

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA PROGNOZA ETKİLİ
FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet GÖZAÇAN

Trabzon - 2009

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA PROGNOZA ETKİLİ
FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet GÖZAÇAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hidayet ERDÖL

Trabzon - 2009

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatımda emeği geçen Sayın Prof.Dr.Nurettin AKYOL ve Prof.Dr.H.İbrahim İMAMOğLU'na, çalışmamın istatistiksel analizini gerçekleştiren Sayın Prof.Dr.Gamze AN'a, geliştirdiği bilgisayar programı ile çalışmama katkıda bulunan Sayın Uğur ŞEVİK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tez çalışmamın yürütölmesi ve çalışma hayatımdaki desteğinden ötürü tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Hidayet ERDÖL'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Makula Anatomisi	2
2.2 Embriyoloji	3
2.3 YBMD’de Epidemiyoloji	3
2.4 YBMD’de Risk Faktörleri	3
2.5 YBMD’de Patogenez	6
2.6 YBMD’nin Klinik Özellikleri	10
2.7 YBMD’nin Klinik Tipleri	12
2.8 Non-eksudatif Tip YBMD Tedavisi	14
2.9 Eksudatif Tip YBMD Tedavisi	15
3. MATERYAL VE METOD.....	20
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. ÖZET.....	37
8. SUMMARY.....	38

9. KAYNAKLAR.....39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANCHOR:	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in ARMD
AREDS:	Age Related Eye Disease Study
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ:	Foveal Avasküler Zon
FFA:	Fundus Floresein Anjiografi
FGF:	Fibroblast Growth Factor
FDT:	Fotodinamik Tedavi
FOCUS:	RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety
HDL:	High Density Lipoprotein
IVR:	Intravitreal Ranibizumab
IVTA:	Intravitreal Triamcinolone
KNV:	Koroidal Neovaskularizasyon
LDL:	Low Density Lipoprotein
LogMAR:	Minimum Rezolüsyon Açısının logaritması
MPS:	Maculer Photocoagulation Study
OCT:	Optik Kohorens Tomografi
PED:	Pigment Epitel Dekolmanı
RPE:	Retina Pigment Epiteli
TAP:	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TG:	Trigliserid
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VISION:	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YBMD: Yaşa Bağlı Makuler Dejenerasyon

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri	24
Tablo 4.2. Çalışma Grubundaki ve Kontrol Grubundaki HDL, LDL, TG, Kolesterol Değerlerinin Ortalama Dağılımları	25
Tablo 4.3. Çalışma Grubundaki ve Kontrol Grubundaki HDL, LDL, TG, Kolesterol Değerlerinin Sıklık Dağılımları	26
Tablo 4.4. Çalışma Grubunun ve Kontrol Grubunun VKİ Sıklık Dağılımı	26
Tablo 4.5. Gözlerin Lezyon Alanı Değişim Dağılımı	28
Tablo 4.6. Uygulanan Tedavilerin Dağılımı	28

1.GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) 60 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybının önde gelen nedenidir (1). Görülme sıklığı ve ilerleyişi yaşla beraber artış göstermekte ve günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. YBMD oranı 66-74 yaşlarında %10 iken 75-85 yaşlarında %30'lara kadar artış göstermektedir (2). YBMD, retinada druzen olarak adlandırılan amorf asellüler depozitler ve/veya retina pigment epiteli-koryokapillaris atrofisi ile karakterize atrofik (kuru) tip ve koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve retinal pigment epitelinin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterize eksudatif (yaş) tip olmak üzere iki gruba ayrılır (3).

YBMD için ırk, cinsiyet, ileri yaş, alkol ve sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, iris rengi, katarakt cerrahisi gibi pek çok risk faktörü tanımlanmıştır (4-5).

Son yıllara kadar KNV için geçerli tek tedavi yöntemi termal lazer fotokoagülasyon idi (6). Termal lazer fotokoagülasyon, fotoreseptör ve koroidal neovaskülarizasyon üzerindeki retinanın dış katmanlarında oluşturduğu hasar nedeniyle ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda uygulanmaktadır (7-8-9). Subfoveal lezyonlarda retinaya hasarı minimal olan yeni tedavi şekilleri araştırılmaktadır. Bu tedavi alternatiflerinden biri verteporfin ile fotodinamik tedavidir (10). Fotodinamik tedavi retina tabakalarını hasarlamadan koroidal neovaskülarizasyonu tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır (11). Benzer şekilde VEGF'nin eksudatif tip YBMD'de anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle anti-VEGF ajanları alternatif tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir (12).

Bu çalışma ile YBMD'de prognoza etkili faktörleri ve kliniğimizde YBMD'de uygulanan tedavilerin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Makulanın Anatomisi

Foveayı çevreleyen ve ganglion hücre katının birden fazla nukleus katmanına sahip olduğu bölge makuladır. Histolojik olarak ksantofil pigmenti taşır. Sınırları belirgin değildir. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde foveola merkezli 5.5 mm çapında bir alandır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturur.

Foveola

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

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

Fovea

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

Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki bölgeye denir. Burada retina kalınlığı 0.56 mm kadardır. İç nükleer kat kalındır ve ganglion hücre yoğunluğu fazladır (13).

2.2 Embriyoloji

Nöroretina

Embriyogenezi hayatın ilk ayında başlar. Nöroektodermden gelişir. Foveal çukurluk geç embriyolojik dönemde gelişir, olgunlaşıp 20/20 görme keskinliğine ulaşması yaklaşık 1 yaşını bulur. İç nöroektodermal tabaka; iç nöroblastik tabaka (müller, amakrin ve ganglion hücreleri) ve dış nöroblastik tabaka (kon, rod, horizontal ve bipolar hücreler) olarak ikiye ayrılır. Santral ve periferik retina arasındaki fark 1-3. aylar arasında ortaya çıkar. Ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve amakrin hücre tabakası incelik. Konlar 5, rodlar 6. ayda ortaya çıkar. Makula 7. ayda çeşitli tabakalardaki hücrelerin göçüne bağlı olarak incelik ve fovea çukurluğu oluşur.

Retina Pigment Epiteli

Nöroektodermin dış tabakasından oluşur. Nöroektoderm pigmentasyonu erken embriyolojik dönemde tamamlanır.

Vaskülarizasyon

Retina vaskülarizasyonu 16.haftada optik sinir başından başlar, termde nazal ora serrataya ulaşır, temporaldeki vaskülarizasyon termden sonra tamamlanır. Fovea çevresindeki 450-600 µm'lik alanda retinal kan damarı bulunmaz.

Koroid

4. haftada mezenşimden kökenini alır (14).

2.3 Yaş Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji

YBMD, tüm dünyada 65 yaş üzeri popülasyonda körlüğün en sık sebebidir. Özellikle santral görmeyi etkilemektedir. Hastalık birincil olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. Nedeni tam olarak bulunamamış olmakla beraber multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu bilinmektedir.

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

2.4.1 Demografik Risk Faktörleri

a)Yaş

YBMD'de yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörü olup yaş ilerledikçe görülme sıklığı anlamlı derecede artmaktadır (15-16). Beaver Dam çalışmasında geç YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %0.1, 55-64 yaş arasında %0.6, 75 yaş ve üstünde %7.1 iken herhangi bir evrede YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8.5, 75 yaş ve üstünde %36.6 bulunmuştur (17). Rotterdam çalışmasında ise neovasküler YBMD prevalansı 55-64 yaş arasında %0.1 iken 85 yaş ve üstünde %7.4 olarak saptanmıştır (18).

b)Cinsiyet

YBMD ile ilgili çalışmalarda cinsiyet faktörü açısından değişik sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda, 75 yaş ve üzeri bayanlarda YBMD insidansının erkeklere göre 2-5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (17). Ancak Rotterdam ve Copenhagen çalışmalarda YBMD prevalansında kadın ve erkek arasında fark bulunmamıştır (2,18).

c)Etnik/Irk

NHANES III çalışmasında YBMD prevalansının non-hispanik siyahlara (%7.4) göre non-hispanik beyazlarda (%9.3) daha sık olduğu bulunmuştur (19). YBMD prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak nokta YBMD'nin siyahlara göre beyazlarda daha sık görüldüğüdür (15,16,20).

d)Sigara

Sigara kullanımı ile YBMD gelişme riski arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur ve bu ilişki doz bağımlıdır. Günde 25 adet ve üzeri sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere göre YBMD gelişimi için rölatif riskin 2.4 olduğu gösterilmiştir (21). Sigaranın RPE, koroid ve retinayı etkileme mekanizması tam olarak açıklık kazanmamasına rağmen 2 hipotez mevcuttur. Bu hipotezler sigaranın serum antioksidan seviyesinde azalmaya yol açarak oksidatif stres yaratması ve vazokonstriktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesidir (22).

e)Sosyoekonomik Faktörler

YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda yüksek olması çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve sebebinin strese bağlı fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür (23,24). Bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilirken (25), bazı çalışmalarda ise makülopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (24,26).

f)Alkol

Alkol kullanımı ile YBMD gelişimi hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazılarında ilişki bulunmuş ve alkol tipinin de önemli olduğu savunulmuştur (27,28).

g)Güneş Işığı

İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını, 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır (29,30)

h)Obesite

Vücut kitle indeksinin normal oranların dışında olması ile YBMD arasındaki birlikteliğe bazı çalışmalar destek olmuşsa da çoğu çalışmada gösterilmemiştir (31).

I)Diyet

Doymuş yağ asitleri ve kolesterolün diyetle yüksek miktarda alımı ile YBMD riski artmaktadır (23,32,33,34). Bu iki mekanizma ile olabilir. Birincisi kolesterolün ateroskleroz riskini arttırarak koroid sirkulasyonunu etkilemesi, ikincisi ise yağların Bruch membranında depolanarak hem RPE'ye besin sağlanmasını hem de atıkların uzaklaştırılmasını engellemesidir. Vitamin C, E, karatenoidler (özellikle likopen) ve çinko gibi antioksidanların YBMD progresyon riskinin azaltılmasında rol oynayabileceği kanıtlanmasına rağmen bazı çalışmalarda birliktelik bulunmamıştır (22).

2.4.2 Oküler Risk Faktörleri

a)İris rengi

YBMD epidemiyolojik araştırmaları sırasında tespit edilen en dikkat çekici oküler faktörlerden biri de iris pigmentasyon azlığıdır. Özellikle mavi gözlülerde ve beyaz ırkta hastalığın daha fazla görülmesi dikkati çeken bir bulgu olmuş ve bu bulgu pigmentasyon azlığının daha fazla ışık etkilerine maruz kalmaya neden olduğu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda ise hastalığın açık renk irisli hastalarda daha şiddetli seyrettiğine dair bulgular elde edilmiştir (35). Fakat Klein ve arkadaşlarının 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlar bu hipotezleri desteklememiş ve iris renginin YBMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (36).

b)Refraktif Kusur

Hipermetrop hastalarda daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır (23,26). Toplum temel alınarak yapılan çalışmaların bir bölümünde bu görüş desteklenmiştir ancak bütün çalışmalar desteklememektedir (37).

c)Lens opasitesi

Katarakt ameliyatı sonrası YBMD'nin prognozu belirgin olarak kötüleşmektedir. Katarakt cerrahisi sonrası hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruz kalması, cerrahi sonrası inflamasyon ve ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi öne sürülen hipotezlerdir (38).

