

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**KURU TİP(NONNEOVASKÜLER) YAŞA BAĞLI
MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA
OTOFLORESANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE
LEZYON KARAKTERİŐİĐİNİN VE
PROGRESYONUNUN İZLENMESİ**

Kenan OLCAY
J.Tbp.Kd.ÜtĐm.

GÖZ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2013

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**KURU TİP(NONNEOVASKÜLER) YAŞA BAĞLI
MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA
OTOFLORESANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE
LEZYON KARAKTERİSTİĞİNİN VE
PROGRESYONUNUN İZLENMESİ**

Kenan OLCAY
J.Tbp.Kd.ÜtĐm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa EĞitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Göz Hastalıkları Uzmanlık Dalı
İçin ÖngördüĐü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI
Murat SÖNMEZ
Doç.Hv.Tbp.Alb.

İSTANBUL
2013

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

"Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu hastalarında otofloresans görüntüleme yöntemleri ile lezyon karakteristiğinin ve progresyonunun izlenmesi " konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Servisi Şefliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç..Hv.Tbp.Alb. Murat SÖNMEZ (.....)

Üye : Prof.Hv.Tbp.Alb. Melih Hamdi ÜNAL (.....)

Üye : Prof.Tbp.Alb.Hakan DURUKAN (.....)

Üye : Doç..Hv.Tbp.Alb. Murat SÖNMEZ (.....)

ONAY:

J.Tbp.Kd.Ütğm. Kenan OLCAY' ın 19.06.2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu' nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof.Hv.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

"Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu hastalarında otofloresans görüntüleme yöntemleri ile lezyon karakteristiğinin ve progresyonunun izlenmesi" konulu tez çalışması GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Mayıs 2010' da verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocam, hastane baştabibimiz Prof.Tbp.Tuğg. Dilaver ERŞANLI' ya şükran ve saygılarımı sunuyorum. Üstün bilgi ve deneyimlerini öğrencilerinden hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam, klinik şefimiz Prof.Hv.Tbp.Alb. Melih Hamdi ÜNAL'a şükran borcum bitmeyecektir. Bilgi ve becerimin artması ve yetişmemde büyük katkıları ve emeği olan değerli hocalarım servisimizin sayın öğretim üyeleri ve tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Doç.Hv.Tbp.Alb. Murat SÖNMEZ'e ve Doç.Hv.Tbp.Yb. Ali AYATA'ya teşekkürlerimi arz ederim. Uzmanlık eğitimim esnasındaki katkılarından dolayı kliniğimizde görev yapmış öğretim üyeleri ve uzman tabipler; Doç.Tbp.Alb. Ali AYDIN'a, Doç.Tbp.Alb. Ümit AYKAN'a, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb.Yıldırım YILDIRIM'a, Uzm.Hv.Tbp.Bnb.Kadir ÇOLAKOĞLU' na, Uzm.Tbp.Kd.Yzb.İlhami SALCAN'a ve Uzm. Tbp.Yzb. Mehmet SABAHYILDIZI'na minnet ve saygılarımı sunuyorum. Ayrıca oftalmolojinin zor ama zevkli yolculuğunda beraber yürüdüğümüz değerli ağabeylerim ve arkadaşlarım Dr.Burhan YILMAZ'a, Dr. Taner KAR'a, Dr.Akın ÇAKIR'a Dr. Yakup AKSOY'a, , Dr. Eyüp DÜZGÜN'e, Dr.Abdullah KAYA'ya, Dr.Sercan Koray SAĞDIÇ'a, Dr.Tuncay TOPAL'a ve GATA Haydarpaşa Eğitim hastanesi Göz Hastalıkları Servisi görevlisi hemşire, yardımcı sağlık personeline ve en çok da bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Kenan OLCAY
J.Tbp.Kd.Ütgm.

ÖZET

"Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu hastalarında otofloresans görüntüleme yöntemleri ile lezyon karakteristiğinin ve progresyonunun izlenmesi"

Çalışmamızda; kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarımızda görme keskinliği ve makula lezyonlarının takibinde; lezyon karakteristiklerini ortaya koyma, lezyon progresyon hızı ve lezyonların belirlenmesinde konvansiyonel otofloresans (FAF) görüntüleme ile kızılötesi otofloresans (K-AF) görüntülemenin duyarlılığının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya katılanlar 2008-2013 yılları arasında "Orta ve ileri evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu" tanısı ile retina birimimizde en az altı ay süre ile takipli hastalardı. Takipleri esnasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), fundus otofloresans (FAF) görüntüleme, kızılötesi otofloresans (K-AF) görüntüleme yapılan ve ölçüme uygun olan 33 hastanın 46 gözü (N=46) çalışmaya dahil edildi. Görme keskinlikleri, FAF ve K-AF ile elde edilen fundus görüntüleri üzerinde yapılan ölçümlerle elde edilen lezyon alan ölçümleri ve lezyonların görünüm karakteristikleri not edilerek kendi içlerinde ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

Çalışma gurubumuzda arka kutup lezyonları ilerleme hızı FAF lezyon alanı ölçümlerinde ortalama $0,85 \pm 0,93 \text{ mm}^2/\text{yıl}$, K-AF lezyon alanı ölçümlerinde ortalama $0,93 \pm 1,01 \text{ mm}^2/\text{yıl}$ idi. FAF ölçümlerinin yıllık büyüme hızı ile K-AF ölçümlerinin yıllık büyüme hızı arasında pozitif yönde %88,3 düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0,883$; $p<0,01$). Bununla birlikte görme keskinliğindeki kayıp oranı logMAR'a göre $0,08 \pm 0,016$ idi. K-AF'daki ilerleme hızı ile görme keskinliğindeki azalma arasında FAF'daki ilerleme hızına göre istatistiksel olarak daha anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,362$; $p<0,05$), ($r=0,311$; $p<0,05$).

FAF da ve K-AF da ölçülen başlangıç lezyon boyutunun büyük olması lezyonun yıllık yüksek ilerleme hızı ile ilişkili bulundu.

FAF görüntüleme gibi K-AF görüntüleme de YBMD hastalarının takibinde oldukça önemli ve etkili bir yere sahiptir.

Anahtar kelimeler : Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Fundus otofloresans, Kızılötesi otofloresans.

Yazar : Dr. Kenan OLCAY

Danışman : Doç.Dr.Murat SÖNMEZ

ABSTRACT

“Analysing the characteristics and the progression of macular lesions with autofluorescence imaging modes in dry age-related macular degeneration”

In this study we aimed to compare the sensitivity of conventional fundus autofluorescence (FAF) and near-infrared autofluorescence (NIA) about efficient patient following, determining the progression rates and exhibiting the appearance characteristics of macular lesions in dry age-related macular degeneration (AMD).

The study was designed retrospectively among the patients who diagnosed with intermediate and advanced stage dry Age-related macular degeneration and followed up at our retinal department at least 6 months between the years 2008 and 2013. During follow-up, best corrected visual acuity (BCVA), fundus autofluorescence (FAF), near-infrared autofluorescence (NIA) images were obtained-recorded in 46 eyes of 33 patients. Visual acuity, lesion area measurements made on the images obtained by FAF and NIA images and appearance characteristics of the lesions was noted and compared with each other.

In our study group, lesion progression rate was $0,85 \pm 0,93 \text{ mm}^2/\text{y}$ with FAF measurements and $0,93 \pm 1,01 \text{ mm}^2/\text{y}$ with NIA. NIA progression rate had a statistically significant correlation with FAF progression rate ($r=0,883$; $p<0,01$). However, logMAR visual acuity impairment was $0,08 \pm 0,016/\text{y}$. NIA progression rate correlated with visual acuity impairment statistically more significant than FAF progression rate ($r=0,362$; $p<0,05$), ($r=0,311$; $p<0,05$).

Larger lesions have higher progression rates than smaller ones.

NIA imaging is as important and effective as FAF imaging for follow-up of AMD patients.

Key words : Age related macular degeneration, Fundus autofluorescence, Near-infrared autofluorescence

Author : Kenan OLCAY M.D.

Consultant : Murat SÖNMEZ M.D. Associate Professor.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiv
GRAFİK DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. RETİNA ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	2
2.1.1. Bruch Membranı	4
2.1.2. Retina Pigment Epiteli	4
2.1.3.Nöro-sensöryel Retina	5
2.1.3.a. Nöronal Elemanlar	5
a.1. Fotoreseptör Hücreler	5
a.2. Dış Limitan Membran	5
a.3. Dış Nükleer Tabaka	6
a.4. Dış Pleksiform Tabaka	6
a.5. İç Nükleer Tabaka	6
a.6. İç Pleksiform Tabaka	7
a.7. Gangliyon Hücre Tabakası	7
a.8. Sinir Lifi Tabakası	7
a.9. İç limitan membran	7
2.1.3.b. Glial Elemanlar	8
2.2. MAKULA ANATOMİSİ	8
2.2.1. Makula Lutea	8
2.2.2. Fovea (Fovea santralis)	9
2.2.3. Foveola	10

2.2.4. Parafovea	10
2.2.5. Perifovea	10
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DENERASYONU	10
2.3.1. Tanım	10
2.3.2. Epidemiyoloji	11
2.3.3. Risk Faktörleri	12
2.3.4. Patofizyolojisi	14
2.3.5. Klinik	15
2.3.5.1. Makula Yaşlanma Bulguları	15
2.3.5.2. Non-Eksudatif YBMD’ de Klinik	16
2.3.6. Ayırıcı Tanı	20
2.3.7. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.3.7.1. Fundus Floresein Anjiografi	20
2.3.7.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografi	21
2.3.7.3. Optik Koherans Tomografi	22
2.3.7.4. Fundus Otofloresans Görüntüleme	23
2.3.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7.KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

CFH	: Kompleman faktör H
BCVA	: Best Corrected Visual Acuity
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FA	: Flöresein Anjiografi
FAF	: Fundus Autofluorescence (Mavi ışık otofloresans)
FF	: Fundus Fotoğrafı
GK	: Görme Keskinliği
HEE	: Heidelberg Eye Explorer
HRA	: Heidelberg Retinal Angiography
ICGA	:İndocyanine Green Angiography
İSYA	: Indosiyanin Yeşili Anjiografisi
CA	: Coğrafik Atrofi
K-AF/NIA	: Kızılötesi Otofloresans/ Near-Infrared Autofluorescence
K-AR/NIR	: Kızılötesi Reflektans/Near-Infrared Reflectance
KK	: Korelasyon Katsayısı
KNV	: Koroidal Neovaskülerizasyon
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
KTLO	:Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskop
logMAR	: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution of Recognition
OKT	: Optik Koherens Tomografisi
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı

RPE : Retina Pigment Epiteli

YBMD/AMD : Yaşı Bağılı Makula Dejenerasyonu/Age-Related Macular
Degeneration

mm : Milimetre

μm : Mikrometre

mm^2 : Milimetrekare

nm : Nanometre

$<$: küçüktür $\leq$: küçük ya da eşittir.

$>$: büyüktür $\geq$: büyük ya da eşittir.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Retina, RPE ve Koryopakillarisin histolojik olarak yerleşimi	3
Şekil 2.2 Spektral optik koherens tomografi görüntüsünde retinanın histolojik tabakaları	3
Şekil 2.3 : Makula anatomisi	9
Şekil 2.4 : Sert druzen FF görünümü	17
Şekil 2.5 : Psödosoft druzen FF görünümü	17
Şekil 2.6 : Yumuşak druzen FF görünümü	18
Şekil 2.7 : Drusenoid PED FF görünümü	18
Şekil 2.8 : Non-coğrafik atrofi FF görünümü	19
Şekil 2.9 : Coğrafik atrofi FF görünümü	19
Şekil 2.10 : Yaygın druzen FA görüntüsü	21
Şekil 2.11 : Coğrafik atrofi FA görüntüsü	21
Şekil 2.12 : Druzen OKT kesiti	22
Şekil 2.13 : Coğrafik atrofi OKT kesiti	22
Şekil 2.14 : Drusenoid PED OKT kesiti	22
Şekil 2.15 : Diskiform skar OKT kesiti	22
Şekil 2.16 : Makula normal FAF görünümü	25
Şekil 2.17 : Floresans kaybı olan Coğrafik atrofi alanı FAF görünümü	25
Şekil 2.18. : Makula normal K-AF Görünümü	27
Şekil 2.19 : Coğrafik atrofi K-AF görüntüsü	27
Şekil 2.20. : Sert ve yumuşak druzen FAF ve K-AF görüntüleri	29
Şekil 2.21. : Drusenoid PED ve Coğrafik atrofi FAF ve K-AF görüntüleri	29
Şekil 2.22. : Atrofi ve Coğrafik atrofi FAF ve K-AF örnekleri	31
Şekil 2.23. : Druzen ve Coğrafik atrofi FAF Ve K-AF örnekleri	32
Şekil 2.24. : 39 aylık takipte FAF ve K-AF görüntüleri alınan bir olgu	33
Şekil 2.25. : Amsler grid kartı	35
Şekil 3.1. : HRA2 Anjiyografi cihazı	40

Şekil 3.2. : Hastalarımızın takiplerinde alınmış FAF ve K-AF görüntülerinde lezyonların işaretlenmesi	41
Şekil 3.3. : Olguların aynı ana ait FAF ve K-AF görünümünün karşılaştırılması	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 3.1. : Çalışma gözlerinin karakteristikleri	43
Tablo 4.1. : Tanımlayıcı özellikler dağılımı	45
Tablo 4.2. : FAF lezyon alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 4.3. : K-AF lezyon alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi	46
Tablo 4.4. : FAF ve K-AF lezyon alanı ölçümlerinin ortalama yıllık ilerleme miktarlarındaki değişimlerinin ilişkisi	47
Tablo 4.5. : Görme keskinliği değişimlerinin LogMAR değerlendirilmesi	48
Tablo 4.6. : Snellen eşeline göre gözlerin en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişiminin değerlendirmeleri	49
Tablo 4.7. : GK değişimleri (Snellen ve LogMAR) ile FAF ve K-AF lezyon alanı ölçümlerinin ortalama yıllık ilerleme değişimlerinin ilişkisi	50
Tablo 4.8. : Başlangıç GK ile lezyon ilerleme hızının değerlendirilmesi	52
Tablo 4.9. : Başlangıç lezyon büyüklüğü ($\geq 2,6 \text{ mm}^2$) göre lezyon ilerleme hızlarının değerlendirilmesi	53
Tablo 4.10. : Cinsiyetlere göre ölçümlerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 4.11. : Bilateral olgularda sağ ve sol taraf arasındaki lezyon ilerleme hızlarının değerlendirilmesi	55
Tablo 4.12. : Rölatif fundus otofloresans ve kızılötesi otofloresans yoğunluk karşılaştırması	56

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
Grafik 4.1 : FAF 1.ölçüm ve 2.ölçüm dağılımı	46
Grafik 4.2 : K-AF 1.ölçüm ve 2.ölçüm dağılımı	47
Grafik 4.3 : FAF ve K-AF lezyon alanı yıllık büyüme hızları ilişkisi	48
Grafik 4.4 : LogMAR Görme keskinliği 1.ölçüm ve 2.ölçüm dağılımı	49
Grafik 4.5 : Snellen Görme keskinliği 1.ölçüm ve 2.ölçüm dağılımı	50
Grafik 4.6 : Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarı ile FAF ve K-AF lezyon büyüme ilişkisi	51
Grafik 4.7 : LogMAR görme keskinliği yıllık artış miktarı ile FAF ve K-AF lezyon alanı büyüme hızları ilişkisi	52

1.GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) genetik ve çevresel faktörlerin hastalık etyolojisinde etkin olduğu kompleks bir hastalık olup tüm gelişmiş ülkelerde legal körlüğün en yaygın sebebi haline gelmiştir (1,2,3). YBMD, ilk kez 1885 ' de Haab tarafından senil makula dejeneresansı olarak tanımlanmıştır (4). Yapılan çeşitli epidemiyoloji çalışmalarında hastalık prevalansı %1,2 - %1,7 arasında bildirilmiştir (3,5,6).

Hastalığın neovasküler (yaş,eksüdatif) ve nonneovasküler(kuru,atrofik) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Yaş tip daha az sıklıkta görülmekle birlikte kuru tipe göre daha fazla görme kaybına neden olmaktadır (6).

Druzen denilen oluşumlar normal yaşlanma sürecinde Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile retina pigment epiteli (RPE) bazal membranı arasındaki birikimlerdir (7) ve YBMD' de görüntülenen tipik patofizyolojik lezyonu tanımlar. Hastalığın tanısında ve takibinde fundus fotoğrafı (FF), floresein anjiyografi, indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) ve optik koherens tomoğrafi (OKT) gibi birçok yöntem tanımlanmışken fundus otofloresans görüntüleme yöntemlerinin tanı ve takipte öne çıktığı ve hastalık tedavi modalitelerine yön vermekte önem arz ettiği son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8,9,10).

