (68-71). Bazı çalışmalarda PED lezyonunun yüksekliği ile RPE yırtığı gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Chang ve arkadaşlarının, PED yüksekliğinin bevacizumab tedavisi sonrası, RPE yırtığı gelişiminin önceden tahmininde bir risk faktörü

olarak etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, RPE yırtığı gelişen hastalarda PED yüksekliğini ortalama $648.9 \pm 245.0 \mu\text{m}$; RPE yırtığı gelişmeyen grupta ise ortalama PED yüksekliğini $338.3 \pm 201.6 \mu\text{m}$ olarak rapor etmişlerdir. PED yüksekliğinin RPE yırtılması ile ilişkili anlamlı tek risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Değerlendirdikleri diğer parametreler volum indeksi, subretinal sıvı, total makular volüm, kistoid makuler ödem ve santral nokta kalınlığıydı. Çalışmalarında $400 \mu\text{m}$ ya da daha fazla yüksekliğe sahip PED'li gözlerin RPE yırtılması açısından riskli gözler olduğunu (kötü prognoz) belirtmişlerdir (72). Çalışmamızda bazal ortalama PED yüksekliği $684.27 \pm 318.092 \mu\text{m}$, 12. ayda ise $602.73 \pm 463.383 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Çalışmada tesbit ettiğimiz ortalama PED yükseklik değerleri Chang ve arkadaşlarının RPE yırtılması açısından riskli buldukları yüksek değerlere yakın olmasına karşın hiç birinde 12 aylık takip süresince yırtık gelişmedi. Ancak, tedaviye alınan yanıtın literatür verilerine göre kısmen daha az olması da PED yüksekliğinin fazla olmasına bağlanabilir.

Lommatzsch ve arkadaşları çalışmalarında ayrıca tedaviyle PED yüksekliğindeki değişiklikleri de incelemişlerdir. OCT imajları üzerinden maksimum PED yüksekliğini manuel olarak ölçtükleri çalışmalarında bütün tedavi gruplarında PED yüksekliğinde azalma tesbit etmişlerdir (63). Ancak PED yüksekliği ile görme keskinliği arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmemişlerdir. Biz çalışmamızda 0, 1, 3, 6. ve 12. aylarda PED yüksekliğinde tedaviyle kısmen düzelme olsa da anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Schima ve arkadaşları FDT+ bevacizumab uyguladıkları seröz PED'i olan 22 gözü 1 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında, 12 gözde (% 55) PED'te düzelme, 10 gözde (%45) PED'te gerileme ve 14 gözde (%64) ise PED rekürrensi bildirmişlerdir. PED yüksekliğinde ortalama 751 mikrometreden ortalama 413 mikrometreye düşüş olduğunu rapor etmişlerdir (59). Çalışmamızda ise 6 gözde (%13.3) PED'te düzelme, 30 gözde (% 66.7) azalma ve 13 gözde (% 28.9) PED yüksekliğinde artma tespit edildi. Ortalama PED yüksekliği bazal muayenede 684 mikrometre, son muayenede ise ortalama 602 mikrometre olarak belirlendi. Çalışmamızda PED yüksekliği gerileyen göz sayısı daha yüksek olmasına rağmen tedavi ile yükseklikte anlamlı bir azalma tesbit etmedik. Çalışmamızdaki sonuçların bazı literatür verileriyle uyumsuzluk göstermesinin nedeninin, özellikle PED yüksekliğinin oldukça fazla olması ve yine makular volümün çalışmalarda bildirilen değerlere kıyasla daha fazla olması söylenebilir.

PED'te sistemik bevacizumab tedavisinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada PED yüksekliğinde azalma ile ortalama görme keskinliğindeki değişiklik arasında anlamlı

korelasyon saptanmıştır. İlk muayenede yüksek PED'in 3. ayda daha az görme keskinlik düzeyi ile korele olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada santral retinal kalınlıkta azalma ile görme keskinliğinde düzelme arasında da anlamlı korelasyon olduğunu gösterilmiştir (48). Çalışmamızda ortalama PED yükseklik değerleri açısından anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Buna karşılık son iki vizitte görme keskinliği ile PED yüksekliği arasında anlamlı ($r=0.52$, $p=0.05$ ve $r=0.57$, $p=0.03$) korelasyon saptanması Bolz ve arkadaşlarının tesbiti ile uyumludur. Bu sonuç 12. aya doğru PED yüksekliğindeki azalmanın görme keskinliğinde artmaya neden olacağını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