2.4.3 Kardiyovasküler Faktörler

Klein ve ark. yaptıkları çalışmada hipertansiyonun YBMD oluşumu ve gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (34). Rotterdam çalışmasında, internal karotid arterde plakların bulunmasının eksudatif YBMD riskini belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulguda, olayın gelişiminden hipertansiyondan çok aterosklerozun rol oynadığını desteklemektedir (18).

2.4.4 Medikal tedaviye bağlı

Aspirin, anti-asitler, hidrokloriazid, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, tiroid hormonları, beta-blokerler, östrojen ve progesteronun 5 yıldan fazla devamlı kullanımı risk faktörü olarak bulunmuştur (26). Wilson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise statin ve aspirinin YBMD hastalarında KNV gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (39).

2.4.5 Genetik Faktörler

YBMD'nin etyolojik temelinde genetik ve ailesel faktörler rol oynamaktadır. Ancak kalıtım, genetik ve çevrenin göreceli etkisi kesin olarak bilinmemektedir ve araştırmalar sürmektedir (40). Apolipoprotein E geninin YBMD gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır (41). Bunun yanı sıra Klein ve ark. geniş bir aileyi incelediği çalışmasında, 1q kromozomunda yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır (42).

2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

2.5.1 Bruch Membranı

Retina pigment epiteli ile koroid arasında bulunan Bruch membranı 5 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin bazal membranıdır. Bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri bazal lineer depozit adı verilen vesiküler, granüler ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir (43).

Bazal lineer depozitler, Bruch membranında kalınlaşmaya ve permeabilitede azalmaya yol açarlar. Bu permeabilitedeki azalma, besin ve atık değişiminde bozulmaya yol açarak soft druzen gelişimine zemin hazırlayabilir (44).

Aynı zamanda Bruch membranında yaşa bağımlı olarak giderek artan miktarlarda lipid birikimi olur. Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal birtakım bozukluklara yol açar. Yine yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur (43).

Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofisi izler (44).

2.5.2 Koryokapillaris

Koryokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinuzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır (45). YBMD'de ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının makula bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (46). Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra makula bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. YBMD'nin seyri sırasında özellikle coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisine bağımlıdır ve bu hücrelerde bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (47). YBMD'de önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biri de bu bölgesel atrofi alanlarıdır.

Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir.

RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri, normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle salgıladığı sitokinler aracılığı ile yakın ilişki içindedir (48). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (49). Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri, bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımının yanı sıra bu bölge fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (50). YBMD'de fotoreseptör yoğunluğunun azalması ve RPE stoplazma hacminin azalmasının da koroidal kan akımını azalttığı gösterilmiştir (51,52).

Bütün bu bulgular koryokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir.

2.5.3 Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli

Rod ve kon hücreleri, yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranlarını sürekli yenilemektedirler (53). Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devamı ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir (54).

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE ile fagosite edilip, membran içinde lizozom enzimlerle metabolize edildikten sonra metabolik artıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve bu azalma kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü artırmaktadır. Artan metabolik yükü karşılayamayan hücreler bu materyalleri stoplazmalarında biriktirmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında, RPE'nin çeşitli partiküllere maruz kalması sonucu geri besleme kontrolü olmayan bu hücrelerin partikülleri hücre duvarı patlayana kadar fagosite ettikleri gözlenmiştir (55).

Hücre başına düşen metabolik yükün artması sağlam hücrelerin de ölümüne neden olmaktadır. RPE stoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofuksin miktarı da yaşla orantılı olarak artmaktadır (51,56). Bu birikmenin nedenlerinden biri de, fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Radyasyon ve oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri fotoreseptör dış segmentlerinde hasara yol açmaktadır. YBMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezlerde bu bulgulara dayanmaktadır (47).

2.5.4 Koroidal Neovaskülarizasyon

İnsan retinası vücuttaki en yüksek oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteye sahiptir. Retina damarları dış pleksiform tabakaya kadar beslenmeyi sağlarken daha derin tabakaların beslenmesi koroid damarlarından sağlanır (57). Bruch membranında gözlenen yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler, membranın immünolojik açıdan aktif bir doku haline gelmesine yol açmakta ve makrofajların, dev hücrelerin, komplemanın ve immün komplekslerin eşlik ettiği düşük dereceli bir inflamasyona sebep olmakta ve büyüme faktörlerini tetiklemektedir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) homodimerik bir proteindir ve normal gözlerde RPE'nin koroide bakan tarafından salgılanır. Reseptörleri, koryokapillarisin RPE'ye komşu kenarında bulunur. VEGF, endotel hücreleri için potent bir mitojenik ajandır ve vasküler permeabiliteyi artırır (44).

VEGF, sekrete edildikten sonra koryokapillarisisteki reseptörlerine bağlanır. Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lümen formasyonu, komşu kapiller füzyonu ile oluşan yeni damarlarda dolaşım başlar (58).

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

Temel olarak üç tip KNV mevcuttur; Tip 1-RPE altı, Tip 2-subretinal ve Tip 3-mikst tiptir. KNV oluşurken gelişen damarlar ilk etapta kapillerlerden oluşmakla beraber ilerleyen zamanla beraber vasküler yapı arteriyol ve venüllere dönüşür (59). VEGF'den başka YBMD'li hastalarda eksiz edilen membranlarda fibroblast growth faktör de (FGF)

yoğun olarak görülmüştür ve anjiogenik bir ajan olarak KNV patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür (60).

2.6 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Özellikleri

2.6.1 Druzen

YBMD'nin en erken tespit edilen bulgusu olan druzenler; kollajen, RPE organelleri ve hücre süreçlerini kapsayan ekstrasellüler eozinofilik materyal olup RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz katı arasında yer alır (61).

Druzen özellikleri:

a-Druzen tipi: Genel olarak sert ve yumuşak druzen olmak üzere 2 tipe ayrılır. Sert druzen, iyi sınırlı, sarı-beyaz birikimlerdir. Yumuşak druzen ise sınırları keskin olmayan, birleşmeye eğilimli, yoğunluğu merkezine göre kenarlarda daha az olan yaşa bağlı değişikliklerdir (62).

b-Druzen boyutu: Çapı 63 μm 'den az olanlar küçük druzenlerdir ve genellikle sert druzen olarak düşünülür. Çapı 125 μm 'den fazla olanlar büyük druzenlerdir ve genellikle yumuşak druzen olarak düşünülür. Çapı 63-125 μm arasında olanlar yumuşak veya sert olabilir (62).

c-Druzen floresansı: Sert druzenler, floresein anjiografide pencere defekti olarak görülür. Yumuşak druzenler, FFA'da erken dönemde hiperfloresans, geç dönemde ise solabilir veya boyanın devam etmesi olarak görülebilir. Hiperfloresan druzen, düşük yağ içerikli-hidrofilik yapıya sahip olup, daha sonraları ortaya çıkan KNV'ye yakınlık sağladığı öne sürülmektedir. Hipofloresan druzen ise yüksek yağ içerikli-hidrofobik yapıya sahip olup, geniş ve confluent halde bulunduğu zaman daha sonraları RPE dekolmanına predispozisyon sağlamaktadır (61).

Klinikopatolojik sınıflama:

1-Küçük, sert druzen: Bruch membranının iç katında periodic acit-schiff (PAS) pozitif hyalin materyal ve RPE'de lipid birikimi şeklindedir (63).

2-Sert druzen kümeleri(yalancı yumuşak druzen): Küçük sert druzenlerin sıkı bir şekilde paketlenmesi ile klinik olarak yumuşak druzen olarak görülen tiptir. FFA'da sert druzen topluluğu olduğu görülür. Sert druzenin varlığı ve sayısı YBMD'de progresyon açısından risk faktörü değildir (63).

3-Yumuşak druzen: Patogeneze göre 3'e ayrılır.

a)Granüler yumuşak druzen: Amorf yapıdaki bazal lineer birikimlerin lokalize dekolmanıdır. Genellikle atrofi alanlarında yerleşir ve regresyonun erken dönemlerinde görülür (63).

b)Druzenoid pigment epitel dekolmanı: Bruch membranındaki lipid yapıdaki birikimlerin hidrofobik bariyer oluşturarak seröz sıvı toplanmasına neden olmasıyla oluşur.

c)Membranöz druzen: Vesiküler ve granüler yapıda lipidten zengin materyalin Bruch membranında toplanmasıyla oluşur. RPE'nin yaygın disfonksiyonu sonucu meydana gelir. FFA'da zayıf ve geç hiperfloresans verir. KNV oluşması için yüksek risklidir (63).

4-Retiküler druzen: Retiküler druzenler FFA'da bulgu vermezler. Histolojik yapısı aydınlatılmamıştır. KNV oluşması için yüksek risklidir (63).

5-Gerileyen druzen: RPE ve fotoreseptör atrofisinin olduğu yerde bazal laminar birikimlerin lokalize dekolmanıdır. FFA'da hiperfloresans verirler. Geç YBMD için düşük risklidir (63).

2.6.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Kategorileri:

YBMD, Age-Related Eye Disease Study (AREDS) tarafından geç YBMD'na progresyon açısından düşük, orta ve yüksek riskli kategorilere ayrılmıştır.

1-Erken YBMD

a)Düşük riskli non-neovasküler YBMD:

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

b)Orta riskli non-neovasküler YBMD:

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

c)Yüksek riskli non-neovasküler YBMD:

Diğer gözde neovasküler değişiklikler olsun ya da olmasın yumuşak druzen, konfluent druzen, belirgin veya belirgin olmayan druzen ve pigment epitel değişikliği ile karakterizedir. Bu gözde 5 yıl sonra %10 oranında neovasküler değişiklikler olabileceği gösterilmiştir (64).

2-Geç YBMD:

a)Coğrafik atrofi

b)Neovasküler YBMD

2.7 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri

2.7.1 Non-eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Druzenler, RPE atrofisi veya RPE dejenerasyonu, fokal hiperpigmentasyon ve RPE'nin coğrafik atrofisi (areolar atrofi) ile karakterizedir. Non-eksudatif tip, YBMD'nin %90'ını oluşturmaya karşın, görme kaybının %20'sinden sorumludur (65).

RPE Atrofisi veya Dejenerasyonu

RPE atrofisi veya dejenerasyonu, nörosensoryal retinanın incilmesi ve yer yer RPE'de hipopigmentasyon ile karakterizedir. FFA'da retiküler veya punktat karakterde blokaj ile birlikte RPE dejenerasyonuna bağlı diffüz hiperfloresans görülebilir (66).