YBMD' nin her iki tipinde de etkin bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte gelişen yeni tedavi modalitelerine yön vermek ve özellikle kuru tip YBMD progresyonunu takip etmek açısından farklı otofloresans görüntüleme yöntemlerinin kullanılarak bazı prognostik özelliklerin ve kriterlerin ortaya konması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda YBMD tanısı almış olan hastalardan en az 6 ay süre ile takiplerinde mavi ışık otofloresans (FAF) ve kızılötesi otofloresans (K-AF) görüntüleri alınmış olanların makula lezyonlarının progresyonunun izlenmesi, lezyon hakkında bize sağladığı bilgiler açısından her iki görüntünün birbirlerine olan üstünlükleri, lezyon büyüme hızı ve görme keskinliğindeki kayıp ile lezyon büyüme hızı arasında korelasyon olup olmadığının saptanması böylece YBMD hastalarında K-AF' nin kullanımının öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

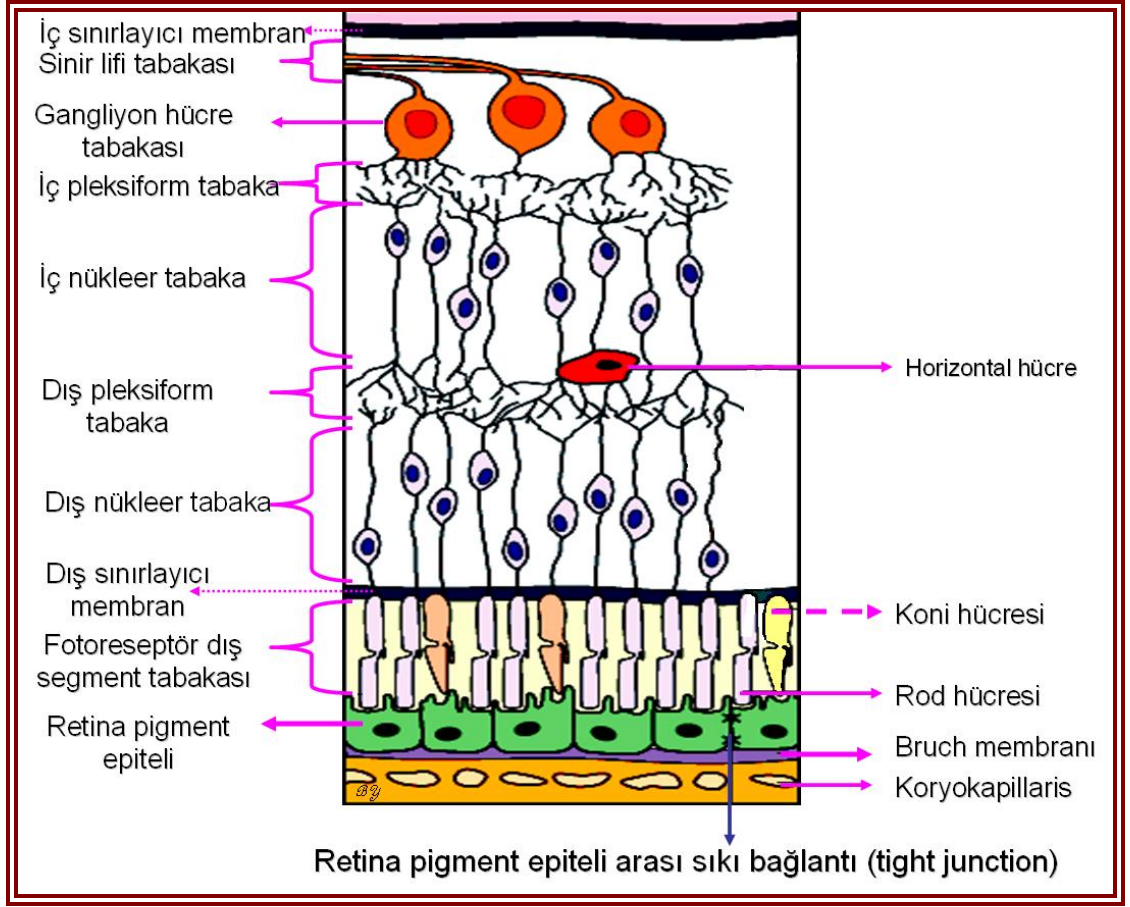
Retina gözün arka kısmında yayılmış arkada optik disk kenarından önde ora serrataya kadara uzanan ince membranöz bir yapıdır. Santral ve periferik iki zona ayrılabilir ve bu fotosensitif tabaka görsel bazı çeşitli fonksiyonlara imkan tanır :

- ...Detay ayırımı
- ...Renk algılama
- ...Periferik görme
- ...Loş ışıpta görme

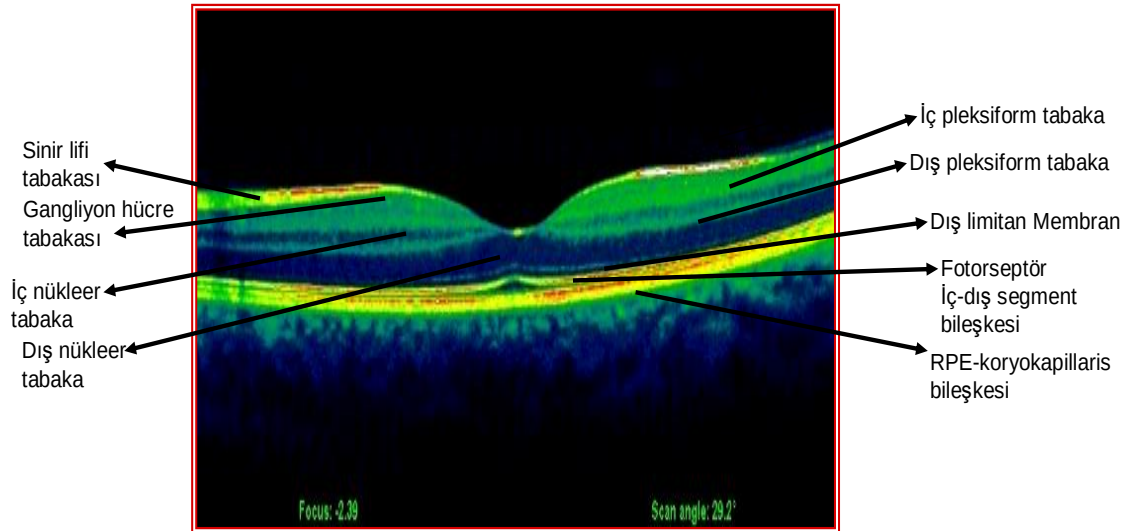
Makula dışındaki retina genel olarak birkaç bölüme ayrılabilir. Ekvatora denk gelen kısım ekvatoryal retina , buranın önünde kalan kısım anterior veya periferik retina ve retina ile pars plana arasında kalan kısım ora serrata olarak adlandırılır. Nazal periferik fundusta daha belirgin olan pars plana içine uzanan periyodik retinal uzantılara dentat uzantılar denilir. Pars plananın retinaya olan uzantılarına ise ora bay ismi verilir.

Retina katmanları histolojik örneklerde kolaylıkla görülebilir. İçten dışa doğru bu katmanlar 10 tabaka halinde sıralanır (Şekil 2.1- 2.2):

1. İç limitan membran (ILM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Gangliyon hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Rod ve kon iç dış segmentleri
10. Retina pigment epiteli tabakası



Şekil 2.1. Retina, RPE ve Koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi. Dr.Burhan YILMAZ' ın izniyle.



Şekil 2.2. Spektral Optik Koherans Tomografi ile çekilmiş retina görüntüsünde histolojik tabakalar rahatlıkla izlenmekte. Dr.Akın ÇAKIR' ın izniyle.

2.1.1.Bruch Membranı (Bazal lamina)

RPE ile koryopakillaris arasında bulunur ve histolojik olarak PAS-pozitif boyanma gösterir. Optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır. Ultrastüktürel olarak 5 tabakası vardır.

- RPE bazal laminası
- İç kollajenöz tabaka
- Kalın elastik fibriler band
- Dış kollajenöz tabaka
- Koryopakillaris bazal laminası

2.1.2.Retina Pigment Epiteli (RPE)

Tek katlı hekzagonal hücrelerden oluşan, optik disk kenarından silyer cismin pigment hücreleriyle devamlılık gösterdiği yer olan ora serrataya kadar uzanan retinanın en dış tabakasıdır. Fonksiyonel olarak;

- ✓ Vitamin A metabolizması
- ✓ Dış kan retina bariyerinin sürekliliği
- ✓ Fotoresöptör dış segmentlerinin fagositozu
- ✓ Işık absorpsiyonu
- ✓ Isı değişimi
- ✓ Bazal lamina formasyonu
- ✓ Fotoresöptör dış segmentlerini saran mukopolisakkarid matriks üretimi
- ✓ RPE içine ve dışına aktif transport ile molekül taşınması gibi görevleri üstlenmiştir.

RPE hücrelerinin bazal kısmı bazal laminaya kuvvetli yapışma sağlayacak şekilde kıvrımlı bir yapı gösterir. Apikal kısmı ise çok sayıda villöz çıkıntılardan oluşur ve bu çıkıntılar mukopolisakkarid yapıdaki interfotoresöptör matriks ile sarılmış bir şekilde fotoresöptör iç-dış segmentleri ile çok sıkı bir ilişki gösterirler (11). Interfotoresöptör matriks kondroitin-6 sülfat, sialik asit ve hyaluronik asid içeriğinden oluşmuştur.

Yan yana dizilen RPE hücreleri zonula okludens ve zonula adherens yapılarıyla sıkı sıkıya birbirlerine bağlıdırlar ve dış kan-retina bariyerini oluştururlar. RPE hücre çapları 10-60 mikron arasında değişiklik gösterirler.

Periferik retinada bulunan RPE hücrelerine göre foveal pigment hücreleri daha uzun ve ince bir yapı gösterirler. Fetus ve infantta ortalama 4-6 milyon RPE hücresi bulunur ve sayıları mitotik aktivite göstermedikleri için yetişkinlerde de çok değişiklik göstermez.

RPE hücre sitoplazması çok sayıda yuvarlak ve ovoid pigment granülleri içerir(melanozom). RPE sitoplazması ayrıca fotoreseptör hücre dış segmentlerinin fagositik kalıntısı olan lipofusin granülleri, dış segment disklerinin membran kaplı paketlerinden oluşan fagozom granüllerini ve çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi aparatını ihtiva eder. Yaşam boyu sindirilen rezidüel cisimler, lipofusin pigmenti, fagozomlar ve diğer materyaller bazal lamina altına atılır ve burada druzen formasyonu olarak birikirler.

2.1.3.Nörosensöryel Retina

Nöronal, glial ve vasküler elemanlardan oluşan bir komplekstir.

2.1.3.a.Nöronal Elemanlar

a.1.Fotoreseptör Hücreler

Fotoreseptör tabaka oldukça özelleşmiş nöroepitelyal hücreler olan kon ve rodlardan oluşmuştur. Her bir fotoreseptör iç ve dış segmentler, arada segmentleri bağlayan silyum, dış lif, hücre gövdesi ve iç lif(sinaptik cisim; rod sferülü ve kon pedikülü) yapılarından oluşurlar (11). Dış segmentler mukopolisakkarid matriks ile sarılmıştır. RPE hücreleri ile arasında herhangi bir anatomik bağ bulunmaz. RPE ile sıkı bir ilişkide bulunma mekanizması çok anlaşılamamakla birlikte aktif transport mekanizması sayesinde olduğu düşünülmektedir. İç segment elipsoid ve myoid yapılarından oluşur. Elipsoid bol miktarda mitokondri içerirken myoid ise metabolik işlemler için glikojen içerir. İnsanlarda rod hücre sayısı 110-130 milyon arasında iken kon sayısı 6.3-6.8 milyondur.

a.2.Dış Limitan Membran (ELM)

Gerçek bir membran yapısında olmayıp fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve Müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula

adherensler tarafından oluşturulur. Periferik retinada RPE ile birleşerek sonlanır. Çok sayıda fenestrasyon gösterir.

a.3.Dış Nükleer Tabaka

Rod ve kon hücrelerinin gövde ve nükleuslarından oluşur. Genel olarak 5 katlı bir tabaka iken parafoveal alanda konların yoğunluk göstermesi nedeniyle 10 katlı bir özellik gösterir.

a.4.Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreleri arasındaki dentritik bağlantıları tarafından oluşturulmuştur. Makula bölgesinde bu tabaka daha kalındır ve daha çok fibril içerir. Çünkü; rod ve kon hücrelerinin aksonları foveayı oluşturmak üzere perifere doğru deviyebilmiştir. Daha oblik ve uzun seyir gösteren bu dış pleksiform tabaka kısmına *Henle tabakası* adı verilir.

a.5.İç Nükleer Tabaka

Bu tabaka bipolar, müller, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Horizontal hücreler fotoreseptör-bipolar hücre arası sinaptik elektriksel aktiviteleri düzenlemekle sorumludurlar. Bipolar hücreler görme yollarının ikinci sıra nöronları olup oldukça büyük bir nükleusa sahiptirler. Nörotransmitter olarak glutamat kullanırlar. Rodlar için özel ve tek tip bipolar hücresi varken konlar çeşitlilik gösteren bipolar hücreleri ile sinaps yaparlar. Foveanın 1 mm uzağından başlayıp tüm perifere yayılan rod bipolar hücreleri santralde 10-15, periferik retinada ise 60-80 rod sferülü ile sinaps yaparlar. Rod bipolar hücrelerinin tümü 'on(açık)' ileti hücresi iken kon bipolar hücreleri 'on' veya 'off(kapalı)' bipolar hücre olarak ikiye ayrılırlar.

Retinanın iskeletini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. En içte yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları gangliyon ve bipolar hücreler ile sinaps yapmaktadırlar ve uyarı inhibisyonu yönünde düzenleme yaparlar.

a.6.İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücreler ve amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılarca oluşur.

a.7.Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücrelerinin gövdeleri tarafından oluşur. Gangliyon hücreleri görme yollarında üçüncü sıra nöronudur. İçerdiği dendrit sayısına göre bipolar veya multipolar olabilirler. Lateral genikülat çekirdekdeki sonlanma yerine göre P (parvoselüler) tip ve M (magnoselüler) tip olarak ikiye ayrılırlar. P tip keskin ve renkli görmeden sorumlu iken M tip kaba hareketlerin görülmesinde görev alırlar. Gangliyon hücrelerinin bir adet aksonu bulunur ve retina yüzeyinde paralel olarak ilerleyerek optik siniri oluştururlar ve optik sinir başından gözü terk ederler. Bu aksonların % 90' ı dorsolateral genikülat çekirdeğe uyarı götürürken geriye kalan kısmı ışık refleksleri için subtalamik bölgeye uyarıyı götürürler. Makulada her fotoreseptör hücreye bir adet gangliyon hücresi düşerken periferik retinada bu sayı 130 fotoreseptöre bir adet gangliyon hücresi düşecek şekildedir.

a.8.Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Optik disk kenarı en kalın olduğu yerdir. Lamina kribrozaya kadar demiyelinize özellik gösterirken lamina kribroza sonrası miyelinize olur ve kalınlığı 2 katına çıkar.

a.9.İç Limitan Membran (İLM)

Dış limitan membran gibi iç limitan membranda gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin ayaksı uzantıları ve bunların bazal laminaya yapışıklıkları ile oluşturulmuştur. Retinal bazal laminanın vitreal yüzü pürüzsüzdür ancak retinal yüzü ondülasyon gösterir. Yer yer farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer perifoveal alan iken foveolar bölge en ince olduğu yerdir. Vasküler yapılar üzerinde de ince seyredip yer yer kesintiye uğrar.

2.1.3.b.Glial Elemanlar

Müller hücreleri dış limitan membrandan vertikal olarak iç limitan membrana kadar uzanan glial hücrelerdir. Nükleusları iç nükleer tabakada bulunur. Fibröz ve protoplazmik astrositler, mikrogliya gibi diğer glial elemanlar retinal mimarinin devamlılığında ve retinanın beslenmesinde görev alırlar.

Yapılan yeni çalışmalar müller hücrelerinin retina gelişiminde ve retina metabolizmasında oldukça önemi olduğunu göstermektedir. İmmünohistokimyasal olarak bu hücrelerin retinaldehid-bağlayıcı protein, glutamin,taurin ve glutamin sentetaz içeriği gösterilmiştir. Nörotransmitter (glutamat, gama-amino bütirik asid) degradasyonu, insülin ve çeşitli büyüme faktörleri üretimi gibi fonksiyonlarla Müller hücrelerinin retina metabolizmasında oldukça önemli olduğu gösterilmiştir.

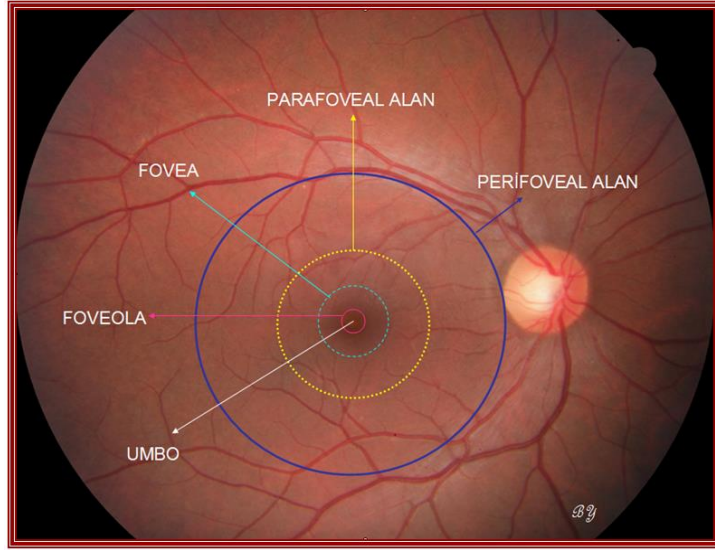
2.2.MAKULA ANATOMİSİ

Makula, makula lutea, arka kutup, fovea ve foveola terimleri klinisyenler ve anatomistlerce değişik şekillerde tarif edilmekte ve kullanılmaktadır. Retina uzmanları makulayı temporal vasküler arkatlar arasında kalan alan olarak ifade ederken, histolojik olarak iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasına sahip olan alan olarak isimlendirilmektedir.

2.2.1.Makula Lutea

Temporal damar arkatlarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5.5 mm olan santral retina alanı makula olarak tanımlanmıştır (12). En önemli özellikleri birden fazla sıra gangliyon hücresi içermesi ve retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesi olmasıdır. Bu pigmentler tüm retinada bulunmasına karşın en çok makula bölgesinde iç pleksiform tabakada bulunmaktadır. Yenidoğan döneminde çok az konsantrasyonda olup diyetle ve yaşla birlikte yoğunluğu artar. Özellikle ultraviyole ışık ve radyasyona karşı koruyucu oldukları ve antioksidan özellikte oldukları düşünülmektedir. Makula altındaki RPE hücreleri daha uzun ve daha çok melanozom içermektedirler. Ayrıca bu bölgedeki koryokapillaris kalınlığı diğer bölgelere kıyasla daha fazladır. Makula anatomik olarak merkezden dışa

doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan oluşmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Maküla anatomisi. Dr.Burhan YILMAZ' ın izniyle.

2.2.2.Fovea (fovea santralis)

Göz küresinin optik eksenini üzerinde, optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1,5 mm çapında makula merkezinde yerleşmiş bir çukurluk olarak izlenir. Foveada gangliyon hücrelerinin ve bipolar hücrelerin yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur(clivus). Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır. Retinada konların en yoğun bulunduğu alandır(~ 300.000/milimetrekare). Keskin ve renkli görmenin merkezi olan bu alanda her kon için bir adet gangliyon hücresi bulunmaktadır. Fovea içerisinde yaklaşık 500 µm çapında bir alanda vasküler yapı bulunmaz ve bu sayede ışığın direkt olarak fotoreseptör dış segmentlerine ulaştığı düşünülmektedir. Bu damardan yoksun alanda sadece konlar bulunmaktadır. Sinir lifi , gangliyon hücre ve bipolar hücre tabakasından yoksundur. Buradaki konların aksonları çevre gangliyon ve bipolar hücrelere ulaşması için daha uzun ve oblik bir seyir göstermektedir ve bu da Henle tabakasının oluşumunu açıklamaktadır. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka benzeri bir refle şeklinde izlenir.

2.2.3.Foveola

350 µm çapında uzamış ve farklılaşmış koniler, müller hücreleri ve glial hücrelerden ve kalınlığı azalmış bazal laminadan oluşan fovea çukurluğudur. Burada retinal komponentlerden RPE, kon hücresi, dış limitan membran, kon hücrelerinin aksonlarınca oluşturulan dış pleksiform tabaka(Henle tabakası) bulunmaktadır. Avasküler fovea kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 200-600 µm genişliğindeki avasküler zonu(foveal avasküler zon;FAZ) oluşturur.Foveola merkezine umbo adı verilmektedir. Burası retinanın en ince bölgesidir(130 µm).

2.2.4.Parafovea

Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer tabaka, ganglion hücre ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.

2.2.5.Perifovea

Maküla bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Histolojik olarak parafoveal alan çevresinde 4-6 sıra olan gangliyon hücre tabakası vasküler arkadlara doğru periferik retinaya benzer şekilde tek sıra halini alır.

2.3 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

2.3.1 Tanım

YBMD, 1885 ' de Haab tarafından senil makula dejeneresansı olarak tanımlanmıştır (4). Hastalığın anlaşılması ile ilgili en önemli adım Gass 'ın 1967' de, druzen, senil makula dejenerasyonu ve senil diskiform makular dejenerasyonun tek bir hastalığın farklı görünüşleri olduğunu öne sürmesiyle atılmıştır (13). YBMD; RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir (5) ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır.