YBMD, 55 yaşın üzerindeki bireylerde ciddi görme azalmasına yol açması nedeniyle sosyal ve ekonomik yönden önemli bir hastalıktır. Günümüzde tedavide önemli gelişmelere rağmen halen hastalığın tam ve etkili bir tedavisi mevcut değildir. Uygulanan tedaviler daha çok hastalığın ilerlemesinin yavaşlamasını ve daha az oranda düzelmesini amaçlamaktadır. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmı tedaviye rağmen anlamlı görme kayıpları yaşamaktadır.

Çalışmamızda yaş tip YBMD tanısı olan hastalarda, KNVM ile PED'in birlikte bulunmasının, görme prognozunu olumsuz olarak etkilemediğini tesbit ettik. YBMD ile birlikte PED'e sahip gözler ile PED ile birlikte olmayan gözler arasında 0, 1, 3, 6. ve 12.

aylarda ölçülen ortalama görme keskinlik ve santral foveal kalınlık değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. İki grubun makular volüm değerleri arasında sadece bazal muayenede istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tesbit edildi. Birinci grupta tedavi ile ortalama total makular volümde takip sonunda anlamlı değişiklik gözlenirken ikinci grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu durum PED’li gözlerde eşlik eden retinal sıvı miktarının daha fazla olmasının bir sonucu olabilir. AntiVEGF tedavi ile PED yüksekliğinin ve retinal sıvının azalmasının makular volümde de azalmaya yol açması birinci gruptaki bu anlamlı azalmayı açıklayabilir. PED’in yüksekliğinde takiplerde anlamlı değişiklik olmaması antiVEGF tedavinin PED’in tedavisinde retinal sıvının azalmasında olduğu kadar etkili olmadığına işaret edebilir. PED yüksekliği ile görme keskinliği arasında sadece son iki vizitte korelasyon saptanması PED’in yüksekliği ile görme keskinliği arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda görme keskinliği ile en çok kontrolde korelasyon gösteren parametrenin santral foveal kalınlık olduğu görüldü. Grup I’de son vizit hariç tüm vizitlerde görme keskinliği ile foveal kalınlık arasında anlamlı korelasyon saptandı. Görme keskinliği ve makular volüm arasında ise her iki grupta da korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada beraberinde PED olan YBMD’deli gözlerde, PED’i olmayanlara göre görme prognozu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup I’de tedavi ile makula volümünde anlamlı azalma gözlenirken, grup II’de makular volümde anlamlı bir azalma saptanmamıştır. İkinci grupta görme keskinliği makular volüm ve santral foveal kalınlık ile ilişkili bulunmazken, birinci grupta görme keskinliği sadece santral foveal kalınlık ile ilişkili bulunmuştur. PED yüksekliği ile görme keskinliği arasında sadece son iki kontrolde anlamlı korelasyon saptanması PED yüksekliğinin görme keskinlik düzeyini fazla etkilemediğini göstermektedir.

7. ÖZET

Yaş a Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Retina Pigment Epitel Dekolmanının Görme Prognozuna Etkisi

Amaç: Yaş a bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarında, retina pigment epiteli dekolmanının (PED) görme prognozuna etkisini değerlendirmek ve görme keskinliği ile PED yüksekliği, makular volüm ve foveal kalınlık arasındaki korelasyonu incelemek.

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Ocak 2009- Ekim 2011 tarihleri arasında takip ve tedavi tedavi edilen, 55 yaş ın üzerinde, yaş tip YBMD ile birlikte PED'i olan (grup I) 38 hastanın