Fokal Hiperpigmentasyon

Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. FFA'da fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresans olarak izlenmektedir (66).

RPE'nin Coğrafik Atrofisi

RPE'nin coğrafik atrofisi non-neovasküler YBMD'nin ileri formudur. Coğrafik atrofide nörosensoryel tabaka incelmıştır. RPE ve fotoreseptör kaybı mevcuttur. Koryokapiller vasküler yetmezlik mevcuttur. Atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer, önceden var olan druzenler kaybolur.

FFA'da coğrafik atrofi olan bölgelerde erken dönemde koroidal hiperfloresans belirgin olarak izlendiğinden hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller çok yavaş dolun gösterir. Geç dönemde ise koroidal boyanmanın daha görülebilir hale gelmesine bağlı olarak persistan hiperfloresans izlenir (63).

2.7.2 Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD'nin yaklaşık %10'luk bölümünü oluşturur (67). Eksudatif YBMD olan hastalar metamorfopsi, santral ve parasantral skotom ve ani, nonspesifik görme azalmasından şikayetçi olurlar. KNV'si olan bütün hastalar semptomatik değildir. KNV için en spesifik bulgu metamorfopsidir, bu da hasta çok dikkat etmediği sürece anlaşılabilir ancak Amsler grid testi ile ortaya çıkabilir (58).

Eksudatif tip YBMD görülen fundus değişiklikleri:

1)Retina pigment epitel dekolmanı:

RPE dekolmanı, retina pigment epiteli düzeyinde keskin sınırlı, kubbe şeklinde elevasyondur. Sadece seröz karakterde ise transluminasyon verebilir. RPE dekolmanı, altta yatan bir KNV'nin habercisi olabilir (68). RPE dekolmanı, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir.

2)Vitreus hemorajisi:

Koroid neovaskülarizasyonundan kaynaklanan kanın, vitreusa geçmesi ciddi görme kaybına neden olur.

3)Subretinal hemoraji:

Nadir olarak total hemorajik dekolman ve sekonder açı kapanması glokomuna bile yol açar (69,70).

4)Retina pigment epitel yırtığı:

Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da lazer fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Yırtık, RPE'nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluşuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir.

5)Diskiform skar:

Koroid neovaskülarizasyonuna genellikle fibröz bir doku eşlik eder (71). Fibröz doku, KNV ile birlikte klinik olarak görünür hale geçtiğinde diskiform skar olarak tanımlanır. Diskiform skarlar, sarı beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Hemen her zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle daha iyi bir görme düzeyi olabilir (72,73).

2.7.3 KNV'nin FFA bulguları

Macular Photocoagulation Study (MPS) grubu, KNV'nin 2 temel anjiyografik formunu tanımlamıştır. Bunlar klasik ve gizli KNV'dir (58).

Klasik KNV:

Klasik KNV, boya geçişinin en erken evresi esnasında dantel paterninde dolun gösteren belirgin bir membranı takiben boya geçişinin zirveye ulaşması eşliğinde parlak hiperfloresans görülmesi ve ardından subretinal mesafeye ve KNV çevresine sızıntılar ile karakterizedir (58).

Klasik KNV, foveal avasküler zonun (FAZ) merkeziyle ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (65).

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

Baskın Klasik KNV:

Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya daha fazlasını kapladığı KNV tipidir.

Minimal klasik KNV:

Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kapladığı KNV tipidir (65).

Gizli KNV:

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

İkinci tipte ise kaynağı belirlenemeyen bir odaktan sızma şeklindedir. Erken dönemde kesin hatlarla kendini göstermemesine rağmen geç dönemde hiperfloresansa sebep olan ve net sınırlar ortaya koyamayan bir membrandır (58,74).

2.8 Non-eksudatif Tip YBMD Tedavisi

Retina oksidatif strese hassastır ve pek çok antioksidanı içerir. Yaşlanma için en yaygın hipotez, serbest radikallere bağlı hücrelerde oksidatif hasar gelişmesidir. Bu hipoteze göre, serbest radikalleri parçalayan enzimler (süperokid dismutaz ve peroksidaz) hücreleri koruyucu etki gösterir. Zamanla oksidatif sürecin birikimiyle geri dönüşümsüz doku hasarı oluşur ve yaşlılığın fenotipik değişiklikleri görülür. Genetik veya çevresel faktörler gibi spesifik risk faktörleri olduğunda oksidatif stres patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Risk faktörleri arasında oksidatif koruyucu enzimlerin bir veya daha fazlasında genetik defekt, antioksidan maddelerin diyet ile eksik alımı veya çevresel faktörler (sigara içimi gibi) yer almaktadır. Bazı araştırmacılar, sürekli yaşa bağlı hasara maruziyeti nedeniyle santral nörosensoryal retina ve RPE'nin serbest radikallere daha hassas olduğunu bildirmektedir (75). Yaşa bağlı göz hastalıkları çalışma grubu (AREDS); YBMD'da yüksek

doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir (76). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri YBMD'ye progresyonu %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir (77). Sonuç olarak non-eksudatif tip YBMD'de bazı vitamin preparatları dışında aktif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

2.9 Eksudatif Tip YBMD Tedavisi

Lazer fotokoagülasyon, radyoterapi, transpupiller termoterapi, çeşitli sistemik ilaçlar, vitreoretinal cerrahi yöntemleri, perioküler-intravitreal enjeksiyonlar ve FDT gibi birçok tedavi yöntemi uygulanabilmektedir.

2.9.1 Lazer Fotokoagülasyon

Son yıllara kadar eksudatif YBMD tedavisinde tek efektif yöntem olarak görülen bir tedavidir. Tedavide amaç, neovaskülarizasyonu koagülasyon nekrozu yaratarak yok etmektir. Lazer ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır.

Günümüzde lazer fotokoagülasyon tedavisi ekstrafoveal lezyonlar ile sınırlıdır, birçok jukstafoveal lezyonda bile artık tedavi tercihi FDT yönünde olmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler yetersiz tedavi ve nüks oranının yüksek olmasıdır (78).

2.9.2 Radyoterapi

Radyasyon tedavisi direk iyonizan radyasyonun patolojik bölgeye verilmesi ile uygulanır. Teleterapi (eksternal ışın tedavisi) ve brakiterapi (episkleral radyoaktif plak tedavisi) olmak üzere 2 teknik mevcuttur. Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı gruplarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür (79).

2.9.3 Transpupiller Termoterapi

Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtası ile, genelde 800 mw enerji altında bir dozda göze yönelterek, RPE'deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60 saniyelik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. RPE yırtığı için risk faktörü olan baskın seröz PED ve tedavi sonrası şiddetli görme kaybı oluşabilen geniş coğrafik atrofide kontrendikedir. İlk kullanıldığı dönemde faydaları gösterilen, fiyat ve teknik olarak uygulanabilirliği kolay

olan bu tedavi yöntemi de FDT'nin popülarlığının artması ile gündemden uzaklaşmaktadır (80).

2.9.4 Submaküler Cerrahi

Teorik olarak submaküler cerrahide, foveadaki retinal fotoreseptörler korunarak alttaki KNV uzaklaştırılması planlanmıştır. Submaküler membranektomi 1998 yılında De Juan ve Machemer tarafından uygulanmış ancak 180 derece retinotomi uygulayarak ulaştıkları KNV'de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir. Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon yüksek nüks veya persistan KNV'dir (81).

2.9.5 Maküler Translokasyon Cerrahisi

Amaç santral nörosensoryal retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktır. Pars plana vitrektomi ile arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkarılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal lazer ile tahrip edilebilir. Disloke edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilerek 360 derece periferik endolazer uygulanmakta ve silikon yağı tamponadı ile yerine tutunması sağlanmaktadır (82).

2.9.6 Antianjiogenik İlaçlar

Pegaptanip Sodyum (Macugen)

Pegaptanip, VEGF'nin selektif antagonistidir. VEGF'nin 165 aminoasitlik major patolojik izoformuna bağlanarak, bunun VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF'ün inhibisyonuyla, anjiogenezisi ve vasküler permeabiliteyi azaltarak etkinliğini gösterir. Önerilen tedavi şekli 0.3 mg pegaptanip sodyumun 6 hafta aralıklarla intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır (83).

Bevacizumab (Avastin)

İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarnın insana uyarlanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur (84). Metastatik kolon kanserleri ve küçük hücreli dışındaki akciğer kanserlerinin tedavisinde 2004 yılında FDA onayı almış bir ajandır. Kolon kanseri nedeniyle sistemik bevacizumab tedavisi alan hastalarda YBMD bulgularında belirgin bir düzelmeyin fark edilmesi üzerine Mayıs 2005 tarihinden beri intravitreal off-label olarak kullanılmaktadır (85). Genelde yapılan uygulama tek başına ya da kombine tedavilerde ilk

doz uygulanıp aylık kontrollerde OCT ve muayene bulgularına göre KNV aktivitesi devam ediyorsa intravitreal tedaviyi sürdürmek şeklindedir. İntravitreal uygulama dozu 1.25-2.5 mg aralığındadır. Yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab uygulamasının görme düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (86).

Ranibizumab (Lucentis)

Rekombinant monoklonal antidi tedi teknolojisi ile üretilen, VEGF'nin bütün izoformlarına bağlanabilen insan anti-VEGF antibody fragmanıdır. VEGF'nin inhibisyonuyla etkisini gösterir (74). Rosenfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada güvenli ve maksimum tolere edilen tek intravitreal dozun 500 µg olduğu bulunmuştur (87).

Ranibizumabın YBMD'li olgularda etkinliğini değerlendirmek üzere birçok klinik araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda intravitreal ranibizumab uygulaması FDT ile karşılaştırılmış, ranibizumab tedavisi alan hastalarda hem görme kaybının anlamlı olarak az olduğu, hem de görme artışının anlamlı olarak daha çok olduğu görülmüştür (88,89).

2.9.7 Steroid Bazlı Tedaviler

Anekortav Asetat

Anekortav asetat anjiostatik etkili sentetik bir kortikosteroid olup posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde uygulanır. Glukokortikoid aktiviteye sahip değildir. Anjiostatik mekanizması, damar büyümesi sırasında endotel hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler proteazların inhibisyonuna dayanır. Bu mekanizma, anjiogenik uyarının başlamasından bağımsız olduğu için diğer antianjiogenik ilaçların mekanizmasından bağımsızdır (90).

Anekortav asetatin etkisini ve güvenilirliğini araştırmak için subfoveal baskın klasik KNV'li 128 YBMD hastasına üç ayrı dozda (30 mg, 15 mg, 3 mg) ve plasebo tedavisi uygulanmış ve bir yıllık takip sonuçları karşılaştırılmıştır. 12. ayın sonunda gerek ortalama görme düzeylerindeki değişiklik, gerekse görmenin stabilitesi ve şiddetli görme kaybının önlenmesi açısından 15 mg anekortav asetatin kontrol grubuna üstünlüğü gözlenmiştir (84,91).