2.3.2 Epidemiyoloji

YBMD özellikle gelişmiş ülkelerde beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak ciddi sosyal ve ekonomik sorun teşkil etmektedir. Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevalansı değişiklik göstermektedir. Bu değişikliklerin nedeni YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş, sosyodemografik ve genetik farklılık göstermesine dayanmaktadır. Beaver Dam çalışması, Blue Mountain çalışması ve Rotterdam çalışmalarında aynı standarda sahip renkli fundus fotoğraflarının değerlendirilmesine göre YBMD prevalansı belirtilmiştir (14,15,16). Beaver Dam çalışmasında YBMD prevalansı % 1.7 olarak belirtilirken, bu oran Rotterdam çalışmasında % 1.2, Blue Mountain çalışmasında % 1.4 olarak bildirilmiştir. Bu üç çalışma grubu ortak yöntem olarak stereoskopik çekilen maküla fotoğraflarını temel almışlar ve lezyonu Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)"ine göre evrelendirmişlerdir (17).

Hastalık koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. Görme kaybı sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ve fibrozis ile birlikte giden, atrofi veya koroid neovaskülarizasyonu sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır. YBMD iki kategoride sınıflandırılabilir; non-neovasküler (kuru) tip ve neovasküler (yaş) tip. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD druzen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise coğrafik atrofi (CA), retina pigment epiteli dekolmanı (PED), koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ve diskiform skar patolojilerini içermektedir. Non-neovasküler olanlar, tanı konulan olguların %80'nini oluştursa da, neovasküler YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumludur. Görme kaybı başlangıcı ortalama 75 yaş civarındadır. Birçok çalışma YBMD sıklığını farklı populasyonlarda farklı tanımlamalar kullanarak rapor etmişlerdir.

2.3.3. Risk Faktörleri

Yaş

Yaş, YBMD'de kabul edilen en önemli risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur(18). Diğer iki büyük epidemiyolojik çalışma olan Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında eksüdatif YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş ve üzerinde %7.1 ve %7.4 tespit edilmiştir (3,15).

İrk

Geç dönem YBMD prevelansı değerlendirildiğinde, beyazlarda bu hastalığın oranı (Beaver Dam Eye Study % 1.6, Rotterdam Study % 1.7, Blue Mountain Eye Study % 1.9) siyahlara göre (Barbados Eye Study % 0.6 ve Baltimore Eye Survey % 0.22) daha yüksektir (3,15,16,19). Neovasküler YBMD'nin siyah ırkta daha nadir görülmesi; melaninin, olası serbest radikal temizleme etkisine veya pigment epiteli, Bruch membranı, koroid ve dış retinayı koroid neovaskülarizasyonunu kolaylaştıran etmenlere karşı koruyucu etkisine bağlanmaktadır (11).

Cinsiyet

Bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında belirli bir fark olmadığı belirtilse de, diğer birçok çalışmanın ortak noktası kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek oranda görüldüğüdür (20). YBMD'nin özellikle 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menopoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır (21,22).

Sosyoekonomik Faktörler

Daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde, daha az sıklıkla YBMD görüldüğü gösterilmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (23). Bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilirken (24), bazı çalışmalarda ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (25,26).

Kardiyovaskuler Faktörler

Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4,5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir (27). Kardiyovasküler hastalık YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (28). Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur (29).

Alışkanlıklar ve Yaşam Tarzı

---İlaçlar

Antiasitler, NSAİD, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta blokerler, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (30).

---Sigara

Oldukça önemli, bağımsız ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Halen sigara içenlerde geçmişte içenler ve hiç içmeyenlere oranla YBMD riski oldukça yüksektir. Sigara içimine bağlı serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstriktsiyona bağlı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağlı RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulmaya sekonder YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (31,32,33).

---Alkol kullanımı

Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunamazken (34), bazılarında ilişki bulunmuştur (35).

---Vücut-kitle indeksi

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (36,37).

---Güneş Işığı Maruziyeti

İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını (38), 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (39,40).

2.3.4. Patofizyoloji

Nonneovaskuler Değişiklikler

YBMD çevresel ve genetik faktörlerin etkin olduğu retinal dejeneratif bir hastalıktır. Yaş, ırk, cinsiyet, aile hikayesi yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda hastalıkla güçlü ilişkisi saptanan faktörler olmakla birlikte obezite, diyetel yağ alımı, sigara, hipertansiyon YBMD hastalığının ilerlemesine katkıda bulunan değiştirilebilir faktörler olarak rapor edilmiştir (36,41-43). Yeni araştırmalar hastalık etyolojisini anlayışımızı geliştirmektedir ancak; hastalığın kesin patofizyolojisi halen anlaşılamamıştır. Araştırmalar RPE/fotoreseptör/Bruch membran kompleksine yoğunlaştırılmıştır. RPE retinanın retinal fotoreseptör fonksiyonlarını destekleyen metabolik aktif tabakasıdır. RPE dökülen fotoreseptör dış segmentlerini fagosit eder, çeşitli metabolik geridönüşümler sonrası fotoreseptör fonksiyonları için gerekli metabolik materyallerin geri dönüşümünü sağlar.

Yaşlanan RPE hücrelerinde lizozomal residü cisimleri hücre içerisinde birikir ve lipofusin olarak adlandırılır (44). Bu yapıtaşı otofloresansın keşfiyle görüntülenebilmektedir (45). RPE hücreleri vaskuler koryokapillaris tarafından uzaklaştırılmak üzere birikintileri hücre dışına atar ancak azalmış RPE fonksiyonu ve Bruch membran geçirgenliği ile birlikte bu depozitler RPE hücreleri ile Bruch membranı arasında birikir ve druzen formasyonu oluşur. Araştırmalar sonucu YBMD hastalarında ayrıca koryokapillaris tabakasında incelmiş olduğu ortaya konulmuştur ve bu da ekstraselüler maddenin temizlenme olanağının azalmasına ve druzen formasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Yeni araştırmalar YBMD progresyonuna neden olan bu druzen yapılarının bir inflamatuvar kaskad başlangıcına sebep olduğunu

göstermektedir. Genetik çalışmalar kompleman yolunun hastalık etyolojisinde primer sorumlu olduğuna işaret etmektedir. 10. kromozom üzerinde bulunan PLEKHA1 ve LOC387715 genleri ve 1. kromozom üzerinde lokalize Kompleman Faktör H (CFH) tek nükleotid polimorfizmi ile YBMD arasında güçlü ilişki bulunmuştur (46). Bunun aksine Kompleman Faktör B polimorfizmi, 6. kromozomdaki 2. kompleman komponenti ve CFH geninin çeşitli haplotiplerinin koruyucu etkileride bildirilmektedir (47- 49).

CFH kompleman yolunun bir inhibitörüdür. Bu nedenle anormal CFH fonksiyonu kompleman aktivasyonuna bunu takibinde subretinal alanda inflamasyon cevabının başlamasına neden olmaktadır (47). Druzen yapısının kompleman kaskadının inflamatuvar komponentlerini içerdiği bulunmuştur (50). Ek olarak CFH seviyelerinde düşmeye neden olan sigara tüketimi sigara içicilerinde YBMD gelişim ihtimalini sigara içmeyenlere göre CFH polimorfizmine bağlı olarak artırmaktadır (51). Benzer şekilde Kompleman yolu aktivasyonunda iç içe girmiş 2 eleman olan Kompleman faktör B ve kompleman komponenti 2 geni kompleman yolunun aktivasyonunu sınırlayarak koruyucu bir polimorfizm ve dolayısıyla kronik inflamasyonun azaltılmasına neden olan faktörlerdir (49).

2.3.5.Klinik

2.3.5.1.Makula Yaşlanması Bulguları

İlerleyen yaşla birlikte rod hücreleri ve gangliyon hücreleri konilere göre daha fazla hasar görür. Fovea merkezinin korunduğu halka tarzındaki atrofinin buna bağlı olduğu düşünülmektedir. RPE içinde lipofusin granülleri oluşur ve bazal laminar birikintiler meydana gelir. RPE hücre kaybı fotoreseptör hücre kaybına paraleldir. Bruch membran kalınlığı da yaşla birlikte artış gösterir. Retinanın beslenmesini etkileyecek şekilde koroid kan akımında düşme, koroid kapiller yoğunluğunda azalma gerçekleşir (52,53). Böylece fizyolojik olarak yaşlanan bir fundusta foveal avasküler zon genişlemesi ve iç retina tabakalarında hücre kaybı ile fovea refleksi kaybolur. İleri yaşlarda birkaç küçük druzen olabilir. Retina pigmentasyonunun düzensizleşmesiyle gelişen ince granülite tigroid bir görünüm oluşturur (54).

2.3.5.2. Non-Eksudatif YBMD' de Klinik

Non-eksudatif YBMD'nin karakteristik özelliği druzen oluşumu ile RPE değişiklikleri ve görme keskinliğinde hafif düşmedir (1). Non-eksudatif YBMD' nin daha ileri formu olan coğrafik atrofi ise dış retina ve RPE atrofisi ve koryokapilleris kaybı ile tanımlanmıştır. Subretinal sıvı, hemoraji, RPE dekolmanı, bir subretinal yeşilimsi gri membranın varlığı veya sert eksudalar KNV, ve eksudatif YBMD gelişimini gösterir.

YBMD' de Evreleme

AREDS raporuna göre (55) druzenin görülmediği veya birkaç küçük druzenin olduğu bir gözde YBMD' nin olmadığı (**Kategori 1**) kabul edilir.

Erken evre YBMD (Kategori 2)

Birkaç (<20) orta büyüklükte(63-124mikron) druzen veya pigment değişiklikleri söz konusudur.

Orta evre YBMD (Kategori 3)

En az 1 büyük druzen (≥ 125 mikron) veya çok sayıda orta büyüklükte druzen bulunması (yumuşak ve sınırları belirsiz yaklaşık 20 adet veya sert keskin sınırlı ise 65 adet ve üzerinde olmalı) ve atrofi varsa foveanın tutulmamış olması durumudur.

İleri evre YBMD (Kategori 4)

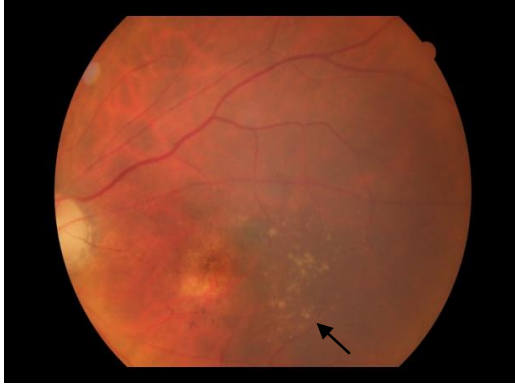
İleri evre kuru tip YBMD ise coğrafik atrofının fovea merkezine ulaşması olarak kabul edilir.

Druzen

İlk defa 1854 'de Donders tarafından tanımlanmıştır (56). YBMD' nin erken bulgusu olarak kabul edilir. Çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükteki birikintilerdir. Bu birikintiler ya Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE bazal membranı arasında (bazal laminar druzen) ya da RPE ile RPE bazal membranı arasında (bazal lineer druzen) yerleşen hücre dışı materyalden oluşurlar (57). Büyüklüklerine göre druzen küçük(<63mikron), orta(63-124mikron) ve büyük(≥ 125 mikron) olarak sınıflandırılırlar (55). Retinada farklı tiplerde druzen görülür.

Sert (hyalinize, nodüler) druzen; RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında yer alan, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir (Şekil 2.4). Çapları 50 mikrondan küçüktür. Histolojik olarak hyalinize Bruch membranına benzer boyanma özelliği gösteren hyalinize materyalin globüler birikimleridir. Beaver Dam çalışma grubunda popülasyonun % 94' ünde makülaya lokalize küçük, sert druzene rastlanılmıştır (58).

Yalancı yumuşak (pseudosoft) druzen;(Şekil 2.5) sert druzen sıkı kümeler oluşturup tek bir tabaka gibi görüldüğünde yumuşak druzene benzer görünüm alır. Yeteri kadar belirginleşip kabardığında etrafında kırmızı bir halo oluşur. Bu birleşik druzen 250 mikrona kadar ulaşabilir. Prognozu genellikle iyidir ve yavaş yavaş gerileyerek atrofik alanlar oluştururlar.



Şekil 2.4.: Sert druzen FF görünümü(ok).



Şekil 2.5.: Psödosoft druzen FF görünümü(ok).

Gerçek yumuşak druzen; 3 ayrı mekanizma ile oluşur.

a)*Granüler yumuşak druzen;* çok sayıda sarı, yumuşak druzenin aralıksız olarak birleşmesiyle bir ayça veya sinüzoid biçim oluşturmalarıdır (Şekil 2.6). Histolojik olarak granüler yapısı vardır. FA 'da hafif hiperfloresans, İSYA' da ise hipofloresans gösterirler.

b)*Yumuşak seröz druzen ve druzenoid PED;*(Şekil 2.7) Boyutu 250 mikron üzerindedir. Yumuşak birleşik druzen içinde RPE pompa fonksiyonu bozulması ile seröz sıvı göllenir. Daha fazla birleşme seröz PED' e benzer ancak orijinal druzene işaret eden taraklı kenarları vardır.500-1000 mikrona ulaştığında druzenoid PED olarak tanımlanır. Birkaç yılda kollabe olarak atrofiye giderler.

c) *Yumuşak (membranöz) druzen*; sarı granüler druzene göre daha soluk ve daha az kabarıktır, genellikle 63-125 mikron arasındadır. FA' da küçük sert druzene göre daha geç ve daha az parlak floresans verirler. İSYA' da ise görülmezler. Bunlar orta ve ileri YBMD evrelerine spesifiktir. Sık olarak retiküler psödodruzen ile birlikte dirler ve KNV oluşturma riski yüksektir.



Şekil 2.6.: Yumuşak druzen FF görünümü(ok). **Şekil 2.7.:** Drusenoid PED FF görünümü(ok).

Retiküler psödodruzen; sarı renkli birbiri içine geçen bir ağ şeklinde önce üst dış makulada başlar, sonra diğer bölgelerde de görülebilir. FA' da görülmezler. İSYA' da fark edilirler. Koroid orta tabakasının fibrotik doku ile yer değiştirmesine bağlanmaktadır. Bunlar da yüksek oranda KNV riski taşırlar.

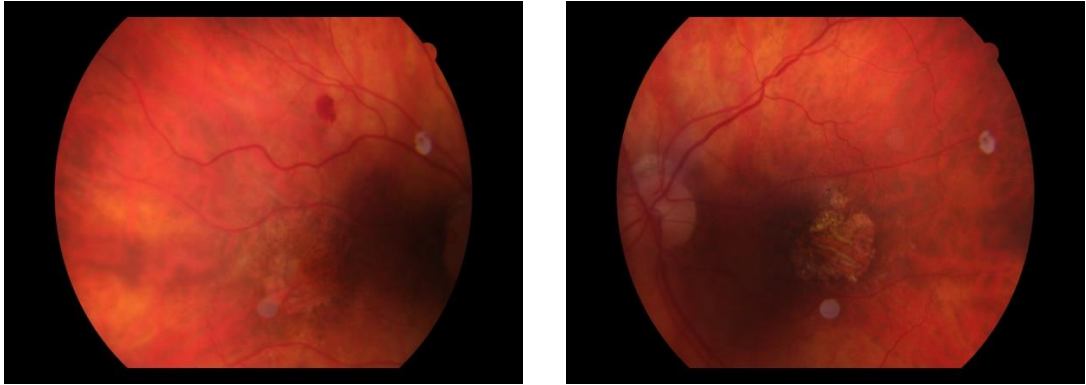
Noneksudatif tipten eksudatif tip YBMD dönüşme riski yumuşak druzenin büyüklüğü ve total alanı arttıkça artar (59). Bruch membranında kalınlaşma, RPE atrofisi ve eşlik eden fotoreseptör kaybına neden olurlar.

Noncoğrafik Atrofi

Atrofi alanlarının birbiri ile bitişik olmadığı dönemdir ve yeni başlayan atrofi olarak da adlandırılır. Etkilenen alanlar normal fundus zemininden daha pembe görünürler. Dejenere pigment epitelinin noktasal hipopigmentasyon alanları ve pigment birikintileri, nörosensöryel retina incelme ve alttaki koroid damarlarının daha kolay görülmesi şeklinde izlenebilir (Şekil 2.8). FA' da pigment birikintileri floresansın retiküler tarzda blokajına neden olurken atrofi alanlarında difüz bir hiperfloresans görülür. Noncoğrafik atrofi tipik olarak benekli erken hiperfloresans gösterir ve geç fazda solar (60,61).

Coğrafik atrofi

RPE atrofisi YBMD' nin bir diğer temel bulgusudur. 175 mikrondan daha geniş bir bölgeyi kaplayan atrofi sahaları coğrafik atrofi olarak adlandırılan klinik tabloyu oluşturur. Coğrafik atrofilerin büyük kısmı druzenin gerilemesiyle oluşur ancak bir kısmı druzenle ilişkisiz olarak da oluşabilir. Coğrafik atrofi alanı altında koroid damarları görünür hale gelir, bu bölgedeki retina incelir (Şekil 2.9). FA' de RPE kaybı nedeniyle pencere defekti oluşur ve bu alan hiperfloresan olarak seçilir. RPE atrofisi alanındaki fotoreseptörlerde de kayıp mevcuttur. Bu nedenle atrofi sahası foveayı tuttuğunda görme keskinliği düşer. Coğrafik atrofide prognozu belirleyen fovea merkezinin tutulmasıdır. Bunun hızıda olgudan olguya oldukça farklılık göstermektedir. Foveanın kurtulması olarak tarif edilen formda uzun yıllar iyi bir görme keskinliği korunmaktadır. İlk atrofi alanlarının görülmesiyle 1/10 ve altındaki legal körlük olarak tanımlanan görme keskinliğinin düşüşü bir çalışmada 9 yıl olarak bildirilmiştir. Ancak santral fovea tutulumu önceside geniş atrofi alanları olması günlük hayatta hastalara oldukça zorluk yaşatabilmektedir (60-63).



Şekil 2.8. : Non-coğrafik atrofi FF görünümü. **Şekil 2.9.** : Coğrafik atrofi FF görünümü.

Coğrafik atrofi nonneovasküler YBMD' nin en ileri aşamasıdır ve sıklıkla ilerleyici santral görme kaybı ile birliktelik gösterir. Coğrafik atrofi sahalarına denk düşen yoğun skotomlar gösterilmiştir (64). Bunlar hastalığın başlangıç evresinde parafoveal ve perifoveal retinayı tutar, fovea merkezi ise

ancak ileri evrelerde tutulur (65). Sonuç olarak YBMD' ye bağılı görme kayıplarının % 10-20' sinden coğrafik atrofi sorumludur (66).

2.3.6. Ayırıcı Tanı

RPE anormalliklerine sebep olan bazı durumlar nonneovaskuler YBMD' yi taklit edebilir.

- Santral seröz koryoretinopati
- Multifokal koroidit
- Herediter hastalıklar (Anjioid streaks, Stargart hastalığı, Best hastalığı, Pattern distrofi)
- Bilateral idiyopatik jukstafoveal telanjektazi
- Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati
- Toksik ajanlarla oluşmuş lezyonlar (fenotiyazin, klorokin vb.)