45 gözü ile PED'i olmayan yaş tip YBMD'ye sahip (grup II) 37 hastanın 45 gözüne ait veriler prospektif olarak incelendi. Hastaların bazal ve tedavinin başlanmasından sonraki 1, 3, 6. ve 12. ay kontrollerindeki görme keskinliği ve Stratus OCT ile ölçülen makular volüm ve santral foveal kalınlık parametreleri tespit edildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Görme keskinliği ile makular volüm, foveal kalınlık ve PED yüksekliği arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların, ortalama görme keskinliği ilk muayenede birinci grupta 1.2 ± 0.7 logMAR ve ikinci grupta 1.1 ± 0.6 logMAR; son muayenede ise her iki grupta 1.2 ± 0.7 logMAR olarak tesbit edildi. İki grup arasında, ortalama görme keskinlikleri karşılaştırıldığında kontrollerin hiçbirinde anlamlı farklılık ($p > 0.05$) saptanmadı. Başlangıç ve son kontrollerdeki ortalama makular volüm değerleri birinci grupta sırasıyla 8.02 ± 2.1 ; 7.25 ± 1.39 mm³ ve ikinci grupta sırasıyla 7.06 ± 1.17 ; 7.08 ± 1.4 mm³ olarak ölçüldü. İki grup arasında sadece ilk muayenedeki makular volüm değerleri arasında anlamlı ($p = 0.014$) fark saptandı. İlk ve son muayenelerdeki ortalama santral foveal kalınlık PED grubunda sırasıyla 308 µm ve 273 µm; PED olmayan grupta ise sırasıyla 261 µm ve 259 µm olarak tesbit edildi. İki grup arasında 0, 1, 3, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde foveal kalınlık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. Birinci grupta ilk ve son kontrollerdeki ortalama PED yüksekliği sırasıyla 684 µm ve 602 µm olarak ölçüldü. Bu grupta 0, 1, 3, 6. ay ve 12. ay muayenelerinde tesbit edilen, ortalama düzeltilmiş görme keskinliği, ortalama PED yüksekliği ve santral foveal kalınlık parametrelerinde anlamlı ($p > 0.05$) değişiklik gözlenmedi. Bu grupta ilk ve son kontrollerde, anlamlı ($p = 0.04$) değişiklik gösteren tek parametre ortalama total makular volümdü. İkinci grupta ise kontroller arasında, parametrelerin hiçbirinde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. Birinci grupta sadece ortalama santral foveal kalınlık, düzeltilmiş görme keskinliği ile anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gösteren (12. ay kontrolü hariç) tek parametre olarak tesbit edildi. PED yüksekliği ile görme keskinliği arasında, tedavinin başlanmasından sonraki 6. ve 12. ay kontrollerinde anlamlı korelasyon ($r = 0.52$, $p = 0.05$ ve $r = 0.57$, $p = 0.03$) saptandı. İkinci grupta ise görme keskinliği ile makular volüm ve foveal kalınlık arasında korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$).

Sonuç: YBMD'de PED gelişiminin komplikasyon oluşmadığı sürece, görme keskinliği üzerine olumsuz etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaş a bağlı makula dejenerasyonu, pigment epitel dekolmanı, görme keskinliği, total makular volüm, santral foveal kalınlık.

8. SUMMARY

The Effect of Retinal Pigment Epithelial Detachment on Visual Prognosis in Patients with Age Related Macular Degeneration

Purpose: To assess the effect of pigment epithelial detachment (PED) on visual prognosis of patients with age related macular degeneration (ARMD) and to investigate the correlation between visual acuity (VA) and the parameters PED height, macular volume, foveal thickness.

Material and Methods: The ARMD patients older than 55 years who were treated and followed from January 2009 to October 2011 in Ophthalmology Department of School

of Medicine, Karadeniz Technical University, were enrolled in this study. The medical records of forty five eyes of thirty eight patients with a diagnosis of exudative ARMD with PED (group I) and forty five eyes of thirty seven patients with a diagnosis of exudative ARMD without PED (group II) were prospectively analyzed. At baseline, at months 1, 3, 6 and 12, visual acuity (VA, logMAR), total macular volume (TMV) and central foveal thickness (CFT) measured by Stratus OCT were obtained and comparisons were made between the two groups. PED heights were measured manually. Correlations between the parameters VA and CFT, TMV, PED height were analysed statistically.