Slakter ve arkadaşları, subfoveal baskın klasik KNV'u olan 530 YBMD hastasına randomize olarak 15 mg anekortav asetat ve verteporfin FDT'si uygulamışlardır. Anekortav asetat başlangıçta ve 6. ayda yapılırken, FDT sızıntı olması durumunda her 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12 aylık takipte iki grup arasında görme keskinliğinin stabilizasyonu açısından fark bulunmamıştır. Posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon

şeklinde 6 aylık aralıklarla uygulanan anekortav asetatın, subfoveal klasik KNV için etkili ve güvenli bir tedavi olarak FDT'ye alternatif olabileceğini savunmuşlardır (92).

Triamsinolon Asetonid (TA)

TA, sentetik bir kortikosteroid olup antiinflamatuvar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Anjiostatik etkisi iki yönlü mekanizma ile oluşur. Sadece inflamasyonu azaltmakla kalmaz, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır. Ayrıca vasküler endotelial hücre ekstrasellüler matriksinin yapımında etkiler (90). Pilot çalışmalar IVTA'yı eksudatif YBMD tedavisinde monoterapi olarak önermemişlerdir (93). Bunun için IVTA ile kombine edilen FDT çalışmaları başlatılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (94,95).

IVTA, YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen inflamatuvar reaksiyonu ve anjiogenezisi inhibe ederek görme kaybını azalttığını savunmuşlardır (93,96).

2.9.8 Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT'de sentetik fotosensitizan ajan olarak kullanılmaktadır. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonu ve 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışını uygulanması şeklindedir. Verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m² dozunda verteporfin enjekte edilmektedir. Verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımıyla dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada inüze edilmektedir. Lazer uygulaması, enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır. Enjeksiyonu takiben, verteporfin plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskularizasyon bölgelerinde birikir. Lazer ışını, kısa ömürlü siglet oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanan bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinde prokoagulan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon gelişmektedir. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, az bir kısmı idrar yoluyla atılmaktadır.

Verteporfin kullanımı, porfirisi olan veya maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir (97).

Başlangıçta aynı görme keskinliğine sahip olan olguların FDT ile tedavi edilen ve tedavisiz takip edilen grup olmak üzere ikiye ayrılması ile oluşturulan 'Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy' (TAP) çalışmasında; 2 yıl

sonunda FDT tedavisi alan grupta başlangıca göre görme kaybının kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü (98,99). Bu sonuca dayanarak takip grubuna da FDT tedavisi verilmiş ve her iki grup 5 yıl sonunda karşılaştırılmış. Sonuç itibariyle 5 yıl boyunca FDT tedavisi alan olgularda görme kaybının ETDRS eşelinde 2 sıradan az olduğu, ikinci yıldan itibaren FDT tedavisi alan kontrol grubunda bu kaybın 4 sıradan fazla olduğu görüldü (98). Bu bilgiler ışığında, mevcut diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında FDT ile istatistiksel olarak başarılı sonuçlar alınsa da FDT'nin uygulama alanının kısıtlılığı ve görme kaybını önleyememesi en önemli handikaplarını oluşturmaktadır (99).

3.MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nın retina birimine ilk kez başvuran ve yaş tip YBMD tanısı ile izlenen 37 hastanın 56 gözü ve 30 kişilik yaş uyumlu ve YBMD'si olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 13 Mart 2008 gün ve 07 sayılı onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, araştırma hakkında bilgi verilmesini takiben aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- YBMD'ye bağlı subfoveal KNV olan hastalar
- 50 yaş üstü hastalar
- Görme keskinliğini azaltacak başka bir oküler hastalığı bulunmayan hastalar
- Bilgilendirilerek onay vermek ya da verebilecek durumda olmak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Foveada coğrafik atrofi olması
- Başka bir retinal hastalığa, kornea patolojisine veya katarakta bağlı görme kaybı olması
- Patolojik myopi, oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen membranı olan hastalar
- Gözüne KNV nedeniyle başka bir merkezde tedavi uygulanma öyküsü
- Gözüne son 2 ay içinde intraoküler cerrahi girişim ya da son ay içinde kapsülotomi yapılması
- Aktif hepatit ya da klinik açıdan önemli karaciğer hastalığı olması
- Porfiri ya da porfirin duyarlılıkları ve gebelik olması

Çalışmaya alınan hastalardan başlangıçta tam bir tıbbi hikaye alındı. Herhangi bir ilaç, sigara ve alkol kullanımına ilişkin sorular soruldu. İlaç allerjisi hassasiyetle değerlendirildi. Hastalar sistemik hastalıkları özellikle diabetes mellitus ve hipertansiyon olup olmadığı sorgulandı. Oküler muayenede göz renkleri, katarakt, üveit ve glokom değerlendirildi. Ayrıca başka bir dejeneratif retina hastalığı varlığı açısından Nikon FS-3 slit lamb biomikroskop ile 90 D'lik volk lens kullanılarak fundus muayenesi yapıldı ve kaydedildi.

Hastaların ve kontrol grubunun boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ'i <18.5 kg/m² olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arası olanlar normal, 25-29.9 kg/m² arası olanlar hafif obez, 30-39.9 kg/m² arası olanlar obez, >40 kg/m² olanlar ise morbid obez olarak değerlendirildi. Hastaların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında serum HDL, LDL, trigliserid ve kolesterol değerlerine bakıldı. Normal değer aralıkları HDL için 45-65 mg/dL, LDL için 65-175 mg/dL, trigliserid için 50-150 mg/dL, kolesterol için ise 120-200 mg/dL olarak alındı.

Tedavi endikasyonu konan hastalara hastalıkları ve tedavi hakkında detaylı bilgi verildi. FDT ve intravitreal anti VEGF uygulamalarını kabul eden hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı.

Hastaların başlangıçtaki, 1, 3, 6, 12, 18. aylardaki görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçüldü ve logMAR eşdeğerlerine çevrilerek değerlendirildi. Hastaların 18 aylık takiplerinde, gerek görüldüğünde YBMD için uygulanan tedaviler (FDT, intravitreal anti VEGF uygulamaları) kaydedildi. Hastaların her kontrolünde fundus kamera sistemi (Canon 60 UVi, Japon) ve Eyecap programı kullanılarak hastaların normal ve red-free fundus ve çalışma başlangıcında iris fotoğrafları kaydedildi. Resimler 760x570 piksel çözünürlükte çekildi ve bmp formatında kaydedildi. Gerek görüldüğünde FFA görüntüleri ve optik koherens tomografi (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) kullanılarak maküler kalınlık ölçümleri elde edildi. Hastaların başlangıçtaki ve son kontrollerindeki lezyon alanları KTÜ Bilgisayar Bölümü doktora öğrencisi Uğur Şevik tarafından geliştirilen program kullanılarak manuel segmentasyon methoduyla hesaplandı. Lezyon alanının hesaplanmasında FFA görüntüleri yanıltıcı olacağından red-free fundus görüntüleri kullanıldı. Lezyonun en dış sınırı elle çizilerek alan oluşturuldu. Sonra bu alan RGB olarak (225 mavi, 0 kırmızı ve 0 yeşil) mavi renkle dolduruldu ve ölçüm piksel olarak hesaplandı.(Resim 1) İris rengi, 1 (açık veya mavi) ile 4 (koyu veya kahverengi) arası

derecelendirilen standart fotoğrafların bulunduğu skala ile iris fotoğraflarının karşılaştırılması ile belirlendi.

Resim 1: Manuel segmentasyon methodu ile lezyon alanının hesaplanması



FDT Uygulaması

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Mevcut cetvellerin bir yüzünde belirli ağırlık ve boya tekabül eden vücut yüzey alanı bulundu. Verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger, Switzerland) flakonu içine 7 mL distile su eklendi ve verteporfin tozu çözülene kadar çalkalandı. Sulandırılmış verteporfin vücut yüzey alanına göre verteporfin dozu 6 mg/m² olacak şekilde %5'lik dekstroz ile tekrar sulandırıldı. Toplam hacim 30 mL yapıldı. Hazırlanan 30 mL'lik solüsyon, infüzyon hızı dakikada 3 mL olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi.

Lazer ışığının spot büyüklüğünü belirlemek için ilk önce fundus kamerayla elde edilen anjiyografi üzerinde lezyonun en uzun doğrusal çapına 1000 µm eklenerek lazer spot çapı ölçüldü ve lazer sistemime girildi. Tedavi sırasında fundus, Reichel-Mainster kontak lens ile görüntülendi. Kontakt lens öncesi proparakain hidroklorür (Alcaine %0.5, Alcon Pharmaceuticals, Couvreur, USA) ile topikal anestezi sağlandı.

İnfüzyon başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki diod lazer 83 saniye 600 mW/cm² güçte ve 50 J/cm² dozda uygulandı. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı seansta diğer göze geçildi.

Verteporfinle FDT sırasında oluşabilecek enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler ve allerjik reaksiyonlara karşı gerekli önlemler alındı. Hastaların, tedavi sonrası direk güneş ışığından veya parlak oda ışığından 48 saat kaçınmaları ve verilen koruyucu gözlükleri takmaları önerildi.

İntravitreal İlaç Uygulamaları

İnjeksiyon yapılmasına karar verilen hastalara tüm enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapıldı. Enjeksiyon öncesi bölgesel alan temizliği %10'luk betadin ile yapıldı. Steril eldiven giyilip, steril drape göze yerleştirildi. Proparakain hidroklorür ile topikal anestezinin ardından kapak spekulumu ile göz kapakları açılıp %5'lik betadine damla uygulandı. 27 gauge'lik PPD iğnesi ile üst temporelde limbusun 3.5 mm gerisinden (pars planadan) 0.05 ml (1.25 mg) bevacizumab (Altuzan, Roche) veya 0.05 ml (0.05 mg) ranibizumab (Lucentis, Novartis) veya 0.05 ml (0.3 mg) pegaptanip sodyum (Macugen, Pfizer) vitreus kavitesi içine yavaşça enjekte edildi. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklendi. Hastalara enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik kullanımı 1 hafta süreyle günde 4 kez önerildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel inceleme 'SPSS for Windows version 13' adlı paket program kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Independent Samples testi kullanılmıştır. Görme keskinliği ve lezyon alanının progresyonu ile incelenen parametreler arasındaki korelasyon Spearman's rho testi ile değerlendirildi. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler '%' olarak gösterilmiştir.

4.BULGULAR

YBMD'ye bağı subfoveal koroidal neovaskularizasyonlu 37 hastanın 56 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş uyumlu 30 kişi de kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların 19'u erkek (%51,4), 18'i kadın (%48,6) olup, yaşları ort 72 ± 7.13 (56-84) arasında idi.