2.3.7. Görüntüleme Yöntemleri

Ani, nonspesifik merkezi görme azalması, santral veya parasantral skotom, metamorfopsi semptomlarından herhangi biri mevcut olan hastalarda YBMD'den şüphelenilmelidir. YBMD için en spesifik semptom Amsler Grid Testi ile tespit edilebilen metamorfopsidir (67).

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri ;

- 1) Fundus Flöresein Anjiografisi (FFA)
- 2) İndosiyanin Yeşili Anjiografisi (İSYA)
- 3)Optik Koherens Tomografisi (OKT)
- 4)Fundus Otofloresans Görüntüleme

2.3.7.1.Fundus Floresein Anjiografi (FA)

Fundus flöresein anjiografi KNVM şüphesi olan olgularda lezyonun özelliklerini belirlemek ve tedavi planlaması yapmak açısından faydalıdır. Lezyonun lokalizasyonu anjiografik olarak şöyle sınıflandırılır;

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

- Subfoveal (FAZ merkezinin altında)

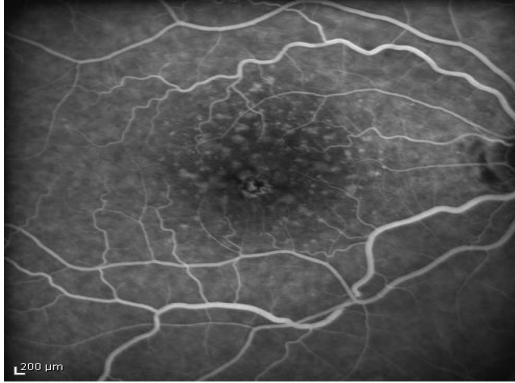
Kuru Tip (Non-neovasküler) YBMD FA Bulguları

Sert druzen üzerindeki RPE'nin incilmesi ve depigmentasyonu nedeniyle FA'da tipik olarak pencere defekti gösterir (Şekil2.10),(68).

Yumuşak druzen FA'da progresif hiperfloresans ve sınırları aşmayan boya göllenmesi gösterir, druzenin büyüklüğü arttıkça floresansı azalır.

Fokal hiperpigmentasyon FA'da floresansın blokajı şeklinde görülür ve histolojik olarak fokal RPE hipertrofisi ve dış retina ile retina altı alana pigment göçü ile karakterizedir (68).

FA'da jeoğrafik atrofi olan bölgelerde erken dönemde arka plan koroidal floresans belirgin olarak izlendiğinden hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller çok yavaş dolum gösterir. FA'nın geç döneminde ise koroid ve skleral doku boyanmasının daha görülebilir hale gelmesine bağlı olarak persistan hiperfloresans izlenir (Şekil 2.11),(69).



Şekil 2.10. : Yaygın druzen FA görüntüsü.



Şekil 2.11. : Coğrafik atrofi FA görüntüsü.

2.3.7.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografi (İSYA)

Sert druzenin İSYA ile ayırt edilmesi oldukça zordur. Geniş yumuşak druzenler çoğu zaman hipofloresan olarak görünürler. Coğrafik atrofide koryokapillaris atrofisine bağlı olarak normal zemin floresansının kaybı ve sınırları belirgin hipofloresan alan görülür. Geniş derin koroidal vasküler yapılar kolaylıkla seçilebilir. Floresein anjiografiye göre indosiyanin yeşili ile atrofik-nonatrofik retina ayırımı yapmak oldukça zordur.

2.3.7.3. Optik Koherans Tomografisi (OKT)

Biyolojik dokuların mikro yapılarının yüksek rezolüsyonlu tomografik kesitlerini sunan bir görüntüleme sistemidir. Göze temas etmeden çekim yapılabilen ve invazif olmayan bir tekniktir (70).

Druzen: RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür (Şekil 2.12).

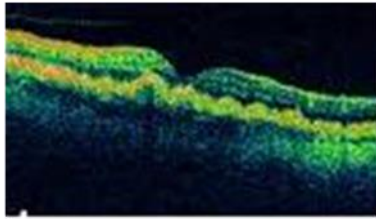
Küçük orta boy druzen: Lokal RPE kalınlaşması şeklinde görünür.

Geniş yumuşak druzen: RPE elevasyonu şeklinde görünür.

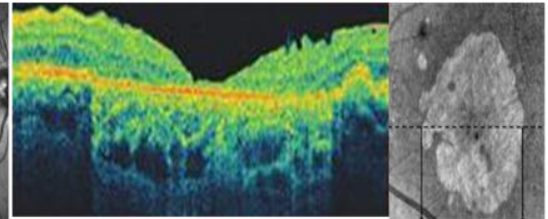
Druzenoid PED: Pigment epitelyum bandında multipl elevasyonları şeklinde görünür (Şekil 2.14).

Coğrafik Atrofi: RPE-koryokapillaris kompleksi ve retina içi dokular incelmıştır. RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir (Şekil 2.13).

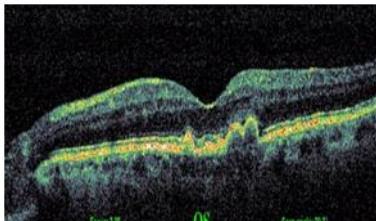
Diskiform Skar: KNVM'nin fibrotik komponenti fazla olduğu için OKT' de RPE koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır (Şekil 2.15).



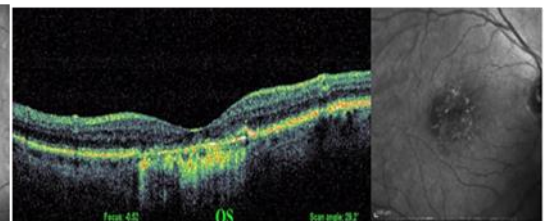
Şekil 2.12. : Druzen görünümü.



Şekil 2.13. : Coğrafik atrofi.



Şekil 2.14. : Druzenoid PED.



Şekil 2.15. : Diskiform skar.

2.3.7.4.Fundus Otofloresans Görüntüleme

Floresans belli bir dalga boyu ile uyarılan cisimlerin başka dalga boyunda bir ışık yaymasıdır ve mikrobiyoloji, patoloji gibi alanlarda görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Son zamanlarda oftalmologlar tarafından da otofloresans görüntüleme fundus görüntüleme amacıyla kullanılan alışılmış bir yöntem haline gelmektedir. Özellikle cihazlar tarafından iyi bir pupil dilatasyonu sonrası yapılan otofloresans görüntüleme ile elde edilen fundus görünümüleriyle lezyonlar hakkında ayrıntılı bilgi elde edilebilmekte, birçok hastalığın tanısı konulup tedavisi izlenebilmektedir. Fundus otofloresansı in vivo, kısa süren, noninvaziv olan topoğrafik olarak retinal floroforlardaki morfolojik değişimleri yansıtan bir görüntüleme metodudur(71). Yaygın olarak kullanılan otofloresans görüntüleme yöntemleri konvansiyonel(mavi ışık) fundus otofloresans(FAF), kızılötesi fundus otofloresansı(K-AF) ve kızılötesi otoreflektans(K-AR) olarak sayılabilir. Bu yöntemler lezyonları görüntüleyebilmede ve lezyon görünümüleri açısından farklılıklar arz etmektedir.

Floresin ve indosiyanın yeşili anjiyografilerinin aksine FAF ve K-AF sinyal yoğunluğu oldukça düşüktür. Bu nedenle; etkili sinyal-gürültü oranı ile iyi kalitede bir görüntü elde etmek için RPE harici kaynaklı otofloresansı azaltan, yüksek duyarlılıklı, çoklu görüntü ortalaması elde edebilen kamera sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (KTLO) keşfiyle bu özellikler bir cihazda birleştirilmiştir (72,73).

Mavi Işık Otofloresans (FAF)

RPE fotoreseptör dış segment uzantılarının fizyolojik yıkım-yapım döngüsü sırasında ortaya çıkan kalıntıları sindirmekle görevlidir. Poliansature yağ asitleri ve vizüel döngü son ürünlerini içeren bu kalıntıların sindirimi oldukça etkili bir şekilde yapılır; ancak küçük fagazom fraksiyonlarının tam degradasyonu yapılamayıp RPE stoplazmik lizozomu içerisinde kalır ve zamanla birikir. Bu birikimler lipofusin olarak adlandırılır. 70 yaş üstü bireylerde RPE sitoplazmik boşluğunun %20-33' ü lipofusin granülleri, melanolipofusin granülleri ve lipofusin ve melanin içeriği bulunan bileşik maddelerle işgal edilmiştir (74).

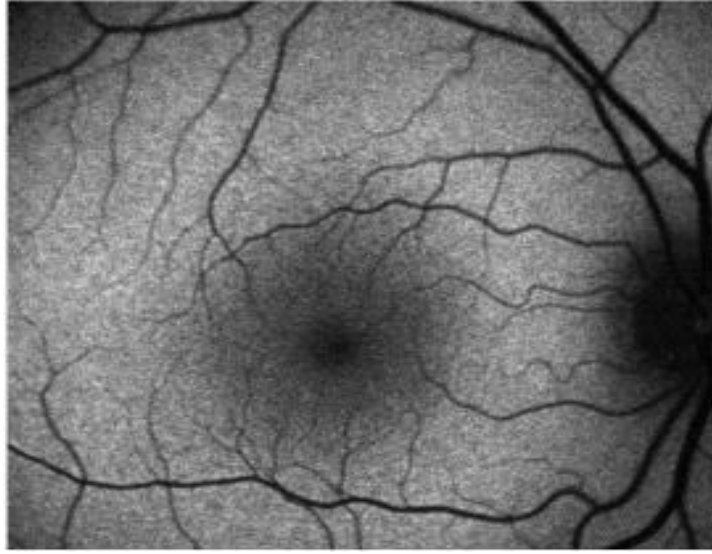
Çok sayıda deneysel çalışma ve klinik kanıtlar çerçevesinde postmitotik RPE hücrelerinde yoğun lipofusin (LF) ve onun toksik komponenti olan N-retiniliden-N-retiniletanolamin (A2E) birikiminin YBMD hastalarında görülen CA'nın patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (75-77). A2E'nin foto-oksidatif hasar, anahtar hücre mekanizma bozukluğu, direk DNA hasarı, kompleman aktivasyonu, deterjan etkisi ile hücre membranı hasarı gibi mekanizmalarla RPE fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bulunmuştur. Delori ve arkadaşları (78) in vivo FAF sinyal ana kaynağının bu RPE lipofusini olduğunu göstermişlerdir. Fizyolojik olan bu birikimin henüz neden bazı kişilerde retinal hastalıklara neden olduğu ise bilinmemektedir.

RPE lipofusini 488 nm (mavi ışık) dalgaboyunda ışık ile uyarıya 500-750 nm dalga boyunda ışımaya cevap verme özelliğine sahiptir ve in vivo otofloresans sistemlerinde bu değerlerle görüntü elde edilir. Normal FAF paterninde difüz otofloresans en yoğun olarak foveadan 5 ila 15 derece uzaklıklar arasında elde edilir. Optik disk ve retinal kan damarları düşük otofloresans sinyali verirler (Şekil 2.16).

Bununla birlikte otofloresansı tek belirleyen faktör RPE lipofusin içeriği değildir. Komplikasyonlardan bir tanesi 488 nm dalgaboyundaki ışığın makula pigmentleri(lutein, zeoksantin) tarafından emilmesi ve RPE'yi maskeleyesidir (79). Bu emilim makula santralinde en fazladır ve foveal otofloresansın değerlendirilmesinde zorluğa neden olur.

YBMD hastalığının değişik evreleriyle ilişkili olarak artmış veya azalmış otofloresans saptanabilir ve hasta takibinde arka kutup RPE alterasyonlarının haritalanmasına izin verir (8).

Atrofik YBMD' de otofloresans RPE atrofi alanlarının sınırlarının belirlenmesinde oldukça etkili bir yöntemdir. CA hastalarında histopatolojik olarak RPE hücre ölümü ve lipofusin kaybı vardır ve fundus otofloresansda otofloresans kaybı şeklinde görünür. Druzenlerde azalmış otofloresansa neden olabilir ancak atrofi druzene göre daha derin bir hipo-otofloresans verir (80).



Şekil 2.16. : 30x30 derece normal FAF görünümü



Şekil 2.17. : Floresans kaybı olan coğrafik atrofi alanı izlenmekte ayrıca satelit atrofi alanları da mevcut, üst vasküler arkad inferiorunda etrafı hiperfloresans veren genişleyen atrofi alanı izlenmekte.

Atrofik ve nonatrofik alanlar arasındaki yüksek kontrast farkı atrofi sınırlarının belirlenmesinde konvensiyonel fundus fotoğrafına göre daha çok yardımcı olur (Şekil 2.17),(81).

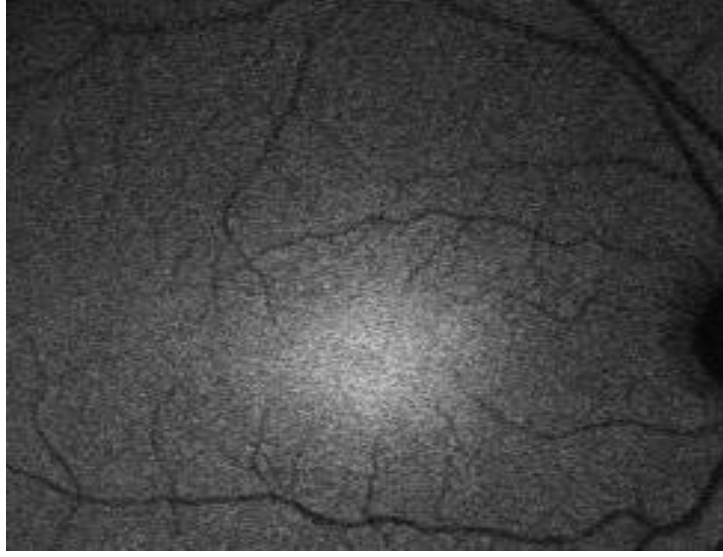
CA sınırındaki lipofusin birikimi artmış perilezyoner otofloresans değişimlerine, klinik olarak değişik seviyelerdeki retinal duyarlılık kaybına neden olduğu ve retinal atrofi alanında genişlemeye işaret edebileceği söylenmiştir (82,83). Ancak Hwang (85) ve arkadaşlarının 6 hastanın 8 gözünde yaptıkları bir çalışmada perilezyoner artmış otofloresansın CA artışı

için çok güçlü bir gösterge olmadığını, sadece pozitif prediktif değerin biraz artmış olduğunu bulmuşlardır.

Kızılötesi Otofloresans (K-AF)

Konvansiyonel fundus otofloresans görüntüleme ile RPE lipofusini sayesinde oldukça etkili fundus görüntüleme sağlamıştır. Bu yöntemle elde edilen görüntülerde ayrıntıları belirlemek özellikle foveada kısa dalga boylu ışığı absorbe eden ve hipo-otofloresansa neden olan floroforlar nedeniyle karmaşık görünmektedir. Ayrıca farklı dalga boylarıyla uyarıldığında farklı otofloresans özelliğine sahip başka RPE floroforlarının da olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda yüksek dalga boyu ile uyarı özelliğine sahip; kızılötesi uyarı (787 nm) ile elde edilen kızılötesi otofloresans(K-AF, NIA) görüntüleriyle makular lezyon özelliklerinin daha iyi saptamada yardımcı bir tetkik olduğuna vurgu yapılmaktadır (84). Bu yöntemde diğer floroforlar tam dışlanmamakla birlikte sinyal kaynağı olarak RPE içindeki melanin ve melanin komponentleri (melanolipofusin, melanolizozom ve okside melanin) gösterilmektedir (86). K-AF fundus görünümündeki yayılımının RPE melanin içeriği ile korele olması (87), RPE kaybı alanlarında düşük sinyalde K-AF görüntülerinin alınması, koroidal nevüslerde yoğunluğu artmış K-AF görüntülerinin elde edilmesi (88) sinyal kaynağının melanin olduğunu desteklemektedir.

Geçmiş çok eski olmayan otofloresans görüntüleme tekniklerinden biri olan kızılötesi otofloresans (K-AF) KTLO' nun İSYA(ICGA) modunda çalışan 790 nm uyarı ve 810 nm emisyon filtre özelliğine sahiptir. RPE melanininden yansıyan ışığı gösterir. Lezyon yaygınlığını ve boyutunu gösterme açısından 488 nm FAF' a göre bazı avantajlar sunan ve birbirleri ile karşılaştırma imkanı sağlayan bir yöntemdir (89). Normal fundus K-AF görüntülerinde optik sinir ve büyük retinal damarlar siyah olarak görülür. Arka kutupta foveada maksimum olacak şekilde artmış yoğunlukta sinyal gözlenir. Perifoveal alanda belirgin azalma gösteren ve mid-perifer retinada homojen sinyal veren bir görüntü elde edilir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. : Makula normal K-AF görünümü.

Yine hiper-otofloresans nedeni olarak artan fagositotik aktiviteye bağlı olarak miktarı artan melanogenezis, melanolipofusin ve melanolizozom oksijenizasyonu sebep olarak gösterilebilir (8). Sinyal yokluğunun sebebi ise retinal damarlar veya hemorajinin neden olduğu blokaj veya atrofi alanlarındaki RPE kaybıdır (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. : Coğrafik atrofi K-AF görüntüsü, perilezyoner hiperfloresans (ok) izlenmekte.

Oküler melanin RPE' ni ışık saçılması, radyasyon, oksidatif stres ve ışık hasarına karşı koruma fonksiyonu üstlenmiştir (90). Elde edilen K-AF görüntüleri artmış, azalmış otofloresans veya otofloresans kaybı olarak

değerlendirilir. Koroidal nevüsler hiper-otofloresan, RPE atrofisi FAF da olduğu gibi otofloresans kaybı olarak görünürler.

YBMD' de FAF ve K-AF bulguları

Kuru tip YBMD lezyonları boyutları değişen sert druzen, yumuşak druzen, druzenoid PED, noncoğrafik ve coğrafik atrofi olarak özetlenebilir. Her lezyon karakteristiğine göre farklı FAF ve K-AF görünümüne neden olur.