Results: The mean VA at baseline was 1.2 ± 0.7 logMAR in group I and 1.1 ± 0.6 logMAR in group II and it was 1.2 ± 0.7 logMAR in both of groups at month 12. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) in VA between the groups at all examinations. The mean macular volume was $8.02 \pm 2.1 \text{ mm}^3$ at baseline and $7.25 \pm 1.39 \text{ mm}^3$ at month 12 in group one and $7.06 \pm 1.17 \text{ mm}^3$ at baseline and $7.08 \pm 1.4 \text{ mm}^3$ at month 12 in group two. Only the difference in macular volume measured at baseline was statistically significant ($p = 0.014$) between the groups. The mean central foveal thicknesses at baseline and month 12 were; $308 \text{ }\mu\text{m}$ and $273 \text{ }\mu\text{m}$ respectively in group I and $261 \text{ }\mu\text{m}$ ve $259 \text{ }\mu\text{m}$ respectively in group II. The differences in mean central foveal thicknesses between the groups weren't statistically significant ($p > 0.05$) at baseline, months 1, 3, 6 and month 12. The mean PED height was $684 \text{ }\mu\text{m}$ at baseline and $602 \text{ }\mu\text{m}$ at 12 months. In group one, there weren't statistically significant differences ($p > 0.05$) in parameters visual acuity, central foveal thickness and PED height between examinations. The difference in mean macular volume between baseline and month 12 examinations was statistically significant ($p = 0.04$) in group one. In group two, none of these parameters differed significantly ($p > 0.05$) between examinations. There was statistically significant ($p < 0.05$) correlation only between visual acuity and central foveal thickness (except month 12) in group one. There was a statistically significant ($p = 0.05$ and $p = 0.03$, respectively) correlation between PED height and visual acuity only at 6 month and 12 month after initiation of therapy. In group two, none of the parameters were significantly ($p > 0.05$) correlate with visual acuity.

Conclusions: It was determined that, uncomplicated PED did not effect negatively the visual prognosis in patients with exudative ARMD.

Key Words: Age related macular degeneration, pigment epithelial detachment, visual acuity, total macular volume, central foveal thickness

9. KAYNAKLAR

1. Kanski JJ. Clinical ophthalmology. Kanski JJ (ed). Fourth ed. 1999;10:396-418.
2. Schneider U, Gelişken F, Inhoffen W, Bartz KU: Pigment epithelial detachments with retinal vasküler anomalous complex in age-related macular degenerasyon. *Ophthalmologica* 2005;219:303-308.
3. Arias L: Treatment of retinal pigment epithelial detachment with antiangiogenic therapy. *Clinical Ophthalmology* 2010;4: 369-374.

4. American Academy of Ophthalmology, The M.D. Association. Temel ve Klinik Bilimler Kursu: Retina and Vitreous. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008-2009; 12:7-89
5. İnan ÜÜ, Öztaşan N: Retina pigment epitelyum fizyolojisi. Retina-Vitreus 2011;19:6-15.
6. Karaçorlu SA, Karaçorlu M: Makula hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri, 2. baskı. O'Dwyer PA, Akova YA (editörler). 2010;13:559-573
7. Karaçorlu SA: Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı sınıflama, drusen tipleri. Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;17-21
8. Müftüoğlu G: Eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;47-54
9. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina 1990;10:1-8
10. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve anti-VEGF tedavi. Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi, 1. baskı. İstanbul Retina Enstitüsü. 2010;5:66-78
11. Harnett ME, Weiter JJ, Garsd A, ve ark: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992;230:11-19
12. Yannuzzi LA, Negrao S, Ilida T, ve ark: Retinal angiomatous proliferasyon in age related macular degeneration. Retina 2001; 21:416-434
13. Soudry SZ, Moroz I, Loewenstein: Retina pigment epithelial detachment, major review. Survey of Ophthalmology 2007; 52:227-243
14. Bird AC: Doynce Lecture. Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly; the relevance of Bruch's membrane change Eye 1991;5:1-12
15. Bird AC, Marshall J: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. Trans Ophthalmol Soc UK 1986;105:674-682
16. Eagle RC: Mechanisms of maculopathy. Ophthalmology 1984;91:613-625
17. GreenWR, Key SN: Senilemacular degeneration: a histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc 1977;75:180-254
18. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, et al: Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol 2004;137:504-510

19. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627
20. Bird AC: Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol* 1992;76:166-168
21. Marshall GE, Konstas AG, Reid GG, et al: Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:133-140
22. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al: Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-2864
23. Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, et al: Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:539-542
24. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, et al: Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112:402-406
25. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J: Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290-1297
26. Starita C, Hussain AA, Patmore A, et al: Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:762-767
27. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, et al: Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 1993;100:47-51
28. Gass JD: Serous pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984; 4:205-220
29. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-431
30. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al: An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:705-732
31. Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, et al: Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:543-551
32. Caswell AG, Kohen D, Bird AC: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397-403
33. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1992; 110:761

34. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five- year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994;112:500-509. Abstract
35. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age- related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1994;112:480-488. Abstract
36. Braunstein RA, Gass JD: Serous detachments of the retinal pigment epithelium in patients with senile macular disease. Am J Ophthalmol 1979;88:652-660
37. Maguire JJ, Benson WE, Brown GC: Treatment of foveal pigment epithelial detachments with contiguous extrafoveal choroidal neovascular membranes. Am J Ophthalmol 1990;109:523-529
38. Ho PC, Namperumalsamy P, Pruett RC: Photocoagulation of serous detachments of the retinal pigment epithelium in patients with senile macular disease. Ann Ophthalmol 1984;16:213-218
39. Singerman LJ: Laser photocoagulation for choroidal new vessel membranes complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. Retina 1998;8:115-121
40. Yolar M: Fotodinamik tedavi + kombine tedavi . Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk oftalmoloji derneği Ankara şubesi. 28.Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;61-63
41. TAP Study Group: Vertoporphin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: four year results of an open label extension 2 randomized clinical trials TAP Report No 7. Arch Ophthalmol 2005; 123:1283-85
42. Vertoporphin in Photodynamic Therapy Study Group. Vertoporphin 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- vertoporphin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560. Abstract
43. Kadayıfçılar S: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda anti-VEGF tedavi . Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara şubesi. 28.Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;55-60
44. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kinn MM, Colton T, Nickerson RS, Dawne RT: The Framingham eye study. 1. Outline and major prevalence findings. Am. J. Epidemiol 1977;106 (1):177-32

45. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd: Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112 (4):533-539
46. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC: Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. For the age related macular degeneration risk factors study group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358
47. Shah AR, Del Priore L V: Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1027-1032
48. Bolz M, Michelz S, Geitzenauer W, Prager F, Erfurth-Schmidt U : Effect of systemic bevacizumab therapy on retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol* 2007;91:785-789.
49. Yannuzzi L, Hope Ross M, Slakter JS, ve ark: Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina* 1994;14:99-113.
50. Singerman LJ, Stockfish JH: Natural history of subfoveal pigment epithelial detachments associated with subfoveal or unidentifiable choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration. *Graefes Arc Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:501-507
51. Lewis ML, Pautler SE: Retinal pigment epithelial detachments with choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration: natural history versus laser photocoagulation. In: Gitter KA, Schatz H, Yannuzzi LA, Mc Donald HR, eds. *Laser Photocoagulation of Retinal Disease*. San Francisco: Pacific Medical; 1988:207-216
52. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C: The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:224-230
53. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, ve ark. : Naturel course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93:157-163
54. Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, ve ark. : Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:638-642
55. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, ve ark. : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.2-year results of the MARINA study. *N Eng J Med*. 2006;355:1419-1431

56. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, ve ark. : ANCHOR Study Group. Ranibizuma vs verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. 1-year results of the ANCHOR Study. *N Eng J Med*. 2006;355:1432-144.
57. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, ve ark. : Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-1542. Abstract
58. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005;112:301-304. Abstract
59. Shima C, Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikava M: One-year results of combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection for retinal pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:899–906
60. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D : Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:453–459
61. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Avisar I, Kramer M, Rosenblatt I, Priel E, Weinberger D: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide injection for neovascular agerelated macular degeneration with pigment epithelium detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37:455–461
62. Saito M, Lida T, Nagayama D: Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy: comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1642-164754.
63. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D: Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye* 2009;23:2163-2168
64. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583
65. Daniel TT, Mila Oh, Terry A, Carsten H. M, Cynthia A: Decreased visual acuity association with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:731-737
66. Lazic R, Gabric N: Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:68–73

67. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K: Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1981;65:417-422
68. Gass JD: Retinal pigment epithelial rip during krypton red laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1984;98:700-706
69. Pece A, Introini U, Bottoni F, Brancoto R: Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 2001;21:661-665
70. Michels S, Aue A, Simader C, Geitzenauer W, ve ark. : Retinal pigment epithelium tears following verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:396-398.
71. Bakri SJ, Kitzmann AS: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143:505-507
72. Chang LK, Sarraf D: Tears of the retinal pigment epithelium. *Retina* 2007;27:523-534.