37 hastanın 18'inde tek göz (%48,6), 19'unda iki göz (%51,4) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 56 gözün 29'u sağ (%51,8), 27'si sol (%48,2) idi. İris rengi 22 gözde açık renk (%39,3), 34 gözde koyu renk (%60,7) idi. Sigara içme öyküsü 9 hastada (%24,3) vardı. Alkol kullanma öyküsü ise 5 hastada (%13,5) vardı. 37 hastanın 24'ünde (%64,8) hipertansiyon (HT), 11'inde (%29,7) diabetes mellitus (DM) mevcuttu. Çalışmaya alınan grupların incelenen parametrelerinin normal dağılıma uygun olduğu görüldü.($p>0.05$) (Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.)

Tablo 4.1:Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

Özellikler		
Yaş	ort $72 \pm 7,13$ (56-84)	
Cins	Kadın : 18 (%48,6)	Erkek: 19 (%51,4)
Bilateralite	Var: 19 (%51,4)	Yok: 18 (%48,6)
Göz	Sağ: 29 (%51,8)	Sol: 27 (%48,2)
Göz Rengi	Açık: 22 (%39,3)	Koyu: 34 (%60,7)
Sigara	Var: 9 (%24,3)	Yok: 28 (%75,7)
Alkol	Var: 5 (%13,5)	Yok: 32 (%86,5)
Diabet	Var: 11 (%29,7)	Yok: 26 (%70,3)
Hipertansiyon	Var: 24 (%64,8)	Yok: 13 (%35,2)

Çalışmaya alınan 37 hastanın (Grup 1) serum HDL-kolesterol değeri ort $50,13 \pm 16,13$ (22-102) mg/dl, serum LDL-kolesterol ort $128,4 \pm 37,4$ (57-205) mg/dL, serum trigliserid (TG) değeri ort $146 \pm 81,2$ (50-451) mg/dL, serum kolesterol değeri ort $190,2 \pm 44,4$ (107-269) mg/dL idi.

Grup 1’de serum HDL-kolesterol değeri 14 hastada (%37,8) düşük, 23 hastada (%62,2) normaldi. Serum LDL-kolesterol değeri 32 hastada (%86,5) normal, 5 hastada (%13,5) yüksekti. Serum trigliserid değeri 25 hastada normal (%67,6), 12 hastada (%32,4) yüksekti. Serum kolesterol değeri 20 hastada (%54,1) normal, 17 hastada (%45,9) yüksekti.

Kontrol grubu olarak alınan 30 kişinin (Grup 2) serum HDL-kolesterol değeri ort $53,17 \pm 15,22$ (29-88) mg/dL, serum LDL-kolesterol değeri ort $136,53 \pm 37$ (12-221) mg/dL, serum trigliserid değeri ort $135,5 \pm 54,2$ (62-324) mg/dL, serum kolesterol değeri ort $197,5 \pm 41,1$ (110-267) mg/dL idi. (Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki HDL, LDL, TG, Kolesterol değerlerinin ortalama dağılımları Tablo 4.2’de sunulmuştur.)

Grup 2’de serum HDL-kolesterol değeri 10’unda (%33,3) düşük, 20’inde (%66,7) normaldi. Serum LDL-kolesterol değeri 26’sında (%86,7) normal, 4’ünde (%13,3) yüksekti. Serum trigliserid değeri 21’inde (%70) normal, 9’unda (%30) yüksekti. Serum kolesterol değeri 14’ünde (%46,7) normal, 16’sında (%53,3) yüksekti. (Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki HDL, LDL, TG, Kolesterol değerlerinin sıklık dağılımları Tablo 4.3’de sunulmuştur)

Tablo 4.2

	Grup 1 (n=37)	Grup2 (n=30)	p
HDL	$50,13 \pm 16,13$	$53,17 \pm 15,22$	0,56
LDL	$128,4 \pm 37,4$	$136,53 \pm 37$	0,98
TG	$146 \pm 81,2$	$135,5 \pm 54,2$	0,1
Kolesterol	$190,2 \pm 44,4$	$197,5 \pm 41,1$	0,93

Tablo 4.3

	Normal		Yüksek		Düşük	
	Grup1 n=37	Grup2 n=30	Grup1 n=37	Grup2 n=30	Grup1 n=37	Grup2 n=30
HDL	23(%62,2)	20(%66,7)			14(%37,8)	10(%33,3)
LDL	32(%86,5)	26(%86,7)	5(%13,5)	4(%13,3)		
TG	25(%67,6)	21(%70)	12(%32,4)	9(%30)		
Kolesterol	20(%54,1)	14(%46,7)	17(%45,9)	16(%53,3)		

Serum HDL, LDL, TG, Kolesterol değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. (sırayla p= 0.56, 0.98, 0.1, 0.93)

Çalışmaya alınan 37 hastanın (Grup 1) vücut kitle indeksleri (VKİ) ort 26,03 ± 4.56 (18,6-40) kg/m² idi. VKİ'si 18,5-24,9 kg/m² arası 16 hasta (%43,3), 25-29,9 kg/m² arası 12 hasta (%32,4), 30-39,9 kg/m² arası 8 hasta (%21,6), 40 kg/m² ve üzeri 1 hasta (%2,7) bulunmaktaydı.

Kontrol grubu olarak alınan 30 kişinin (Grup 2) VKİ ort 25,62 ± 3,85 (19,1-39,5) kg/m² idi. VKİ'si 18,5-24,9 kg/m² arası 12 kişi (%40), 25-29,9 kg/m² arası 11 kişi (%36,7), 30-39,9 kg/m² arası 7 kişi (%23,3) bulunmaktaydı.(Çalışma grubunun ve kontrol grubunun VKİ sıklık dağılımı Tablo 4.4'de sunulmuştur)

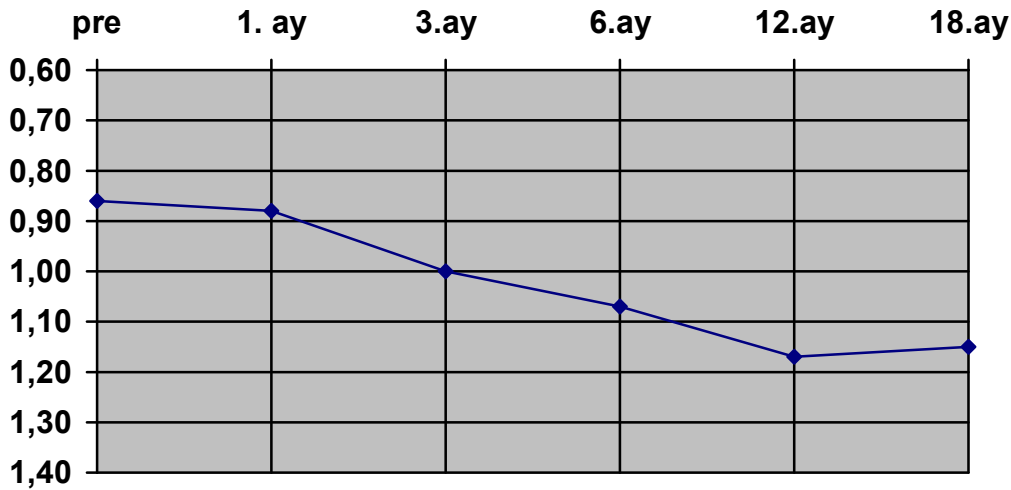
Tablo 4.4

VKİ	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=30)
18,5-24,9	16 (%43,3)	12 (%40)
25-29,9	12 (%32,4)	11 (%36,7)
30-39,9	8 (%21,6)	7 (%23,3)
40≤	1 (%2,7)	

VKİ değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. (p= 0,63)

Çalışmaya alınan 56 gözdeki görme keskinliği başlangıçta ort $0,86 \pm 0,44$ (0-1,6) logMAR arasında, 1.ayda ort $0,88 \pm 0,45$ (0-2) logMAR arasında, 3.ayda ort $1 \pm 0,43$ (0-1,6) logMAR arasında, 6.ayda ort $1,07 \pm 0,41$ (0,2-1,6) logMAR arasında, 12.ayda ort $1,17 \pm 0,37$ (0,3-1,6) logMAR arasında, 18.ayda $1,15 \pm 0,46$ (0,1-2) logMAR arasında idi. (Ortalama görme keskinliklerindeki değişim Grafik 1’de gösterilmiştir) 18 aylık takip sonucunda 11 gözde (%19,6) son görme keskinliğine göre başlangıç görme keskinliğinde artma saptandı, 15’inde (%26,8) değişiklik saptanmadı, 30’unda (%53,6) ise azalma saptandı.

Grafik1



Görme keskinliğindeki artma ile koyu renk irise sahip olan gözler arasında pozitif, diabetes varlığı ve sigara kullanımı ile arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. (sırayla $r = 0.602$ $p = 0.000$, $r = -0.435$ $p = 0.001$, $r = -0.291$ $p = 0.029$)

Diğer parametrelerle başlangıçtaki ve son kontroldeki görme keskinliği değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı. ($p > 0.05$)

Lezyon alanının hesaplanması için yapılan değerlendirmede 56 gözdeki başlangıçtaki lezyon alanı ort $27826,5 \pm 23605,5$ (3767-124092) piksel, son kontrolde ise ort $34106,8 \pm 26215,2$ (4901-110155) piksel idi. 18 aylık takip sonucunda 25 gözde (%44,6) lezyon alanında artma, 19’unda (%33,9) azalma saptandı, 12’sinde ise (%21,4) değişiklik saptanmadı. (Gözlerin lezyon alanı değişim dağılımı Tablo 4.5’de sunulmuştur.)

Tablo 4.5

Lezyon Alanı	Göz Sayısı (n=56)	Yüzde
Artan	25	44.6
Azalan	19	33.9
Değişmeyen	12	21.4

Lezyon alanındaki değişim ile koyu renk irisli olma arasında pozitif, diabet varlığı ile arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. (sırayla $r = 0.447$ $p = 0.001$, $r = -0.310$ $p = 0.020$)

Diğer parametrelerle başlangıçtaki ve son kontroldeki lezyon alanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı. ($p > 0.05$)

18 aylık takip süresinde çalışmaya alınan 56 gözün 35'ine (%62,5) FDT, 21'ine (%37,5) bevacizumab, 9'una (%16,1) ranibizumab, 17'sine (%30,4) pegaptanip sodyum uygulandı. (Tedavi dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur.)

Tablo 4.6

Uygulanan Tedaviler	Göz Sayısı (n=56)	Yüzde
Sadece FDT	9	16,1
Sadece Anti-VEGF	21	37,5
Bevacizumab	10	17,9
Ranibizumab	3	5,3
Pegaptanib sodtum	8	14,3
FDT + Anti-VEGF	26	46,4

Başlangıç görme keskinliğine göre son kontroldeki görme keskinliğinde sadece FDT uygulanan 9 gözün 1'inde artış (%11,1), 7'sinde (%77,8) azalma saptandı, 1'inde (%11,1) ise değişiklik saptanmadı. Sadece anti-VEGF uygulanan 21 gözün 1'inde (%4,8) artma, 12'sinde (%57,1) azalma saptandı, 8'inde ise (%38,1) değişiklik saptanmadı.