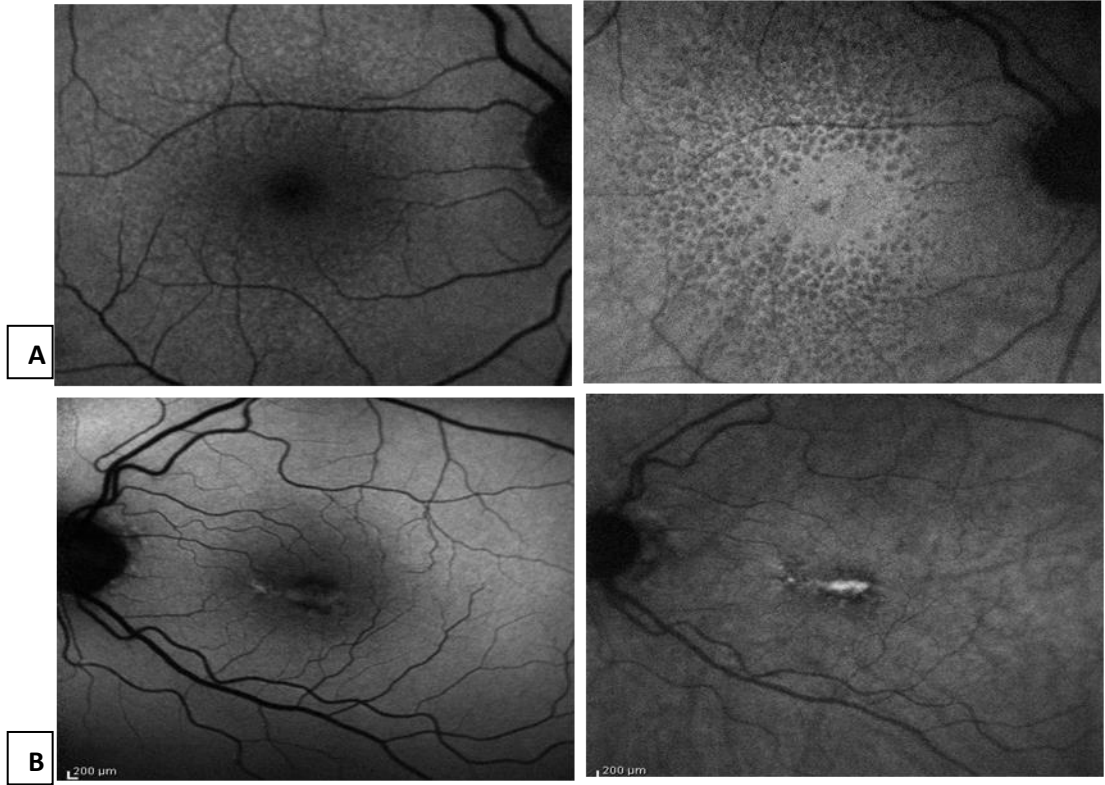
Küçük ve orta boy druzen artmış FAF ve K-AF floresansa neden olur ve iyi sınırlıdır (Şekil 2.20A).

Geniş druzen FAF' da normal veya artmış floresans verir, K-AF' de ise normal, azalmış veya difüz olarak artmış floresansa neden olur (Şekil 2.20B). 62 hastanın 110 gözünü ele alan bir çalışmada %2,1 olguda geniş druzen azalmış FAF ve artmış K-AF floresansına neden olduğu saptanırken diğer tüm olgularda artmış FAF ve artmış K-AF floresansı veya artmış FAF azalmış K-AF floresansı göstermiştir (91).

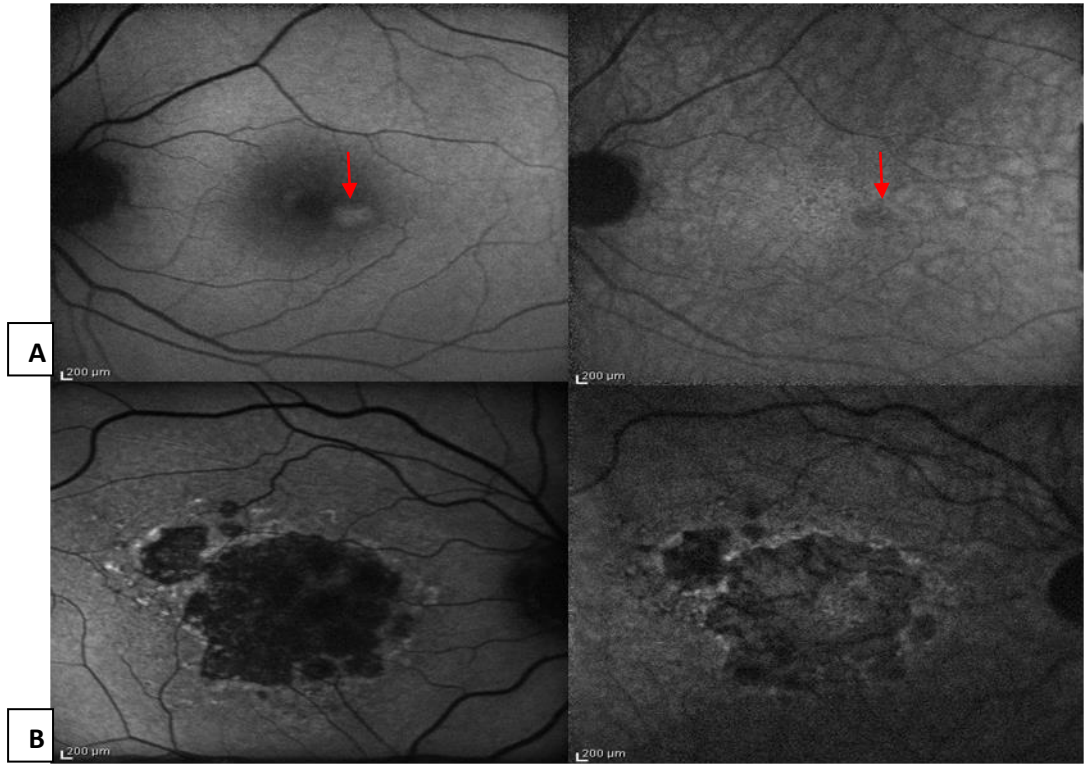
Subretinal druzenoid birikimler FAF ve K-AF' de çevre dokuya göre biraz daha karanlık görünümde azalmış floresans veren bölgeler olarak seçilirler.

Druzenoid PED yamalı artmış/azalmış FAF ve K-AF floresans paternine sahiptir (Şekil2.21A).

Coğrafik atrofi ise FAF ve K-AF' de floresans kaybını ve dolayısıyla RPE kaybını gösteren karanlık görünüm sergiler (Şekil2.21B). Coğrafik atrofi olan 43 gözde atrofi sınırında 10 tanesinde normal FAF-artmış K-AF floresansı, 7 tanesinde artmış FAF-normal K-AF floresansı, 15' inde artmış FAF-artmış K-AF floresansı ve 6' sı ise normal FAF-normal K-AF floresansı saptanmıştır (91).



Şekil 2.20. : A, yaygın sert druzen FAF da artmış floresans K-AF da azalmış floresans göstermekte B, geniş yumuşak druzen FAF ve K-AF da her ikisinde de artmış floresans çevresinde ise azalmış floresans özelliği göstermekte.



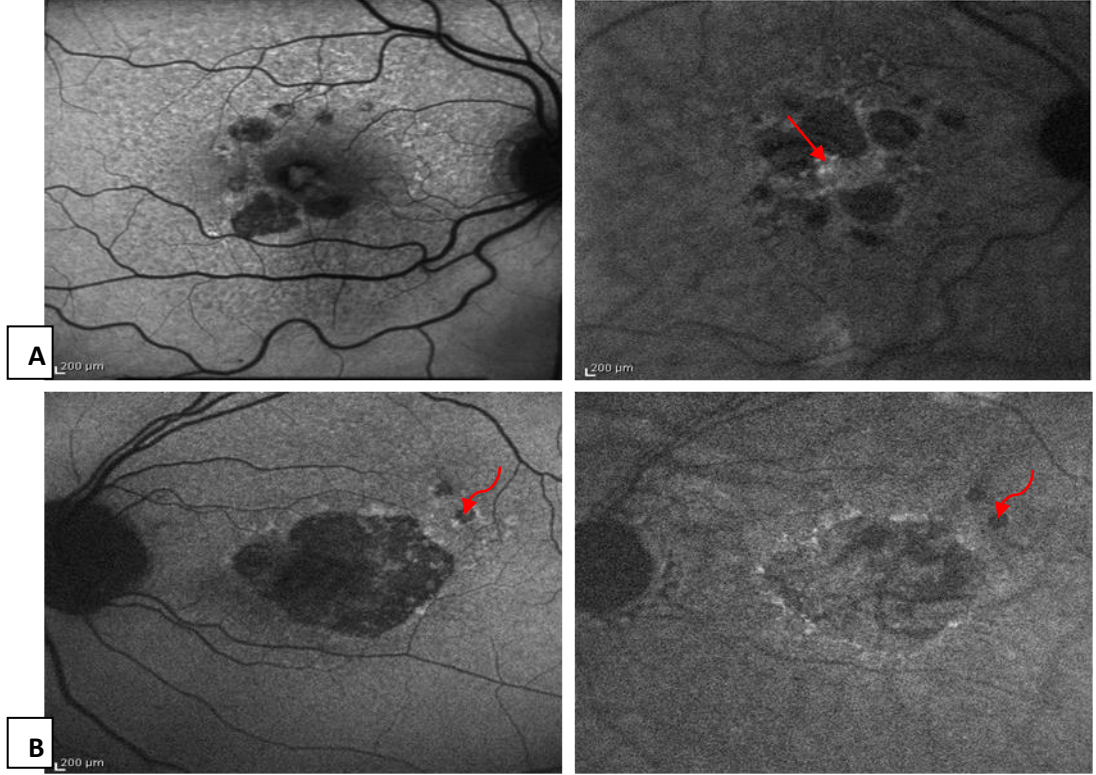
Şekil 2.21. : A, Druzenoid PED FAF da artmış K-AF da azalmış floresans gösteriyor(ok) B, Coğrafik atrofi FAF ve K-AF görünüşleri ikisinde de floresans kaybı mevcut, aynı zamanda FAF da daha geniş olan ancak her iki görüntülemeye de atrofi sınırındaki artmış floresans izleniyor.

Keilhauer ve Delori (89) 85 normal populasyon ve 25 YBMD ve diğer retina hastalığı olan bireylerin K-AF ve FAF görüntülerini alarak her iki görüntüyü karşılaştırmışlardır. 787 nm otofloresans kaynağının RPE ve değişen oranlarda koroide ait olduğunu, melanin ve melanin bileşiklerinin asıl floresans kaynağı olduğunu ancak bu aşamada diğer floroforların dışlanamayacağını, konfokal 787 nm otofloresansın 488 nm floresans ile birlikte kullanımında RPE ve koroide ait patolojik özelliklerin görüntülenmesinde yeni bir modalite olabileceğini bildirmişlerdir.

Her iki mod ile alınan görüntülerin karşılaştırılmasında FAF ve K-AF ile atrofi alanlarında otofloresans kaybı şeklinde görüntü elde edilmektedir. Atrofi komşuluğundaki retina alanlarında ise FAF' da K-AF' a nazaran daha belirgin ve hiperfloresans görüntü elde edilmektedir (88). Ayrıca bu her iki yöntem de atrofi alanı etrafındaki belirgin bazı floresans değişikliklerini ortaya koymakta ve her iki yöntemde de farklı patolojik değişiklikler görülmektedir (92,93). Yapılan bazı çalışmalarla FAF ile elde edilen bazı görüntülerle lezyon progresyonunda öngöründe yardımcı olabilen görüntü paternleri ortaya konmuştur (9). Ayrıca FAF ağırlıklı yapılan çalışmalarda atrofi ilerleme hızı, atrofi çevresindeki retinanın FAF görünümü ve atrofi ilerleme hızına etkisi, atrofi paternlerinin yine atrofi progresyonuna etkisi gibi parametreler araştırılmış ve önemli veriler elde edilmiştir.

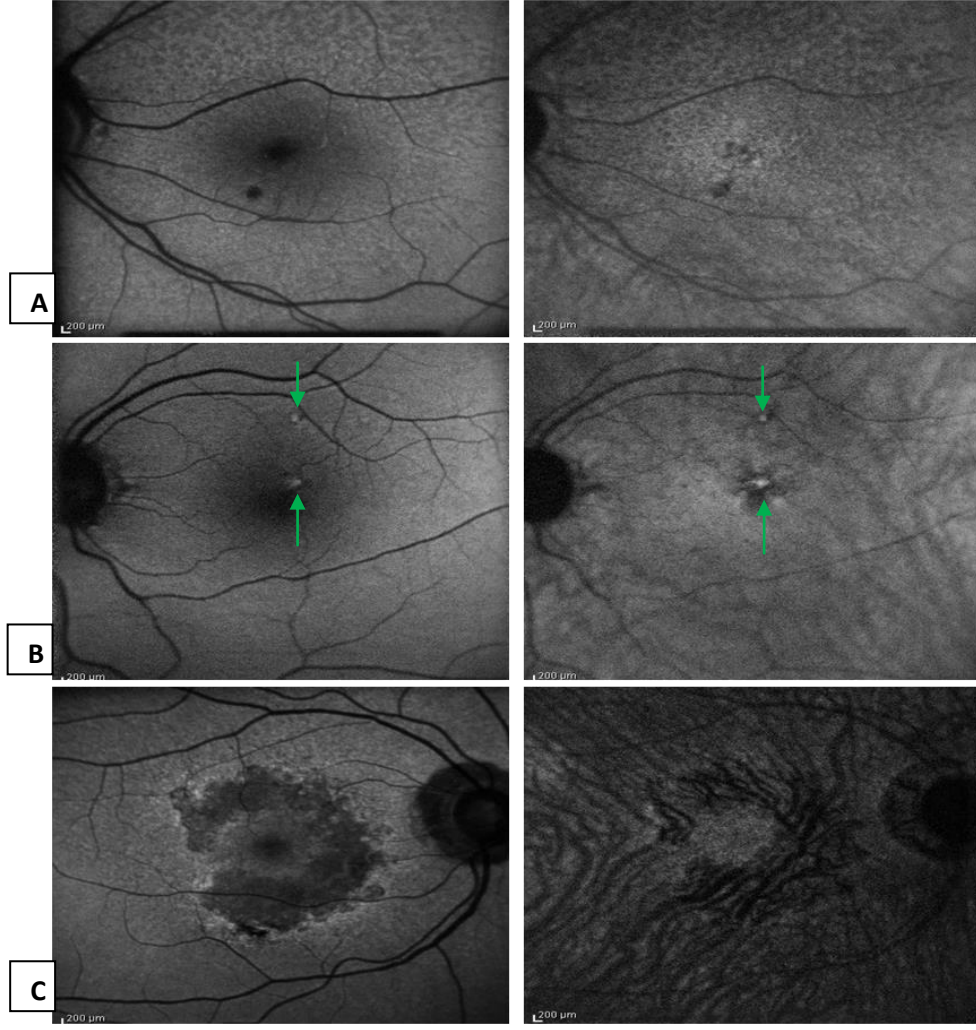
Ulrich Kellner ve diğ. (8)'in yaptığı bir çalışmada 172 hastanın 308 gözü FAF ve K-AF görüntüleri alınarak karşılaştırılmış ve farklı otofloresans paternlerinin YBMD patofizyolojisinde farklı lipofusin ve melanin metabolizma bozukluklarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada 308 gözün 116' sı yaşa bağlı makulopati, 77' si CA, 115' i neovasküler YBMD hastası idi. CA olan gözlerde FAF ve K-AF görüntülerinde ikisinde de düşük yoğunlukta reflektans olduğu, hastaların 5' inde K-AF görüntüsünün FAF' dan daha geniş olduğu ancak FAF görüntüsünün hiç K-AF' den daha geniş olmadığı belirtilmiştir. Bu gözlerden 4' ü birbiri ile karşılaştırıldığında gözlerin total lezyon alanı(Coğrafik atrofi ve ek RPE düzensizlikleri) K-AF ve FAF görüntülerinin ikisinde de diğer görüntüleme metodlarına göre daha geniş

olduğu gözlemlenmiştir. Çoğu gözlerde CA komşuluğundaki retinal alanlarda RPE alterasyonlarının olduğu %41,6' sında artmış K-AF %32,5' inde artmış FAF, %22,1' inde hem artmış K-AF hem de artmış FAF görünimleri saptanmıştır.



Şekil 2.22. : YBMD' de aynı zamanda alınmış FAF ve K-AF görüntüleri **A**, lezyon K-AF'da daha geniş olarak izlenmekte, ayrıca FAF'da foveada artmış floresans varken K-AF'da normal floresans izlenmekte, fovea komşuluğunda K-AF da artmış floresans veren nokta(ok), FAF'da normofloresansa sahip. **B**, her iki görüntüde de yaklaşık lezyon boyutları eşit ancak; özellikle satellit lezyonlarda farklı alterasyonlar izlenmekte(eğri ok). K-AF görüntüsünde daha geniş perilezyoner band tarzı artmış otofloresans dikkat çekiyor.

Yine aynı çalışmada Yaşa Bağlı Makulopati ve Coğrafik Atrofili gözlerde herhangi bir alanda görünen lezyon karakteristikleri (Şekil 2.22, Şekil 2.23). K-AF ve FAF yoğunluğuna göre tanımlanmış ve görülme oranları belirlenmiştir.

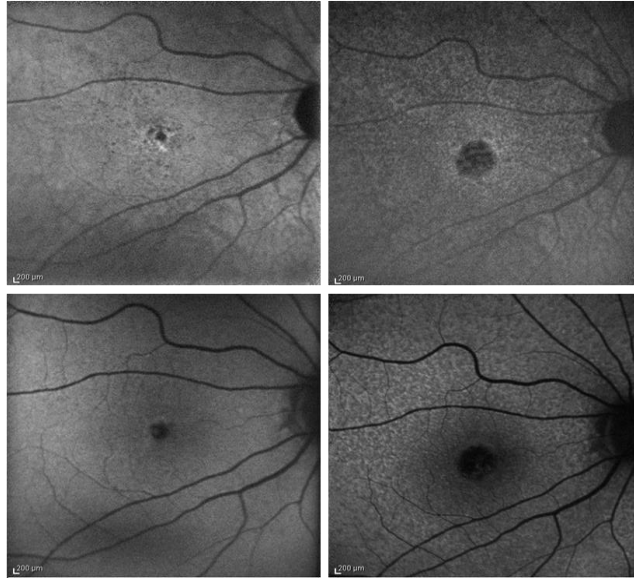


Şekil 2.23 : Farklı evrelerdeki YBMD hastalarının aynı zamana ait FAF ve K-AF görüntüleri. **A**, FAF'da foveada belirgin olmayan ancak K-AF'da görülebilen lezyonlar dikkat çekmekte, foveanın alt nazalindeki lezyon ise K-AF'da daha büyük görünüyor. **B**, Yine K-AF'da lezyon FAF' a nazaran daha belirgin, her iki görüntüde de perifoveal ve üst vasküler arkada yakın lezyonlar hiperfloresans göstermiş(oklar). **C**, Coğrafik atrofi bir olgu lezyon FAF'da daha belirgin ayrıca perilezyoner hiperfloresans mevcut, K-AF'da yoğun koroid vasküler yapıların belirgin olması nedeniyle lezyon sınırlarının seçilmesi daha zor.