FDT ve anti-VEGF uygulanan 26 gözün 9'unda (%34,6) artma, 11'inde (%42,3) azalma saptandı, 6'sında (%23,1) değişiklik saptanmadı.

Başlangıçtaki lezyon alanına göre son kontroldeki lezyon alanında sadece FDT uygulanan 9 gözün 3'ünde (%33,3) artma, 4'ünde (%44,4) azalma saptandı, 2'sinde (%22,2) değişiklik saptanmadı. Sadece anti-VEGF uygulanan 21 gözün 11'inde (%52,4) artma, 6'sında

(%28,6) azalma saptandı, 4'ünde (%19) değişiklik saptanmadı. FDT ve anti-VEGF uygulanan 26 gözün 11'inde (%42,3) artma, 9'unda (%34,6) azalma saptandı, 6'sında (%23,1) değişiklik saptanmadı.

YBMD tedavisinde kombine tedavinin daha etkili olduğu görülmektedir. ($\chi^2= 0,042$)

TARTIŞMA

YBMD, tüm dünyada 50 yaş ve üzeri insanlarda en önemli körlük nedenidir. YBMD gelişimi ve progresyonu ile ilgili risk faktörlerini belirlemek için yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda tartışmalı birçok risk faktörü belirtilmiş olmasına rağmen yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörü olup, bu konuda yapılan tüm çalışmalarda yaş ilerledikçe insidansın anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (100).

YBMD'de risk faktörlerini belirlemek için yapılan geniş serili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet ayrımı gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda YBMD kadınlarda daha sık gözlenmiş fakat bazılarındaki ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (2,17,18). Bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı hemen hemen eşitti (%48, %51) ve cinsiyet ile görme keskinliği ve lezyon alan değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (sırasıyla $p=0,116$, $p=0,727$)

AREDS çalışmasına, tek veya iki gözde de druzenleri bulunan, ileri YBMD'ye ilerleme riski olan 3294 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada sigara ile ileri YBMD gelişme riski arasındaki ilişki incelenmiştir. İki gözde de druzenleri bulunan hastalarda, 10 paket-yıl üzerinde sigara kullanımı ile eksudatif YBMD insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (25).

Khan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 435 ileri YBMD hastası, 280 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Yıllık sigara tüketim miktarı ile YBMD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da eksudatif YBMD'li hastalarda görme keskinliğindeki artma ile sigara kullanımı arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. ($p=0,029$)

AREDS çalışmasında tek gözde druzenleri bulunanlarda diabetes mellitus ile eksudatif YBMD insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmesine karşılık (25) bazı çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (102,103,104). Bizim çalışmamızda görme keskinliğindeki artma ve lezyon alan değişimi

ile diabet varlığı arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,020$)

Knudtson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3842 kişi, alkol tüketimi ile YBMD insidansı ve progresyonu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 15 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda alkol tüketim miktarı ile YBMD insidansı ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (105).

Moeini ve arkadaşlarının, 50 YBMD hastasını ve 80 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada vücut kitle indeksi ve hipertansiyon ile YBMD insidansı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (102). Miyazaki ve arkadaşlarının Japon popülasyonundaki YBMD’de risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları çalışmada sadece yaş ile YBMD arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. YBMD ile vücut kitle indeksi, hipertansiyon, hiperlipidemi, alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (103). Beaver Dam ve Blue Mountain çalışmalarında, yüksek vücut kitle indeksi ile erken YBMD arasında anlamlı ilişki saptansa da ileri YBMD ile arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (17,106). Los Angeles Latino çalışmasında da vücut kitle indeksi ile ileri YBMD arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (104). Bizim çalışmamızda da YBMD’li hastalarda alkol kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vücut kitle indeksi ile görme keskinliği ve lezyon alan progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

İris pigmentasyonu ile YBMD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Khan ve arkadaşlarının, 446 ileri YBMD hastasını 283 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada iris rengi ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (107). Beaver Dam ve Vinding çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur (36,108). Sandberg, Holz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda açık pigmentli irislielerde koyu pigmentlilere göre ileri YBMD gelişim insidansının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (109,110). Bizim çalışmamızda görme keskinliğindeki artma ve lezyon alan değişimi ile koyu renk irise sahip olan gözler arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

Dünyada önemli bir toplum sağlık sorunu ve körlük nedeni olan YBMD’nin önlenmesi ve özellikle ciddi görme kaybına yol açan eksudatif tip YBMD’nin tedavisi için pek çok tedavi geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Mevcut tedaviler genellikle görme keskinliğini korumak yönündedir. FDA onayı almış FDT, intravitreal pegaptanib ve

ranibizumab uygulanmakta olan tedavilerdir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de off label olarak bevacizumab tedavisi birçok merkezde yapılmaktadır.

Çalışmamızda 18 ay boyunca takip edilen ve tedavi uygulanan subfoveal KNV'li 56 gözün, görme keskinliği ve lezyon alan değişimlerini değerlendirdik.

Günümüzde KNV tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır. FDT ile direkt olarak lezyon, anti-VEGF ajanlar ile de anjiogenik siklusun tedavisi hedeflenmektedir. FDA'nın KNV tedavisi için onayladığı ilk farmakolojik ajan vertoporfirin ile FDT'dir.

TAP (Treatment of AMD with Photodynamic therapy) çalışmasına, YBMD'ye ikinci subfoveal yerleşimli klasik veya baskın klasik neovaskularizasyonu olan, görme keskinliği 20/200 ile 20/40 arasında olan 50 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Hastaların 402'sine FDT uygulanmıştır. 12 aylık takip sonucunda hastaların %16,4'ünde görme keskinliğinde artma, %61,9'unda azalma, %21,6'sında ise değişiklik saptanmamıştır. Lezyon alanında ise hastaların %46'sında progresyon saptanmıştır (98).

Yine benzer şekilde klasik olguların ağırlıklı olduğu Altan ve arkadaşlarının çalışmasında 50 göze FDT uygulanmış olup ortalama 20 aylık takip sonucunda gözlerin %18'inde görme keskinliğinde artış, %46'sında azalma, %36'sında ise değişiklik saptanmamıştır. Ortalama lezyon alanları tedavi öncesi $3,22 \pm 2,62$ MPS disk alanı iken takip süresi sonunda $3,97 \pm 2,42$ MPS disk alanına yükselmiştir (111).

Axer-Siegel ve arkadaşlarının daha çok baskın klasik koroidal neovaskularizasyonlu olguların dahil edildiği 12 aylık takiplerin bulunduğu çalışmasında, FDT uygulanan gözlerin %27'sinde görme keskinliğinde artış, %13,5'inde değişiklik saptanmazken, %59,5'inde azalma tespit edilmiştir (112).

Çalışmamızda sadece FDT uygulanan 9 gözün 1'inde (%11,1) görme keskinliğinde artma, 7'sinde (%77,8) azalma saptanırken, 1'inde (%11,1) değişim olmadı. Lezyon alanı ise 4 gözde (%44,4) azalırken, 2 gözde (%22,2) değişiklik gözlenmedi. Çalışmamızda görme keskinliğindeki artış diğer çalışmalara göre düşük bulunması sadece FDT uygulanan hasta grubun küçük olması ve kliniğimize düşük görme keskinliği ile başvurmaları ile açıklanabilir.

Son yıllarda YBMD tedavisine giren anti-VEGF'lerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Pegaptanibin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı VISION (VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularisation) çalışmasında 6 haftada bir yapılan intravitreal enjeksiyonlarla 3 sıradan az görme keskinliği kaybı oranı %70 olarak

bulunmuştur (113). Nikolaus ve arkadaşlarının çalışmasında minimal klasik ve gizli KNV'li 50 göze pegaptanib uygulanmış, 6.ay sonunda 3 sıradan az görme kaybı oranı %90 olarak bulunmuştur (114).

Ranibizumabın etkinlik ve güvenirliliğinin araştırıldığı MARİNA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) çalışmasında 2 yıl boyunca ayda bir enjeksiyon tekrarlanmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda 3 sıradan daha az görme kaybı, 0.3 mg ranibizumab grubunda %94,5 ve 0.5 mg ranibizumab grubunda %94,6, 2.yıl sonunda ise sırayla %92 ve %90 olarak bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (115).

FDT ile 2 farklı doz intravitreal Ranibizumabın karşılaştırıldığı ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in ARMD) çalışmasında bir yıl sonunda 3 sıradan az görme kaybı oranları; FDT grubunda %64, 0.3 mg ranibizumab grubunda %94 ve 0.5 mg ranibizumab grubunda ise %96 olarak bulunmuştur ve ranibizumabın daha etkili olduğu saptanmıştır (116).

Richard ve arkadaşlarının çalışmasında 141 göze intravitreal bevacizumab uygulanmış ve 3.ay sonunda %38,3'ünde görme keskinliğinde artış saptanmıştır (117).

Mandeep ve arkadaşlarının çalışmasında 24 göze FDT ve bevacizumab kombine tedavisi uygulanmış ve 7.ay sonunda %67'sinde görme keskinliğinde artış saptanmıştır (118).

FOCUS (RhuFab V2 ocular treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) çalışmasında hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, birinci gruba FDT, ikinci gruba ise FDT ile kombine intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisi verilmiştir. Birinci yılda FDT grubunda 3 sıradan az görme kaybı oranı %68, FDT+IVR grubunda ise %90 olarak bulunmuştur. 2.yılda FDT grubunda %75 ve FDT+IVR grubunda ise %87,6 olduğu bulunmuştur (119).

Çalışmamızda sadece anti-VEGF tedavisi uygulanan 21 gözün 1'inde (%4,8) görme keskinliğinde artma, 12'sinde (%57,1) azalma saptanırken, 8'inde (%38,1) değişiklik saptanmamıştır.

FDT ve anti-VEGF kombine tedavisi uygulanan 26 gözün 9'unda (%34,6) görme keskinliğinde artma, 11'inde (%42,3) azalma saptanırken, 6'sında (%23,1) değişiklik saptanmamıştır.

Literatürdeki çalışmalarda tedavi başarı kriteri olarak görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp olması alınmış olup bizim çalışmamızda aynı kriterlere sahip gözler görme keskinliğinde azalma olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki tedavi başarı oranı diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda, FDT ile kombine anti-VEGF uygulamasının diğer tedavilere göre görme keskinliği ve lezyon alan stabilizasyonunda daha başarılı olduğu saptanmıştır.

Anti-VEGF ilaçlar ve FDT, YBMD tedavisinde giderek artan yaygınlıkta kullanılmaktadır. Tedavide hangi tedavi yönteminin daha etkili olduğunun ve FDT ile anti-VEGF kombine tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi için geniş, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Toplumda oldukça sık olarak rastlanılan ve 60 yaş üzerinde santral görme kaybına neden olarak bireylerde sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlara yol açan YBMD'nin progresyonunu etkileyen risk faktörlerini belirlemek ve tedavisini yapmak önem arz etmektedir.

YBMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlu hastalarda görme keskinliğinin ve lezyon alanının prognozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonucunda; görme keskinliğindeki artma ile koyu renk irise sahip olan gözler arasında pozitif, diabet varlığı ve sigara kullanımı ile arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca lezyon alanındaki değişim ile koyu renk irise sahip olan gözler arasında pozitif, diabet varlığı ile arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Cinsiyet, alkol kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vücut kitle indeksi ile görme keskinliği ve lezyon alan değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmaya alınan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum HDL, LDL, TG, Kolesterol ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sadece FDT uygulanan gözlerdeki görme keskinliğinde %11,1'inde artma, %77,8'inde azalma saptandı, %11,1'inde değişiklik saptanmadı. Lezyon alanında ise %33,3'ünde artma, %44,4'ünde azalma saptandı, %22,2'sinde değişiklik saptanmadı.

Sadece anti-VEGF uygulanan gözlerdeki görme keskinliğinde %4,8'inde artma, %57,1'inde azalma saptandı, %38,1'inde değişiklik saptanmadı. Lezyon alanında ise %52,4'ünde artma, %28,6'sında azalma saptandı, %19'unda değişiklik saptanmadı.

FDT ve anti-VEGF kombine tedavisi uygulanan gözlerdeki görme keskinliğinde %34,6'sında artma, %42,3'ünde azalma saptandı, %23,1'inde değişiklik saptanmadı.

Lezyon alanında ise %42,3'ünde artma, %34,6'sında azalma saptandı, %23,1'inde değişiklik saptanmadı.

18 aylık takip süresince tedavi uygulanan tüm gözlerin %46,4'ünde görme keskinliğinde, %55,3'ünde lezyon alanında stabilizasyon sağlanmıştır. Ayrıca FDT ile anti-VEGF kombine tedavisi diğer tedavilere göre daha etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, YBMD'li hastalarda sigara kullanımının bırakılmasının sağlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla prognozun daha iyi olabileceğini düşünmekteyiz. Yeni tedavi alternatiflerinin özellikle antianjiogenik tedavinin gelişmesi ile birlikte FDT ile kombinasyon tedavileri YBMD'de uygun ve etkili bir yöntem haline gelmiştir. Geniş, randomize, kontrollü vaka serileri olan çalışmalar kombine tedavinin etkinlik, güvenilirlik ve uzun dönem tedavisindeki yeri için gereklidir.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi ve kliniğimizde yaşa bağlı makula dejenerasyonunda uygulanan tedavilerin etkinliğinin araştırılması

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina birimine ilk kez başvuran ve eksudatif YBMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlu (KNV) 37 hastanın 56 gözü ve yaş uyumlu 30 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Olgular sistemik hastalıklar açısından sorgulandı ve detaylı oküler muayeneleri yapıldı. Olguların görme keskinlikleri snellen eşeli ile değerlendirilerek logMAR skalasında eşdeğerlerine dönüştürüldü. Her kontrolde olguların renkli fundus fotoğrafları kaydedildi. Olguların başlangıçtaki ve son kontrollerindeki lezyon alanları ve çalışma boyunca uygulanan tedavileri kaydedildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı $72 \pm 7,13$, takip süresi 18 ay idi. Çalışma grubu ve kontrol grubu serum HDL, LDL, TG, kolesterol değerleri ve vücut kitle indeks değerleri açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p > 0,05$) Olguların başlangıç görme keskinlikleri ortalama $0,86 \pm 0,45$ logMAR, 18. ayda ise ortalama $1,15 \pm 0,46$ logMAR idi. Görme keskinliğindeki artma ile koyu renk irise sahip olan gözler arasında pozitif, diabet varlığı ve sigara kullanımı ile arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. ($p < 0,05$) Olguların başlangıç lezyon alanı ortalamaları $27826,5 \pm 23605,5$ piksel, 18. ayda ise $34106,8 \pm 26215,2$ piksel arasında idi. Lezyon alanındaki değişim ile koyu renk irise sahip gözler arasında pozitif, diabet varlığı ile arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. ($p < 0,05$) Çalışma süresince 9 göze fotodinamik tedavi (FDT), 21 göze intravitreal anti-VEGF, 26 göze FDT ile birlikte anti-VEGF tedavisi uygulandı. FDT uygulanan grubun başlangıca göre son kontroldeki görme keskinliğinde %11,1'inde artma, %77,8'inde azalma ve %11,1'inde değişiklik olmadığı izlendi. İntravitreal anti-VEGF uygulanan grubun %4,8'inde artma, %57,1'inde azalma ve %38,1'inde ise değişiklik olmadığı izlendi. FDT ile birlikte anti-VEGF uygulanan grubun %34,6'sında artma, %42,3'ünde azalma, %23,1'inde ise değişiklik olmadığı izlendi. FDT uygulanan grubun başlangıca göre son kontroldeki lezyon alanında %33,3'ünde artma, %44,4'ünde azalma ve %22,2'sinde değişiklik olmadığı izlendi. İntravitreal anti-VEGF uygulanan grubun %52,4'ünde artma, %28,6'sında azalma ve %19'unda değişiklik olmadığı izlendi. FDT ile birlikte anti-VEGF uygulanan grubun %42,3'ünde artma, %34,6'sında azalma ve %23,1'inde değişiklik olmadığı izlendi.

Sonuç: Sigara kullanımı, diabetus mellitus ve açık renk iris, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda prognozu kötü etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Subfoveal koroidal neovasküler membranlı yaşa bağlı makula dejenerasyonlu olgularda orta-uzun dönemde görme keskinliğinin korunmasında fotodinamik tedavi ile birlikte intravitreal anti-VEGF uygulaması daha etkin bulunmuştur. ($p < 0,05$)

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, risk faktörleri, fotodinamik tedavi, anti-VEGF tedavi, koroidal neovaskülarizasyon

THE FACTORS AFFECTING PROGNOSIS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

ABSTRACT

Purpose: To determine the factors affecting prognosis of exudative age-related macular degeneration (ARMD) and to investigate the effectiveness of treatments applied for age-related macular degeneration in our clinic

Materials and Methods: Fifty-six eyes of 37 patients with subfoveal choroidal neovascularization developing due to age-related macular degeneration that were first time evaluated in Retina Unit, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Karadeniz Technical University and 30 age-matched controls were included in this study. All patients were questioned for accompanying systemic diseases and had undergone detailed ocular examination. Visual acuities were examined with Snellen charts and converted to logMAR units. Color fundus photographs were recorded at each control examination. Lesion areas at initial and last control examination and treatments that applied during the study were recorded.

Results: Mean age was 72 ± 7.13 years and follow-up time was 18 months. Study group and control group were compared in terms of serum HDL, LDL, TG, cholesterol values and body mass index, but we found no statistically significant difference ($p > 0.05$). Mean initial best corrected visual acuities of the cases was 0.86 ± 0.45 logMAR, and mean final was 1.15 ± 0.46 logMAR. There was a positive correlation between the increase in visual acuities and eyes with dark irises, and a negative correlation between the presence of diabetes and cigarette smoking ($p < 0.05$). Mean initial lesion areas of the cases were between 27826.5 ± 23605.5 pixels and mean final lesion areas were 34106.8 ± 26215.2 pixels. There was a positive correlation between changes in lesion areas and eyes with dark iris, and a negative correlation with the presence of diabetes ($p < 0.05$). Photodynamic therapy to 9 eyes, intravitreal anti-VEGF therapy to 21 eyes, PDT combined with anti-VEGF therapy to 26 eyes was applied during the study. An increase, decrease, and no changes in visual acuity was observed at last control examination with respect to baseline in, respectively, 11.1%, 77.8%, and 11.1% of the group which had PDT. An increase, decrease, and no changes in visual acuity was observed in, respectively, 4.8%, 57.1%, and 38.1% of the group which had intravitreal anti-VEGF. An increase, decrease, and no changes in visual acuity was observed in, respectively, 34.6%, 42.3%, and 23.1% of the group which had PDT combined with intravitreal anti-VEGF. An increase, decrease, and no changes in lesion areas was observed at last control examination with respect to baseline in, respectively, 33.3%, 44.4%, and 22.2% of the group which had PDT. An increase, decrease, and no changes in lesion areas was observed in, respectively, 52.4%, 28.6%, and 19% of the group which had intravitreal anti-VEGF. An increase, decrease, and no changes in lesion areas was observed in, respectively, 42.3%, 34.6%, and 23.1% of the group which had PDT combined with intravitreal anti-VEGF.

Conclusions: It was determined that cigarette smoking, diabetes mellitus and light colour iris were factors affecting prognosis of age related macular degeneration adversely. In cases with age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization, photodynamic therapy combined with intravitreal anti-VEGF therapy has been found to be more effective in prevention of visual acuity at intermediate- long terms. ($p < 0.05$)

Key words: Age related macular degeneration, risk factors, photodynamic therapy, anti-VEGF therapy, choroidal neovascularization

KAYNAKLAR

- 1) The Eye Diseases Prevalence Research Group: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:477-485.
- 2) Dreyer V, Edmund J, Gregersen E ve ark. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. Acta Ophthalmol 1989;67(8): 609-616
- 3) Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Albert DM, Jakobiec FA, Philadelphia 1994 Volume 2 pp:826-852.
- 4) Lamoureux EL, Hooper CY, Lim L. ve ark. Impact of cataract surgery on quality of life in patients with early age-related macular degeneration. Optom Vis Sci 2007;84(8):683-688.
- 5) Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D. ve ark. Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(4):1472-1475.
- 6) Mennel S, Barbazetto I ve ark. Ocular photodynamic therapy standard applications and new indications (part 2).Review of the literature and personal experience. Ophthalmol 2007;221(5):282-291.
- 7) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1220-1231.
- 8) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1232-1241.
- 9) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1993;111:1200-1209.
- 10) Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A. ve ark. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol Scand 2007;85(5):486-494.
- 11) Meyer CH, Lapolice DJ, Fekrat S. Functions changes after photodynamic therapy with verteporfin. Am J Ophtalmol 2005;139:214-215.

- 12) Koroid Neovaskülarizasyonları&Fotodinamik Tedavi. Murat Karaçorlu, Sera Arf Karaçorlu, Hakan Özdemir. İstanbul Retina Enstitüsü Şti. 2006 Bölüm 3.pp:13-16
- 13) Akar S. Retina Embriyogenezi .Temel Göz Hastalıkları. Aydın P, Akova Y.A.Ankara. Güneş Kitabevi Ltd. Şti.2001 pp:279-296
- 14) Kolb, H. The neural organization of the human retina. In Principles and Practices of Clinical Electrophysiology of Vision in Eds. Heckenlively, J.R. and Arden, G.B. Mosby Year Book Inc. , St. Louis, 1991 pp:25-52
- 15) Hyman L. Epidemiology of AMD. Age-Related Macular Degeneration: Principles and Practise.Hampton R, Nelsen P. Eds. New york. Raven Pres Ltd.1992 pp:1-35
- 16) Ambati J, Ambati B ve ark. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol 2003;48:257-293
- 17) Klein R, Klein B.E.K, Linton K.L.P. The Beaver Dam Eye Study: Prevalence of age-related maculopathy. Ophthalmol 1992;99:933-943
- 18) Vingerling J, Dielemans I, Hofman A ve ark. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. Ophthalmol 1995; 102:205-210
- 19) Klein R, Rowland M, Haris M. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ ethnic differences in age-related maculopathy. Ophthalmol 1995;102:371-381
- 20) Klein R, Peto T ve ark. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004; 137: 486-495
- 21) Hughes A, Orr N ve ark. Neovascular age related macular degeneration risk based on CFH, and smoking. Plos medicine 2007;4(12):e355;1993-2000
- 22) Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research 2001;20(2).227-253
- 23) Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascularization for age related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992;110:1701-1708
- 24) Klein R, Klein B, Jensen S ve ark. The Beaver Dam Eye Study. the relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. Ophthalmol 1994;101: 1969-1979
- 25) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no.19 Ophthalmol.2005 April; 112(4):533-539

- 26) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no.3. *Ophthalmol* 2000; 107: 2224-2232.
- 27) Moss SE, Klein R, Klein BE ve ark. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1998;105:789-794
- 28) Bell S, Klein R, Azen A ve ark. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and Age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:79-87
- 29) Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 514- 518.
- 30) Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. ve ark. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 246-250.
- 31) Klein BE, Klein R, Lee KE. ve ark. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmol Epidemiol* 2001; 8: 251-262
- 32) Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J ve ark. Cholesterol and age related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004; 137:750-752
- 33) Seddon J, Rosner B, Sperduto R ve ark. Dietary lipid and risk of advanced age related macular degeneration . *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199
- 34) The Beaver Dam Eye Study. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1993; 100: 406-414
- 35) Weiter JJ, Delori FC, Wing GI, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:185-187
- 36) Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:506-513
- 37) Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 419-423
- 38) Van der Schaft TL, Mooy CM ve ark. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1994;78:441-445
- 39) Wilson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:615-624

- 40) Claver CC, Wolfs RC, Assink JJ ve ark. Genetic risk of age-related maculopathy: population based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116:1646-1651
- 41) Claver CC, Kliffen M, van Duijn CM ve ark. Genetic association of apolipoprotein E with age related macular degeneration. Am J hum Genet 1998; 63:200-206
- 42) Klein ML, Schultz DW, Edwards A ve ark. Age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1998;116:1082-1088
- 43) Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. Retina Volume 2. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1051-1063
- 44) Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. Drugs Aging 2002; 19(2): 101-133
- 45) Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1973; 12:248-261.
- 46) Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging on Foveal Choroidal Circulation. Arch Ophthalmol 1998;116:150-154.
- 47) Young RW: Pathophysiology of age related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1987;31;291-306.
- 48) Campochiaro P: Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. Int. Rev Cytol 1993;146:75-82.
- 49) Korte GE, Perlman JI, Pollack A: Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium Int Rev V Cytol 1994;152:223-263.
- 50) Marshall J: The aging retina: physiology or pathology. Eye 1987;1:282-295.
- 51) Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:195-200.
- 52) Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI. Age related macular changes in humans over 90 year old. Am J Ophtalmol 1990;90:265-278.
- 53) Young RW. Visual cells and the concept of renewal. Invest Ophthalmol Vis Sci 1976;15:42-75
- 54) Foulds W. Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. Trans Ophthalmol Soc UK 1980;100:72-77

- 55) Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986;70:808-815
- 56) Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:601-607
- 57) Bressler SB Maguire MG Bressler NM Fine SL. The macular photocoagulation study group the relationship of drusen and abnormalities of RPE to the prognosis of ARMD. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
- 58) Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Dec 13;57(14):1994-2009. Epub 2005 Nov 23
- 59) Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496-503.
- 60) Frank RN. Growth factors in age related macular degeneration: pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 341-353
- 61) Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol* 1985;92:615-627
- 62) Klein R, Davis M, Magli Y ve ark. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol* 1991; 98: 1128-1134
- 63) Sarks S, Sarks J. Age-Related Maculopathy: Nonneovascular Age Related Macular Degeneration and the Evolution of Geographic Atrophy. *Retina Volume 2.* Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1064- 1099
- 64) The Age-Related Eye Disease Study Research Grup. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The age-related eye disease study report no.6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-681
- 65) Mitra R, Singerman L. Recent advances in the management of age related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 218-224
- 66) Bressler Nm, Bressler Sb. The grading and prevalance of macular degeneration in Chesapeake Bay Waterman. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-852
- 67) Bressler N, Bressler S, Fine S. Neovascular (Exudative) age-related macular degeneration. *.Retina Volume 2* Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001: 1100- 1135
- 68) Fine AM, Elman MJ, Ebert JE., ve ark. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 513-514.

- 69) Elman MJ, Fine SL, Murphy RP. ve ark. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachments in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1986; 93: 224-230.
- 70) Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no.13. *Ophthalmol* 2004; 111: 1993-2006.
- 71) Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no. 11. *Ophthalmol* 2004; 111: 1967-1980.
- 72) Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Histopathological and ultrastructural features of surgically-excised subfoveal choroidal neovascularisation and associated tissue. SST report no.6. *Arch Ophthalmol* 2005; 122(12): 1856-1867.
- 73) Starita C, Hussain A., Patmore A., ve ark. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 762-767.
- 74) Singerman CL, Brucker A, Jampol L, Lim J, Rosenfeld P, et al. Neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2005; 25: 1-22
- 75) Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related maculopathy AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1427-1436.
- 76) Flood V, Smith W, Wang J.J. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy. *Ophthalmol* 2002; 109:2272-2278.
- 77) Shao A. The role of lutein in human health. *JANA* 2001;4(2):9-11
- 78) Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 741-747.
- 79) The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1999;106:2239-2247.
- 80) Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: principles and techniques. *Semin Ophthalmol*. 2001 Jun;16(2):55-59
- 81) De Juan JR. E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991;111:1-7.
- 82) Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular translocation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-146.

- 83) Fraunfelder FW. Pegaptanib for wet macular degeneration. *Drugs Today* . 2005 Nov;41(11):703-709.
- 84) Sönmez K, Atmaca LS. Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *T Klin Oftalmoloji* 2006;2:38-47.
- 85) Moshfeghi AA, Puliafito CA. OCT findings after IVB (avastin) for ARMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;26:960-963.
- 86) Costa RA, Jorge R, Calucci D ve ark. Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569-4578.
- 87) Rosenfield PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M ve ark. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmol* 2005;112:1048-1053
- 88) Eskens F. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004; 90:1-7.
- 89) Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life- threatening hemangiomas of infancy. *New Eng J Med* 1992;326:1456-1463.
- 90) Ishibashi T, Miki K, Sorgente T, Patterson R, Ryan SJ Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovaskularization in subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 708-711.
- 91) D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H ve ark. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmol* 2003;110: 2372-2383.
- 92) Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ ve ark. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):3-13
- 93) Nocolo M, Ghihlone D, Kai S, Nasciuti F ve ark. Occult with no classic secondary to age related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* 2006;26:58-64
- 94) Gillies MC, Simpson JM, Luo W ve ark. Randomized clinic trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: One year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673

- 95) Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with vertoporphin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmol* 2003;110:1517-25.
- 96) Rechtman E, Danis R.P, Pratt L.M, Haris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:344-347
- 97) Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia 2004 pp:75-78
- 98) Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporphin: two-year results of 2 randomized clinical trials- TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- 99) 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.
- 100) Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmol*. 1996;103:871-877
- 101) J C Khan, D A Thurlby, H Shahid ve ark.;for the genetic factors in AMD study: Smoking and age related maculer degeneration:the number of pack years of cigarette smoking is a major determinat of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2006;90:75-80
- 102) H A Moeini, H Masoudpour, H Ghanbari: A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration *Br J Ophthalmol* 2005;89:964-966
- 103) M Miyazaki, H Nakamura, M Kubo ve ark. Risk factors for age-related maculopathy in a japanese population: The Hisayama study *Br J Ophthalmol* 2003;87:469-472
- 104) Bell S, Klein R, Azen A ve ark. Cardiovasculer risk factors and age-related macular degeneration:The Los Angeles Latino Eye Study *Am J Ophthalmol*.2008 february;145(2):308-316
- 105) Knudtson M, Klein R ve ark. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration *Am J Ophthalmol*.2007 June; 143(6):1026-1029
- 106) Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ: Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age related maculopathy: the Blue Mountains Eye study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-587

- 107) J C Khan, D A Thurlby, H Shahid ve ark. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight Br J Ophthalmol 2006;90:29-32
- 108) Vinding T. Pigmentation of the eye and hair in relation to age related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. Acta Ophthalmol 1990;68:53-58
- 109) Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S ve ark. Iris pigmentation and extend of disease in patients with neovascular age related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:2734-2740
- 110) Holz Fg, Piguet B, Minassian DC ve ark. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1994;117:19-23
- 111) Altan T, Kapran Z, Yalçın O ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda subfoveal koroidal neovaskülarizasyonun verteporfin ile fotodinamik tedavisinin orta ve uzun dönem sonuçları. Retina-Vitreus. 2006;14:169-174.
- 112) Axer-Siegel R, Ehrlich R, Yassur Y ve ark. Photodynamic Therapy for age-related macular degeneration in a clinical setting: Visual results and angiographic patterns. Am J Ophthalmol. 2004;137:258-264.
- 113) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET ve ark. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-2816.
- 114) Nikolaus F, Huebner M, Chris P L, Mathias Maier: Pegaptanib sodium treatment in neovascular age related macular degeneration: clinical experience in Germany Clinical Ophthalmology 2008;2(2) 253-259
- 115) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS ve ark, for the MARINA study group; Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration N Engl J Med 2006;355:1419-1431.
- 116) David M. Brown, Peter K. Kaiser, Mark Michels ve ark, for the Anchor study group; Ranibizumab versus verteporfin for age related macular degeneration 2006;355:1432-1444
- 117) Richard FS, Ketan L, Howard FF, James MK JR ve ark. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. Retina 2006;26:383-390.
- 118) Mandeep SD, Gaurav KS, Kevin JB ve ark. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age related macular degeneration. Retina 2006;26:988-993.
- 119) Andrew NA, Lisa T, Carol YC, Angele S. Focus study grup. Ranibizumab combined with verteporfin therapy in neovascular age related macular degeneration (FOCUS) :Year 2 results. Am J Ophthalmol 2008;145(5):862-874

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mehmet Gözaçan
Doğum Tarihi ve Yeri: 15.02.1979-Trabzon
İlk ve Orta Öğretim: İskenderpaşa İlköğretim Okulu
Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi
Yüksek Öğrenim: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 1997-2004
Görev Yerleri-Görevi: Girmiş olduğu Eylül 2004 TUS sınavında Araştırma Görevlisi
Doktor olarak K.T.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D.'a atanmaya hak kazanmıştır.
09.12.2004 tarihinden itibaren aynı birimde çalışmalarını sürdürmektedir.
Medeni Durumu: Evli
Bildiği Yabancı Diller: İngilizce