Fleckenstein ve diğ. (94)'ün yaptıkları bir çalışmada bilateral CA olan 78 hastanın 156 gözünü görüntülemiş ve lezyon progresyon oranları, atrofi boyutları ve görme keskinlikleri kişisel olarak karşılaştırılmış ve aralarındaki uyum araştırılmıştır. Tüm vakalarda ortalama atrofi ilerleme oranı $1.65\text{mm}^2/\text{yıl}$ olarak elde edilmiştir. Görme keskinliği korelasyon katsayısı(KK) 0.310 (95% CI, 0.097–0.495) olarak zayıf uyum göstermiş; ancak CA boyutu KK 0.706 (95% CI, 0.575–0.801), progresyon oranı KK 0.756 (95% CI, 0.644–0.837) bulunmuş ve güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Yine *Fleckenstein* ve diğ. (95) 193 hastanın 300 gözünü incelemişler ve bir gözünde CA olan hastaları diğer gözlerinde CA, erken ve orta evre YBMD ve Eksüdatif YBMD bulunma durumuna göre gruplandırarak atrofi alanlarının progresyon oranlarını hesaplamışlardır. Bilateral CA grubunda progresyon oranı ($1,64\text{mm}^2/\text{yıl}$) diğer gözünde erken/orta evre YBMD bulunan gruba göre ($0,74\text{mm}^2/\text{yıl}$) daha yüksek bulunmuştur. Bu oran özellikle başlangıç CA alanı 1 disk çapından fazla olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Diğer gözünde eksüdatif YBMD bulunanların progresyon oranında ise klinik olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Göbel ve diğ. (9) CA görüntüleme modaliteleri olarak fundus fotoğrafı, FA, FAF ve OKT bulgularını tanımlamışlar ve uzun dönem CA nedeniyle izledikleri hastalarında CA ilerleme hızını hesaplamışlardır. Coğrafik atrofisi olan ve atrofi sınırında artmış FAF görünüm paternlerine göre atrofi ilerleme hızlarının değiştiğini; en az ilerlemeyi hiç artmış otofloresans göstermeyenlerde($0,38\text{mm}^2/\text{yıl}$) en yüksek ilerleme hızını ise difüz artmış floresans gösterenlerde($1,77\text{mm}^2/\text{yıl}$) saptamışlardır. Ayrıca çalışmalarında foveal pigmentlerin düşük dalga boylu ışığı absorbe etmesi nedeniyle fovea altı RPE' nin konvansiyonel otofloresans ile belirlenmesinde zorluklar yaşandığını belirtmişlerdir.



Şekil 2.24. : 39 aylık takipte FAF ve K-AF görüntüleri alınan bir olgu ilk FAF görüntüsünde(sol alt) foveal lezyon K-AF görüntüsüne(sol üst) göre daha zor seçilebilmekte.

Forte ve diğ. (90) kuru tip YBMD hastalarında multimodal görüntüleme ile lezyonların görünümünü karşılaştırmışlardır. 12 aylık bir süreçte 62 hastanın 110 gözüne Kızılötesi otoreflektans(K-AR), K-AF, FAF, FA ve simultane spektral OKT tetkiklerini uygulamışlar ve lezyon karakteristiklerini tanımlamışlardır. Drusen K-AR, K-AF, FAF ve FA da değişen oranlarda artmış veya azalmış otofloresans verirken OKT tetkikinde de artmış veya azalmış kalınlıkta RPE tabakası gözlemlenmiştir. 43/110 gözde CA saptamışlar ve artmış otofloresans veren NIR ve FA görüntüleri, azalmış otofloresans veren FAF ve K-AF görüntüleri elde etmişlerdir. CA sınır komşuluğunda %16,2 olguda hiperfloresans saptanırken artmış hiperfloresans FAF görüntülerinde hiç K-AF görüntülerinden daha geniş olmamıştır. Bu hiperfloresans alanları simültane OKT tetkiklerinde artmış koroidal hiperreflektivite vermiştir.

Valkenberg ve diğ. (96)'nın yaptığı çalışmada CA olan gözlerde perilezyoner artmış FAF alanı ile CA ilerleme hızı 32 hastanın 39 gözünde araştırılmış ve başlangıç artmış FAF alanı yüksek olan gözlerde CA ilerleme hızı daha fazla olarak bulunmuştur($p=0.60$; $p=0.0002$).

Tüm bu çalışmalarda hastalık progresyonu ile ilgili prediktif patogenezi süreçlerinin belirlenmesi ile hastalık fizyopatolojisi ortaya çıkarılmaya ve ileri bazı analizlerle hatta yeni görüntüleme yöntemleri ile hastalık progresyonunda etkili ek yüksek-risk faktörlerinin belirlenmesine katkıda bulunacağı ve yeni tedavi modalitelerinde tanımlanmasıyla hasta takip şemalarının çıkarılmasında etkili olabileceği bildirilmiştir.

2.3.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi

Noneksüdatif YBMD

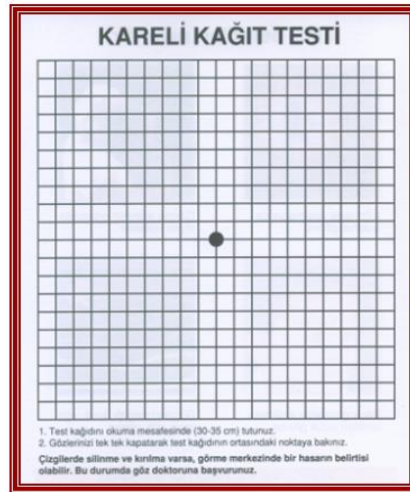
Eğitim ve Takip

Yumuşak druzen ve RPE hipertrofisi olan gözler Coğrafik atrofi ve KNV geliştirme riski yüksek olan gözlerdir. Bir veya iki gözünde druzen veya RPE anormalliği olan hastalar mutlaka ileri seviye YBMD semptomları açısından uyarılması ve bu semptomlarla karşılaştığında bir oftalmolojist tarafından değerlendirilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler.

Periyodik muayeneler yapılarak eşlik eden tedavi edilebilir hastalıkların (katarakt vb.) evelüasyonu ve düşük vizyona yardımcı cihazlar açısından bilgilendirilmelidirler.

Amsler Grid

Hastaların günlük görsel değişikliklerini takip etmesi oldukça önemlidir. Bunun için Amsler grid testi kullanılır. Siyah zemin üzerine beyaz veya beyaz zemin üzerine siyah grid çizgilerden ve ortada beyaz fiksasyon noktasından oluşan bir testtir (Şekil 2.25). Hasta her bir gözünü ayrı ayrı olarak okuma mesafesinden okuma gözlükleriyle metamorfopsi, skotom veya belirleyici bazı değişiklikler açısından değerlendirilir. Gride olan her biri değişim mutlaka incelenmelidir.



Şekil 2.25. : Amsler grid kartı.

Mikrobesinler ve Mineraller

Hastalar mikrobeseinlerin YBMD gelişimini engelleme veya ilerlemesi ile ilişkisini hali hazırda sormaktadırlar. Oftalmologlar bazı epidemiyolojik çalışmalarda mikrobeseinlerin ve minerallerin hastalıkla ilişkili olduğunu ancak çok az sayıda besin öğelerinin çalışıldığı konusunda hastaları bilgilendirilmelidirler.

Yaşa bağlı makula hastalığı çalışması (AREDS; Klinik çalışma 4-1) 4757 hastanın 11 farklı merkezde takibinin yapıldığı ve değerlendirildiği; antioksidan ve vitaminler (500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve çinko (80 mg çinko oksid ve çinkonun tetiklediği anemiden korunma amaçlı 2 mg kuprik oksid) içeren yüksek doz mikrobesein desteğinin

YBMD' ye ve görme kaybına olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışma sonucunda 5 yıllık takip sonrası çalışma grubunda orta düzey YBMD (en az 1 geniş druzen veya subfoveal olmayan coğrafik atrofi) veya tek gözde ileri düzey YBMD (1 gözde YBMD' ye bağlı görme kaybı) olan hastalarda ileri düzey YBMD gelişim riskini % 25, orta seviyeli görme kaybı (≥ 3 sıra görme keskinliği) riskini ise %19 oranında azalttığı gösterildi. YBMD olmayan veya erken YBMD hastalarında ise her hangi bir fayda görülmedi. Ortalama 65 yıl kombine destek tedavisi almaları ile birlikte 10 yıllık takipte plasebo grubunda %44, çalışma grubunda ise %34 oranında ileri YBMD gelişimi (%27 risk azalması) görüldü.

Formül kullanım önerisi;

Yaygın orta boyut druzen görülmesi

En az 1 adet geniş druzen görülmesi

Bir veya her iki gözde de coğrafik atrofi olması

Bir gözde ileri düzey YBMD bulunması

durumlarında mikrobesein desteği verilmesi düşünülmelidir. Sigara içenlerde akciğer malignensi gelişimi şüphesini ortadan kaldırmak için beta karoten içermeyen formüllerin kullanımı gerekir (97). Ayrıca bir çok klinik çalışma mikronütrasyon hakkında sürdürülmektedir (98).

UV Işıktan Sakınma

Bazı epidemiyolojik çalışmalar YBMD gelişimi veya ilerlemesi açısından görünür ışık toksisitesinin de rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bu konuda kanıt ortaya koymuş bir çalışma yoktur. UV-A ve UV-B maruziyeti olan 838 Maryland kayıkçısında yapılan bir çalışmada YBMD gelişimi açısından bir ilişki gösterilememişse de güneş gözlüğü ve güneş altında şapka kullanımı yan etkisi olmaması açısından kullanımının faydalı olabileceği ön görülmektedir (99).

Hayat Tarzı Değişikliği

Özellikle obeziteden kurtulmak ve sigara bırakılması değiştirilebilir risk faktörleri olması nedeniyle önemlidir.

Lazer Fotokoagulasyon

Koroidal Neovaskülarizasyon Gelişimini Önleme Çalışması (CNVPT) sonucunda lazer fotokoagulasyon alan hastalarda gözlenen hasta grubuna göre daha fazla oranda KNV gelişimi gözlenmesi, Profaktik YBMD Tedavisi Çalışması (PTAMD)' nda ve YBMD Komplikasyonlarını Önleme Çalışması (CAPT)' nda nonneovasküler YBMD de KNV öncesi fotokoagulasyon tedavisinin KNV gelişimi ve sonuç görme keskinliği açısından fayda sağlamadığı saptanmıştır.

Reoferez

Dolaşımdaki makromolekülleri (alfa2 makroglobulin, fibrinojen, LDL kolesterol, Ig M, fibronektin, vitronektin vb.) filtrasyon prosedürüdür. 10 haftalık bir süreçte 8 seans olarak ekstarkorporal olarak kan filtrasyonu yapılır. Sham grubu ile 12 aylık karşılaştırmada her hangi bir fayda elde edilmediği düşünülmüştür.

Deneyisel Tedaviler

-Anekortav Asetat

Anekortav asetat anti-anjiyogenik etki gösteren bir steroiddir. Posterior sub-tenon veya juksta-skleral enjeksiyon ile makulaya yakın sklera üzerine uygulanan anjiostatik bir steroiddir.

-Siliyer Nörotrofik Faktör (CNTF)

Enkapsüle intarokuler implant olarak enjekte edilir. Kompleman inhibisyonu ve retinoid inhibisyonu etkisine sahiptir.

-Brimonidin Tartrat

Brimodin insan retinasını iskemik, mekanik ve toksik etkenlere karşı apoptozis üzerine etki ederek koruyucu etkiye sahiptir. CA' sı olan hastalarda intravitreal olarak depo formda enjeksiyonu sonrasında tamamen degrade olan bir ilaç sistemi şeklinde uygulanan Faz II klinik çalışma olarak devam etmektedir.

-Ekulizumab

C5'e spesifik olarak bağlanarak kompleman inhibisyonu yapan kuru YBMD tedavisinde etkinlik ve güvenlik çalışmaları yürütülen diğer bir preparattır.

-Cerrahi Tedavi

- Minyatür intraokuler teleskop implantasyonu
- Retinal translokasyon cerrahisi deneysel olarak çalışılan yöntemlerdir. Ancak yanında getirdiği riskler nedeniyle rutin uygulama söz konusu değildir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Servisi Retina polikliniğinde kayıtlı, 2008-2013 yılları arasında orta ve ileri derecede Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu tanısı ile periyodik muayenelerle en az 6 ay takipli, muayeneler esnasında otofloresans görüntüleri belirli periyodlarla alınarak kayıt altına alınan 33 hastanın 46 gözü retrospektif olarak taranarak dahil edildi.

YBMD tanısı almış hikayesinde; pars plana vitrektomi, dekolman cerrahisi, kriyopeksi uygulaması, argon lazer fotokoagulasyon uygulaması, delici yada künt oküler travma geçirme, gözün enflamatuvar patolojileri, glokom hastalığı mevcudiyeti, glokom cerrahisi, retina damar patolojileri (ven dal-kök tıkanıklığı, diyabetik- hipertansif retinopati vs.), komplikasyonlu katarakt cerrahisi hikayesi, YBMD harici nedenlerle (yüksek miyopi, travma, anjioid streak vs.) koroidal neovasküler membran gelişimi izlenen hastalar ile medya opasitesi hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle otofloresans görüntüleri net elde edilemeyen hasta dosyaları çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların retina birimi dosya kayıtlarından, geriye dönük olarak, yaş, cinsiyet, oküler ve sistemik hastalıklar, takip muayeneleri esnasında alınmış en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, goldmann aplanasyon tonometri kullanılarak ölçülmüş göz içi basıncı değerleri, ön segment ve arka segment muayene bulguları, mavi ışık otofloresans (FAF) ve kızilötesi otofloresans (K-AF) görüntü kayıtları değerlendirildi.

Hastaların tashihli en iyi görme keskinliği değerleri hem Snellen eşeli kullanılarak hem de logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution of Recognition) olarak değerlendirildi.

Hasta kayıtlarına göre görme keskinliğini etkileyecek düzeyde kataraktı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Glokom tanısı almamış ve göz içi basınç ölçümleri en az 2 ölçümde normal olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümü orta ve ileri evre kuru tip YBMD tanısıyla mikronütrisyon destek tedavisi almakta idi.

Fundus otofloresans görüntüleri almak için HRA2 Anjiografi (Heidelberg Retinal Angiography, Dossenheim, Almanya) cihazı kullanıldı. HRA2 konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop sistemine sahip, 30 derece x 30 derece ve 55 derece x 55 derece fundus alanını kapsayan iki çeşit lens sistemi ile görüntü alma imkanı tanıyan bir cihazdır. Görüntü çözünürlüğü genellikle 768x768 pikseldir ancak bu değişebilir. Retinaya odaklanmak için kızılötesi reflektans modu (IR;815nm) kullanılır. Daha sonra FA modunda 488 nm ışık uyararı ve 500 nm üzerindeki ışınları algılayarak FAF görüntüleri, İSYA(ICGA) modunda 787 nm ışık uyararı ve 800 nm üzerindeki ışınları algılayarak K-AF görüntüleri elde edilir.

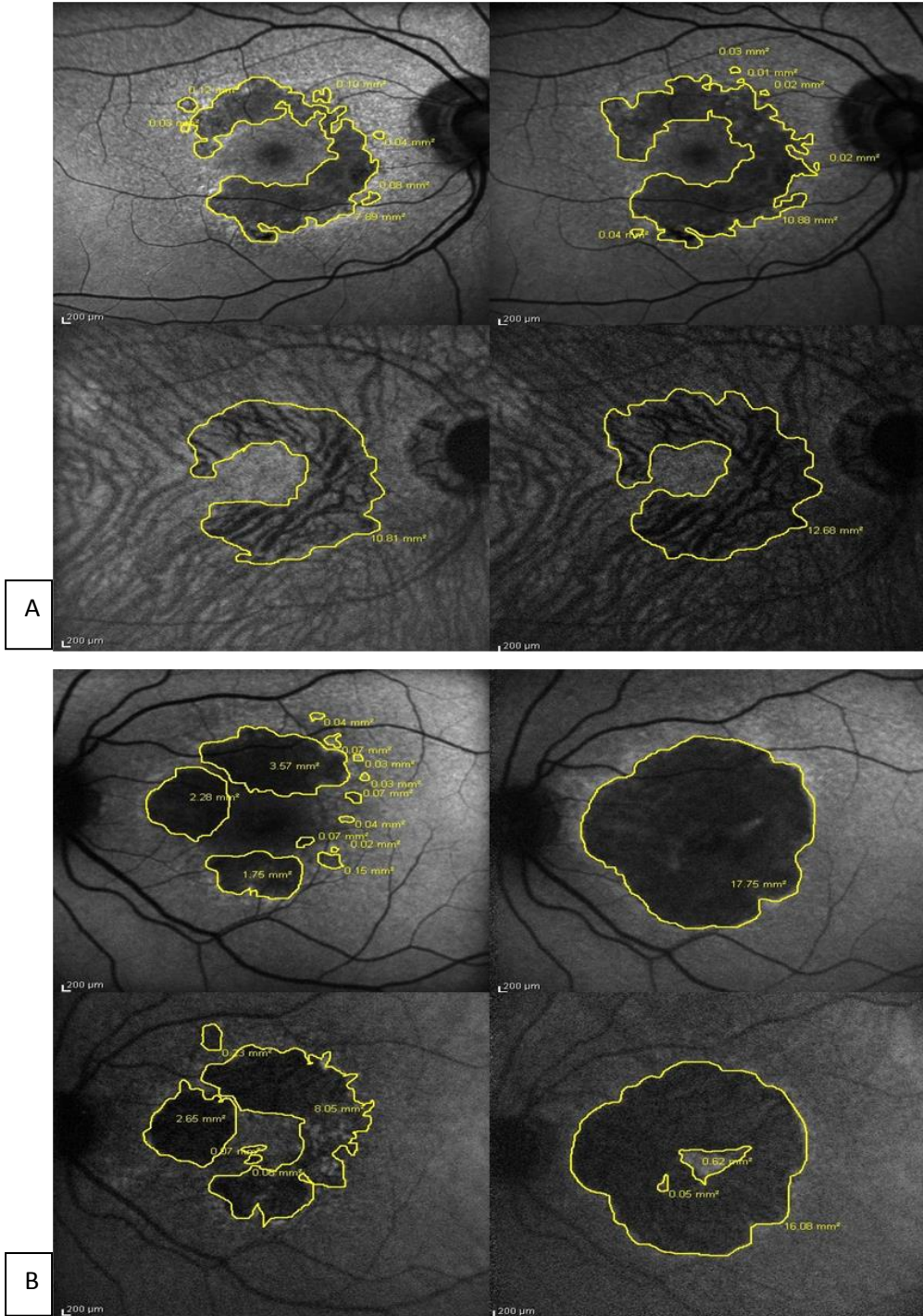
Hastalara yeterli midriyazis sağlanması için tropikamid %1'lik damla uygulanarak 15-20 dakika beklenildi. Hastalara cihazın kamerası içinde veya görme keskinliği durumuna göre dış fiksasyon hedefi gösterilerek odaklanmaları istendi. Bu esnada her iki gözlerinden ayrı ayrı 6 aylık periyotlarla aynı zamanda K-AF ve FAF görüntüleri alındı (Şekil3.1).



Şekil 3.1. : HRA2 Anjiografi cihazı.

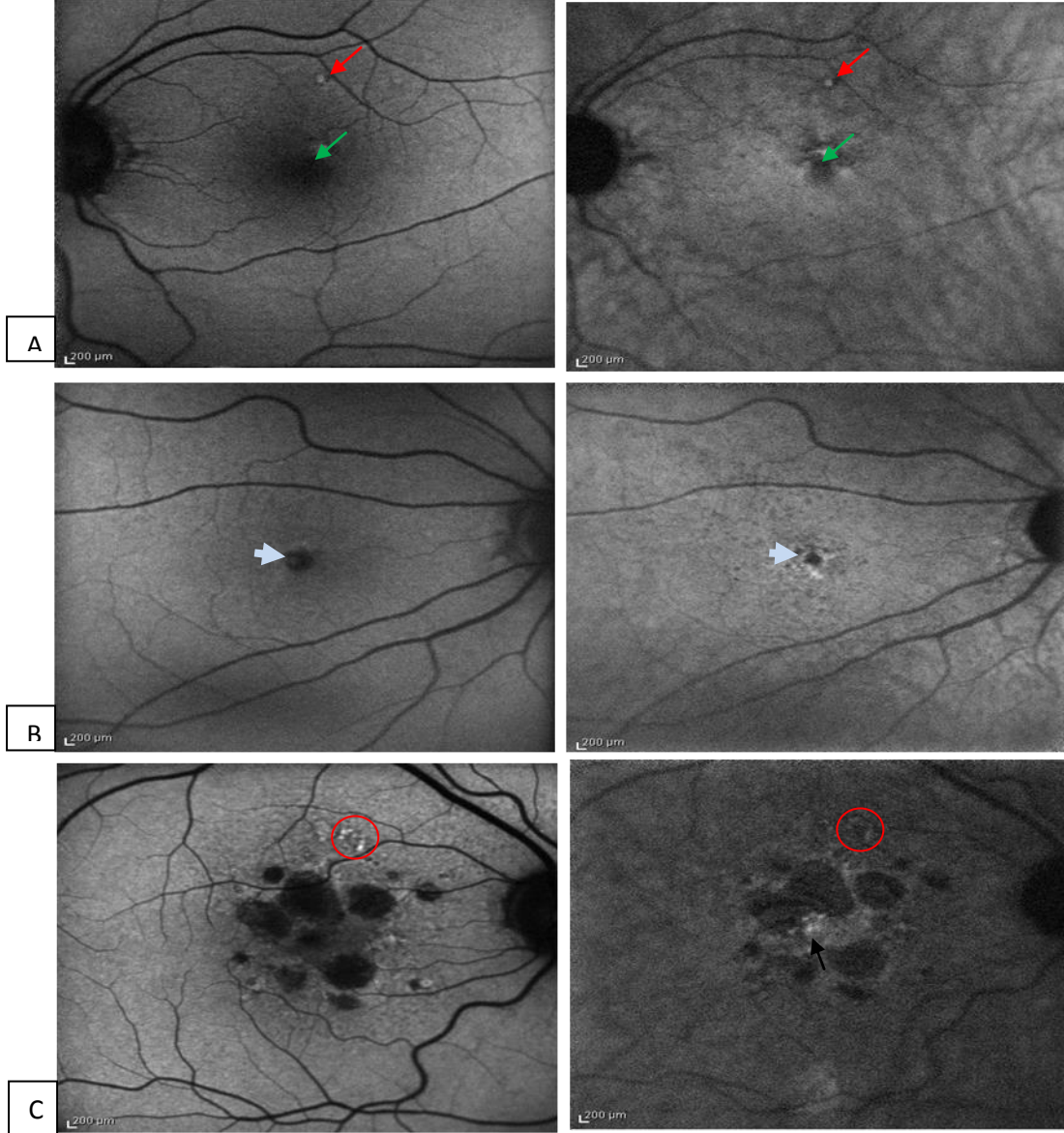
Heidelberg Eye Explorer yazılım programı kullanılarak hastaların takiplerindeki ilk ve son FAF ve K-AF görüntüleri üzerinde normal fundus görünümleriyle karşılaştırmalı normalden farklı hem hiper-otofloresans hem de hipo-otofloresans gösteren 175 mikrondan büyük olan bölgeler patolojik alan olarak kabul edildi ve bilgisayar faresi ile manuel olarak sınırları çizildi

(Şekil 3.2). Tüm çizimler tek gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Milimetrekare cinsinden alan ölçümleri elde edildi. Bu ölçümler *Microsoft Excel* sayfasına aktarıldı ve toplam lezyon alanları ilk ölçüm ve son ölçüm olarak hesap edilerek görme keskinlikleri ile birlikte kaydedildi (Tablo 3.1).



Şekil 3.2. : Hastalarımızın takiplerinde alınmış FAF ve K-AF görüntülerinde lezyonların işaretlenmesi. **A**, 11 ay takipli bir hastanın FAF ve K-AF görünümü ve lezyon boyutlarının ölçülmesi. **B**, 43 ay takipli edilen bir olgunun aynı şekilde lezyon görünümü ve alan ölçümleri.

Ayrıca hastalara ait görüntülerde bir gözde herhangi bir patolojik alanda aynı andaki FAF ve K-AF görüntüleri yoğunluk değişimleri kaydedilerek görülme sıklığı hesaplandı. (Şekil 3.3),(Tablo 4.12).



Şekil 3.3. : Olguların aynı ana ait FAF ve K-AF görüntülerinin karşılaştırılması. **A,** Her iki görüntüde de artmış nokta şeklinde floresans mevcut(kırmızı ok), fovea merkezi ise normal FAF floresansına karşın azalmış K-AF floresansı dikkat çekmekte(yeşil ok). **B,** foveada normal FAF görünümü olan yere uyan bölgede K-AF'da artmış floresans izlenmekte, fovea tam hipofloresans vermesi beklenirken temporal foveada(ok) artmış FAF floresansı K-AF'da ise normal floresans(ok) izlenmekte. **C,** Üst temporal vasküler arkad inferior komşuluğunda artmış FAF floresansı gösteren bölgeye(kırmızı halka) dikkat edin aynı loja uyan K-AF görünümü azalmış floresans göstermekte, fovea merkezinde ise çok iyi ayırt edilememekle birlikte normal FAF görünümü ancak; artmış floresans veren K-AF görünümü mevcut (siyah ok).

Tablo 3.1. : Çalışma gözlerinin karakteristikleri

H.N	S E X	Y A Ş	TA- KİP (AY)	G Ö Z	FAF İLK ÖLÇÜM (mm2)	FAF SON ÖLÇÜM (mm2)	K-AF İLK ÖLÇÜM (mm2)	K-AF SON ÖLÇÜ M (mm2)	S1	S2	L1	L2
1	K	78	26	OD	5	9,01	6,82	10,94	0,5	0,32	0,3	0,5
				OS	6,43	9,92	7,23	11,51	0,32	0,32	0,5	0,5
2	K	84	54	OD	1,98	6,24	4,27	7,74	0,5	0,32	0,3	0,5
				OS	3,27	3,47	7,88	8,12	0,2	0,05	0,7	1,3
3	K	83	23	OD	0,68	0,73	1,24	1,24	0,8	0,5	0,1	0,3
				OS	0,58	0,58	1,78	1,78	0,63	0,5	0,22	0,3
4	K	81	39	OD	0,19	0,77	0,23	0,96	0,63	0,16	0,22	0,8
				OS	0,36	0,36	0,36	0,62	0,5	0,2	0,3	0,7
5	K	81	20	OD	2,59	4,2	2,95	4,54	0,5	0,4	0,3	0,4
				OS	3,81	5,05	4,59	6,7	0,16	0,1	0,8	1
6	K	77	43	OD	6,96	13,96	8,88	14,12	0,32	0,05	0,5	1,3
				OS	8,12	17,75	11,66	15,41	0,8	0,5	0,1	0,3
7	E	73	41	OD	1,21	1,67	4,27	4,27	0,5	0,4	0,3	0,4
				OS	1	1	3,98	3,98	0,63	0,5	0,22	0,3
8	K	77	26	OD	1,21	1,21	1,31	1,35	1	0,8	0,22	0,1
				OS	0,56	1,24	0,9	1,31	0,32	0,1	0,1	1
9	E	76	23	OD	1,61	2,56	1,99	2,88	0,5	0,5	0	0,3
				OS	0,09	0,36	0,78	1,35	0,63	0,63	0,22	0,22
10	E	87	50	OD	2,56	9,13	3,6	9,87	0,63	0,5	0,22	0,3
				OS	4,64	13,47	5,25	13	0,8	0,32	0,4	0,5
11	E	82	26	OD	0,83	2	4,07	5,8	0,8	0,63	0,4	0,22
				OS	0,71	1,47	3,65	4,86	1	0,8	0	0,1
12	K	74	20	OD	1,61	2,78	4,13	5,86	0,63	0,25	0,22	0,6
				OS	1,7	2,06	3,3	4,52	0,63	0,63	0,22	0,22
13	K	75	10	OD	0,95	1,17	2,02	4,19	0,4	0,2	0,4	0,7
				OS	1,61	1,81	3,52	4,05	0,4	0,2	0,4	0,7
14	E	88	27	OD	0,94	1,79	1,68	3,98	0,16	0,1	0,8	1
15	E	90	36	OD	13,55	19,33	13,18	19,45	0,5	0,2	0,3	0,7
16	K	78	45	OD	1,03	8,33	2,72	9,26	0,5	0,25	0,3	0,6
17	E	70	38	OD	0,23	0,56	0,61	0,82	1	1	0	0
18	K	83	23	OD	0,97	5,3	3,84	5,65	0,32	0,2	0,5	0,7
19	E	78	25	OD	11,04	15,57	11,78	17,05	0,4	0,12	0,4	0,92
20	K	69	24	OD	0,29	0,52	0,82	0,94	0,8	0,8	0,1	0,1
21	E	87	7	OD	5,19	7,34	6,59	9,8	0,32	0,16	0,5	0,8
22	E	74	32	OD	0,12	0,53	0,16	0,84	1	0,8	0	0,1
23	E	91	11	OD	8,26	10,99	10,81	12,68	0,63	0,5	0,22	0,3
24	E	83	17	OD	4,74	5,18	6,75	7,28	0,4	0,16	0,4	0,8
25	K	91	30	OS	2,22	5,34	2,02	4,69	0,012	0,01	1,92	2,0
26	E	59	36	OS	0,77	0,77	0,87	0,94	1	0,8	0	0,1
27	E	88	62	OS	0,23	1,96	0,88	5,52	0,63	0,4	0,22	0,4
28	E	80	31	OS	0,98	2,14	4,23	5,31	0,8	0,5	0,1	0,3
29	E	74	45	OS	0,14	0,35	0,7	1,32	1	0,8	0	0,1
30	K	83	48	OS	2,23	6,22	2,57	7,08	0,4	0,2	0,4	0,7
31	E	77	31	OS	0,4	3,05	0,84	3,04	1	0,8	0	0,1
32	K	68	6	OS	0,18	0,18	0,61	0,65	0,8	0,8	0,1	0,1
33	K	83	18	OS	2,95	5,09	4,17	6,12	0,5	0,32	0,3	0,5

S1-S2: Snellen ilk ve son ölçümü L1-L2 : LogMAR ilk ve son ölçümleri.

Çalışmaya başlamadan önce GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02 Mayıs 2013 tarihli ve 1491-43-13 sayılı etik kurul onayı alındı. Ayrıca hastalara tetkikler uygulanılmadan önce, uygulanacak testler hakkında açıklayıcı bilgi verildiğini belirten aydınlatılmış onam formlarının hasta dosyalarında mevcut olduğuna dikkat edildi.

Hastaların takip başlangıcı ve sonunda elde edilen K-AF ve FAF lezyon alanı ölçümleri ve görünüşleri kendi içlerinde ve birbirleri ile ayrıca; bu ölçümlerin görme keskinliği değişimleri ile arasındaki korelasyon istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı; grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik bulgular:

Çalışmaya alınan tüm hastalar dikkate alındığında; olguların yaşları 59 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama yaş $79,45 \pm 7,22$ yıldır. Takip süreleri ise 6 ile 54 arasında değişmekte olup ortalama $30,98 \pm 13,30$ aydır. Olguların %48,5' i erkek; %51,5' i ise kadındır.

Tablo 4.1: Demografik özellikler dağılımı

	N	Min-Max	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)	33	59-91	79,45 $\pm$ 7,22
Takip süresi (ay)	33	6 -54	30,98 $\pm$ 13,30
Takip süresi (yıl)	33	0,5 – 4,5	2,58 $\pm$ 1,11
		n	%
Cinsiyet	Erkek	16	48,5
	Kadın	17	51,5
Taraf	Sağ	11	33,3
	Sol	9	27,3
	Bilateral	13	39,4

Olguların % 33,3'ü sağ taraf; %27,3'ü sol taraf ve %39,4'ü ise her iki gözde de sorun mevcuttur.

4.2. FAF ve K-AF Lezyon Alanı İlerleme Bulguları

Tablo 4.2: FAF lezyon alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi

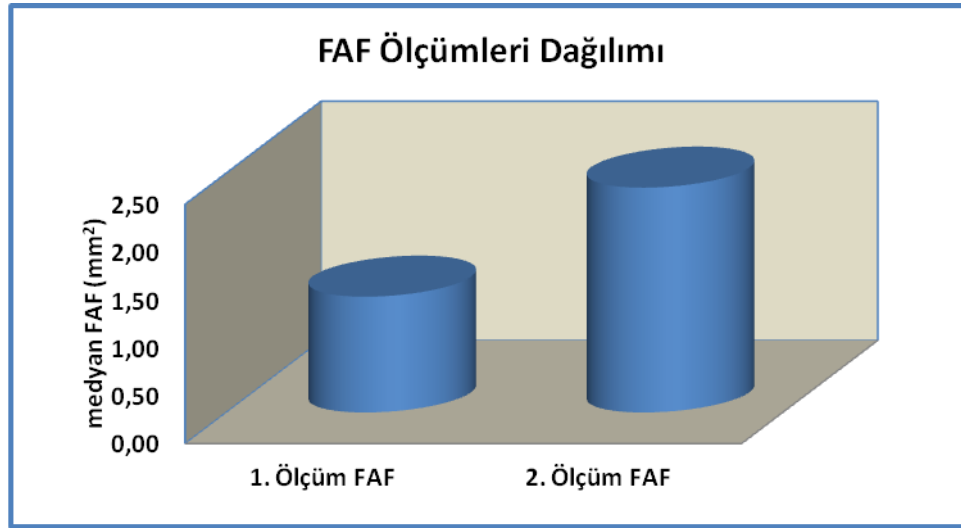
Toplam (n=46)	FAF Ölçümleri			p
	Ort $\pm$ SD	Min-Mak	Medyan	
İlk FAF Ölçümü (mm ²)	2,54 $\pm$ 3,05	0,09-13,55	1,21	0,001**
Son FAF Ölçümü (mm ²)	4,66 $\pm$ 4,98	0,18-19,33	2,35	
FAF (mm ² /yıl) (Lezyon büyüme hızı)	0,85 $\pm$ 0,93	0,00-3,69	0,42	

Wilcoxon Signed Rank test

**p<0,01

FAF lezyon alan ölçümlerinde; ilk ölçüme göre son ölçümlerdeki yükselişler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

FAF lezyon büyüme hızları hesaplandığında; değişim aralığının 0 ile 3,69 milimetrekare arasında olduğu ve ortalama değişimin $0,85\pm0,93$ mm²/yıl olduğu ve medyan değerinin ise 0,42 mm²/yıl olarak saptandığı görülmektedir.



Grafik 4.1 : FAF lezyon alanı ilk ölçüm ve son ölçüm dağılımı.

Tablo 4.3: K-AF lezyon alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Toplam (n=46)	K-AF Ölçümleri			p
	Ort±SD	Min-Mak	Medyan	
İlk K-AF Ölçümü (mm ²)	3,83±3,33	0,16-13,18	3,41	0,000**
Son K-AF Ölçümü (mm ²)	5,94±4,75	0,62-19,45	4,77	
K-AF (mm ² /yıl) (lezyon alanı büyüme hızı)	0,93±1,01	0,00-5,50	0,78	

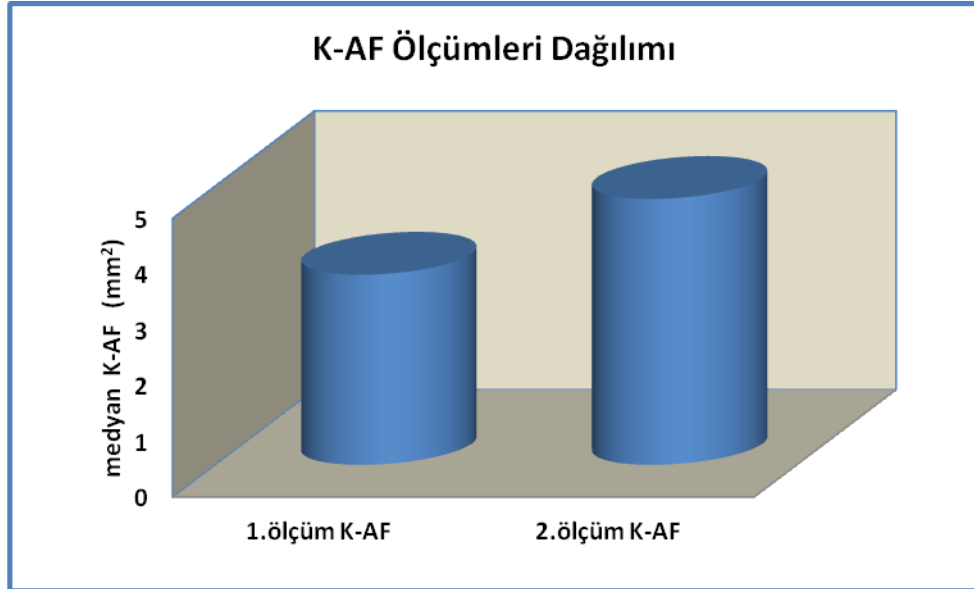
Wilcoxon Signed Rank test

** $p<0,01$

K-AF lezyon alanı ölçümlerinde; ilk ölçüme göre son ölçümlerdeki yükselişler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

K-AF lezyon alanı büyüme hızları hesaplandığında; değişim aralığının 0 ile 5,50 milimetrekare arasında olduğu ve ortalama değişimin $0,93\pm1,01$

mm²/yıl olduğu medyan değerinin ise 0,78 mm²/yıl olarak saptandığı görülmektedir.

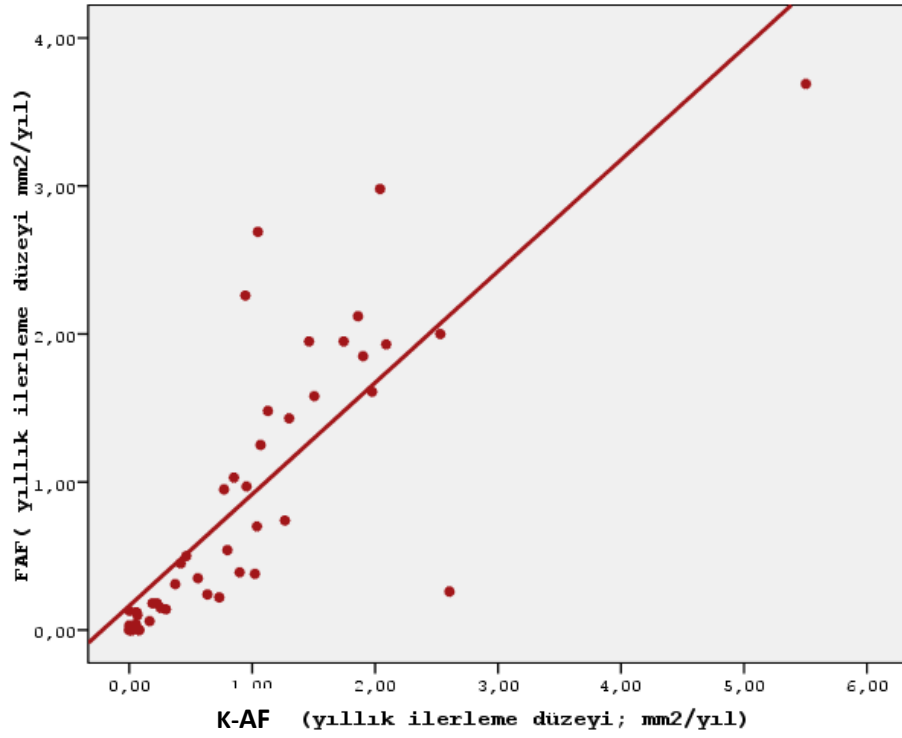


Grafik 4.2 : K-AF lezyon alanı ilk ölçüm ve son ölçüm dağılımı.

Tablo 4.4: FAF ve K-AF lezyon alanı ölçümlerinin ortalama yıllık ilerleme miktarlarındaki değişimlerinin ilişkisi

FAF - K-AF Yıllık Büyüme Hızları İlişkisi	
R	0,883
P	0,001**
<i>Spearman's korelasyon analizi</i> <i>**p<0,01</i>	

FAF lezyon alanı ölçümlerinin yıllık büyüme hızları ile K-AF lezyon alanı ölçümleri yıllık büyüme hızları arasında da pozitif yönde, %88,3 düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,883; p<0,01).



Grafik 4.3: FAF ve K-AF lezyon yıllık büyüme hızları ilişkisi.

4.3 Görme keskinliği bulguları:

Tablo 4.5: Görme keskinliği değişimlerinin LogMAR değerlendirmesi

Toplam (n=46)	GK LogMAR Ölçümleri			p
	Ort±SD	Min-Mak	Medyan	
İlk GK LogMAR Ölçümü	0,30±0,31	0,00-1,92	0,26	0,001**
Son GK LogMAR Ölçümü	0,48±0,33	0,00-2,00	0,40	
GK LogMAR (yıllık ortalama artış miktarı)	0,08±0,016	-0,69 – 0,51	0,07	

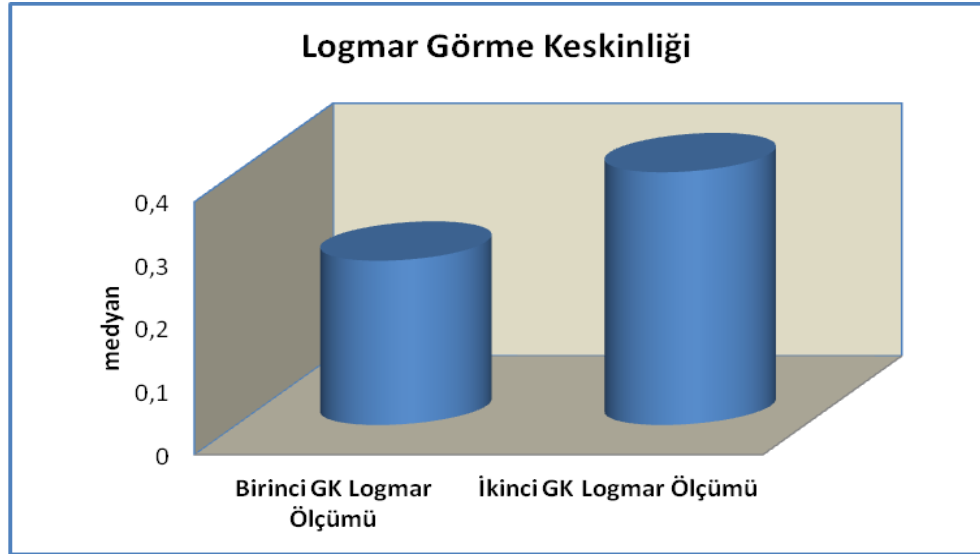
Wilcoxon Signed Rank test

**p<0,01

LogMAR düzeylerinde; ilk değerlere göre son alınan değerlerdeki yükseliş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur(p<0,01).

LogMAR GK değerlerinin yıllık ortalama artış hızları hesaplandığında; -0,69 ile 0,51 arasında ölçümlerde değişiklik saptandığı ve ortalama artışın

0,086±0,016 olduğu medyan değerinin ise 0,07 olarak saptandığı görülmektedir.



Grafik 4.4 : Logmar Görme keskinliği ilk ölçüm ve son ölçüm dağılımı.

Tablo 4.6: Snellen eşeline göre gözlerin en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değişiminin değerlendirmeleri

Toplam (n=46)	GK Snellen Ölçümleri			P
	Ort±SD	Min-Mak	Medyan	
İlk GK Snellen Ölçümü	0,58±0,26	0,01-1,00	0,56	0,001**
Son GK Snellen Ölçümü	0,41±0,26	0,01-1,00	0,36	
GK Snellen (Ortalama yıllık azalma miktarı)	-0,08±0,07	-0,27 – 0,00	-0,06	

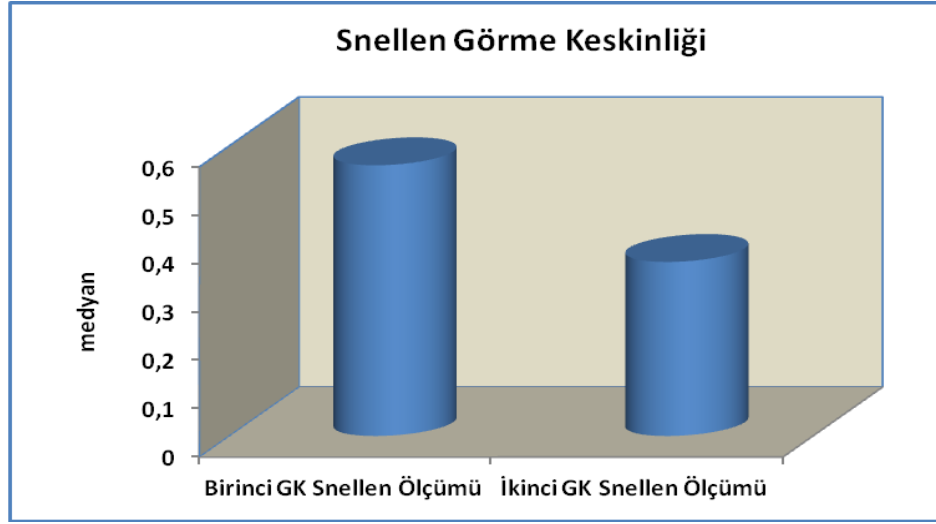
Wilcoxon Signed Rank test

**p<0,01

Snellen eşeline göre görme keskinliği düzeylerinde; ilk değerlere göre son alınan değerlerdeki düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur(p<0,01).

Snellen GK değerlerinin ortalama yıllık azalma hızları hesaplandığında; -0.27 ile 0 arasında değerlerde değişiklik saptandığı ve

ortalama azalma hızının $-0,08 \pm 0,07$ olduğu medyan değerinin ise $-0,06$ olarak saptandığı görülmektedir.



Grafik 4.5: Snellen Görme keskinliği 1.ölçüm ve 2.ölçüm dağılımı.

4.4. Görme keskinliği değişimi-lezyon büyüme hızı ilişkisi

Tablo 4.7: Görme keskinliği değişimleri (Snellen ve LogMAR) ile FAF ve K-AF ölçümlerinin ortalama yıllık ilerleme miktarlarının değişimlerinin ilişkisi

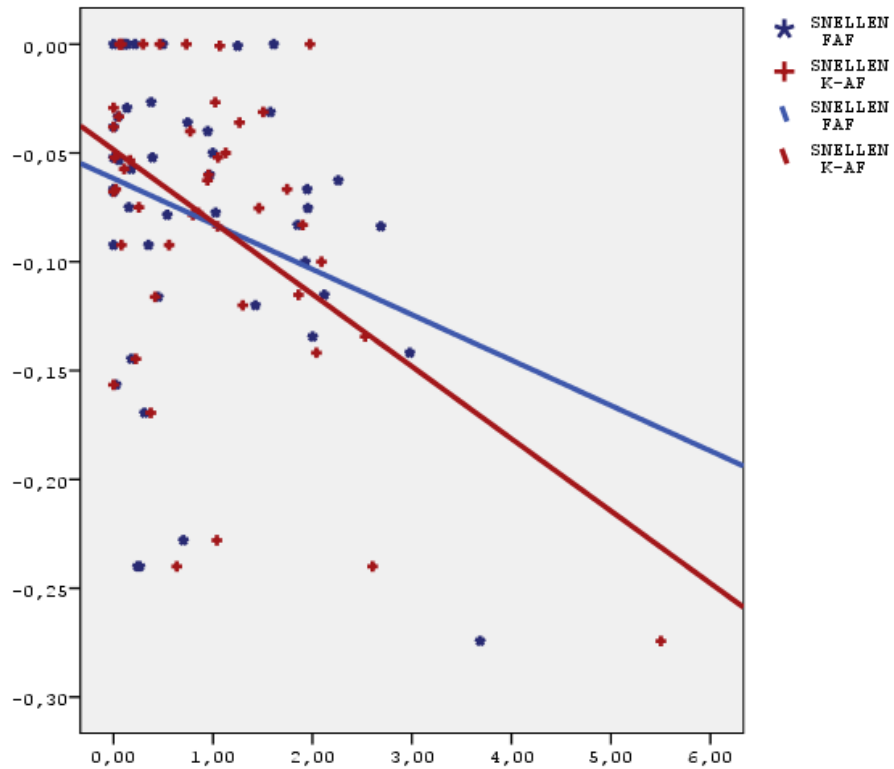
	Snellen GK (ortalama yıllık azalma miktarı)		LogMAR GK (ortalama yıllık artış miktarı)	
	r	p	r	p
FAF lezyon büyüme hızı (mm²/yıl)	-0,287	0,053	0,311	0,035*
K-AF lezyon alanı büyüme hızı (mm²/yıl)	-0,303	0,041*	0,362	0,013*
<i>Spearman's korelasyon analizi</i>				
	<i>*p<0,05</i>		<i>**p<0,01</i>	

Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarları ile FAF lezyon büyüme hızları arasında, negatif yönde %28,7 düzeyinde saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0,268$; $p>0,05$).

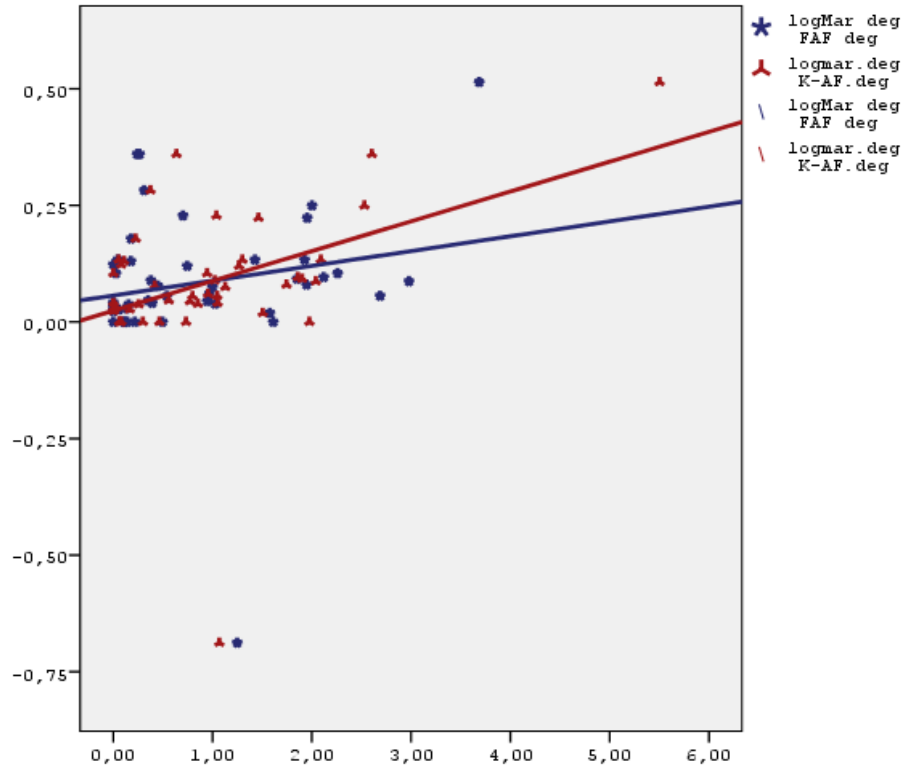
Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarları ile K-AF lezyon alanı büyüme hızı ölçümleri arasında, negatif yönde %30,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,303$; $p<0,05$).

LogMar görme keskinliği değerlerindeki ortalama yıllık artış miktarları ile FAF lezyon büyüme hızları arasında, pozitif yönde %31,1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,311$; $p<0,05$).

LogMar görme keskinliği değerlerindeki ortalama yıllık artış miktarları ile K-AF lezyon alanı büyüme hızı ölçümleri arasında, pozitif yönde %36,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,362$; $p<0,05$).



Grafik 4.6: Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarı ile FAF ve K-AF lezyon büyüme hızları ilişkisi.



Grafik 4.7 : LogMAR görme keskinliği yıllık artış miktarı ile FAF ve K-AF lezyon büyüme hızları ilişkisi.

4.5. Başlangıç görme keskinliği ve lezyon büyüklüğüne göre ölçümlerin değerlendirilmesi

Tablo 4.8: Başlangıç GK ile lezyon alanı ilerleme hızlarının değerlendirmesi ($\geq 0,63$ desimal, $\leq 0,2$ logMAR), ($< 0,63$ desimal, $> 0,2$ logMAR)

Toplam (n=46)	Başlangıç GK($\geq 0,63, \leq 0,2$) (n=23)			Başlangıç GK($< 0,63, > 0,2$) (n=23)			p
	Ort $\pm$ SD	Min-Mak	Medya n	Ort $\pm$ SD	Min-Mak	Medya an	
Logmar GK	0,05 $\pm$ 0,06	0,00-0,23	0,04	0,11 $\pm$ 0,21	-0,69 – 0,51	0,12	0,003**
Snellen GK	-0,07 $\pm$ 0,06	-0,23 – 0,00	-0,07	-0,08 $\pm$ 0,08	-0,27 – 0,00	-0,06	0,783
FAF (mm²/yıl)	0,60 $\pm$ 0,88	0,00-2,98	0,18	1,11 $\pm$ 0,93	0,00-3,69	0,96	0,019*
K-AF (mm²/yıl)	0,57 $\pm$ 0,61	0,00-2,04	0,29	1,30 $\pm$ 1,19	0,00-5,50	1,07	0,009**

Başlangıç GK ölçümlerine göre FAF lezyon alanı ölçümleri yıllık büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Başlangıç görme keskinliği 0,63 altında olan olguların FAF lezyon alanı ilerleme hızı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Başlangıç GK ölçümlerine göre K-AF lezyon alanı yıllık büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Başlangıç görme keskinliği 0,63 altında olan olgularda K-AF lezyon alanı ilerleme hızı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.9: Başlangıç lezyon büyüklüğü ($\geq 2,6 \text{ mm}^2$; ~1 disk alanı) göre lezyon ilerleme hızlarının değerlendirilmesi

Toplam (n=46)	Başlangıç lezyon $\geq 2,6 \text{ mm}^2$ (n=13)			Başlangıç lezyon $< 2,6 \text{ mm}^2$ (n=33)			P
	Ort $\pm$ SD	Min-Mak	Medya n	Ort $\pm$ SD	Min-Mak	Medya n	
LogMARGK	0,16 $\pm$ 0,13	0,00-0,51	0,13	0,05 $\pm$ 0,16	-0,69 – ,36	0,04	0,003**
Snellen GK	- 0,10 $\pm$ 0,07	-0,27 – 0,00	-0,10	-0,07 $\pm$ 0,06	-0,24 – ,00	-0,06	0,044*
FAF (mm²/yıl)	1,79 $\pm$ 1,02	0,04-3,69	1,92	0,49 $\pm$ 0,58	0,00-2,26	0,24	0,001**
K-AF (mm²/yıl)	1,80 $\pm$ 1,31	0,05-5,50	1,86	0,59 $\pm$ 0,60	0,00-2,60	0,46	0,001**
Mann Whitney U test		* $p<0,05$		** $p<0,01$			

Başlangıç lezyon büyüklük ölçümlerine göre logMAR görme keskinliği yıllık ilerleme miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ ve üzerinde olan olguların logMAR GK ölçümleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Başlangıç lezyon büyüklük ölçümlerine göre Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ ve üzerinde olan olguların Snellen GK yıllık azalma ölçümleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Başlangıç lezyon büyüklük ölçümlerine göre FAF lezyon alanı yıllık büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ ve üzerinde olan olguların FAF ölçümleri yıllık büyüme hızları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Başlangıç lezyon büyüklük ölçümlerine göre K-AF lezyon alanı yıllık büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ ve üzerinde olan olguların K-AF yıllık büyüme hızları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

4.6. Cinsiyete göre ölçümlerin değerlendirilmesi

Tablo 4.10: Cinsiyetlere göre ölçümlerinin değerlendirmesi

Toplam (n=46)	KADIN (n=25)			ERKEK (n=21)			P
	Ort±SD	Min-Mak	Medya n	Ort±SD	Min-Mak	Medya n	
LogMAR GK	0,08±1,87	-0,69 – 0,36	0,09	0,09±0,12	0,00-0,51	0,04	0,868
Snellen GK	-0,08±0,07	-0,24 – 0,00	-0,06	-0,08±0,06	-0,27 – 0,00	-0,07	0,237
FAF ($\text{mm}^2/\text{yıl}$)	0,82±0,93	0,00-2,69	0,70	0,89±1,06	0,00-3,69	0,39	0,800
K-AF ($\text{mm}^2/\text{yıl}$)	0,85±0,73	0,00-2,60	0,94	1,04±1,28	0,00-5,50	0,56	0,938

Mann Whitney U test

Cinsiyetlere göre logMAR görme keskinliği yıllık ilerleme miktarı ve Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyetlere göre FAF ölçümleri yıllık büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyetlere göre K-AF ölçümleri yıllık büyüme hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.7. Bilateral olgularda lezyon büyüme hızlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.11: Bilateral olgularda sağ ve sol taraf arasındaki lezyon ilerleme hızlarının değerlendirilmesi

Toplam (n=26)	Sağ taraf (n=13)			Sol taraf (n=13)			P
	Ort±SD	Min-Mak	Medyan	Ort±SD	Min-Mak	Medyan	
LogMAR							
GK	0,11±0,11	0,00-0,36	0,06	0,08±0,09	0,00-0,36	0,05	0,530
Snellen GK	-0,09±0,07	-0,24 – 0,00	-0,07	-0,06±0,06	-0,24 – 0,00	-0,06	0,328
FAF (mm²/yıl)	0,74±0,68	0,00-1,95	0,54	0,64±0,90	0,00-2,69	0,21	0,196
K-AF (mm²/yıl)	0,90±0,80	0,00-2,60	0,80	0,66±0,69	0,00-1,98	0,56	0,182

Wilcoxon Signed Rank test

Bilateral olgularda, sağ ve sol tarafın logMAR görme keskinliği yıllık ilerleme ve Snellen görme keskinliği yıllık azalma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sağ ve sol tarafın FAF ölçümlerinde lezyon büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sağ ve sol tarafın K-AF ölçümleri lezyon büyüme hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.12 Rölatif fundus otofloresans ve kızılötesi otofloresans yoğunluk karşılaştırması

Bir gözde en az bir alanda görülen FAF&K-AF yoğunluk değişimleri	Orta-İleri Kuru Tip YBMD(%)
FAF & K-AF artmış	%70,4
FAF & K-AF azalmış	%77,2
FAF & K-AF floresans yok	%34,8
Artmış FAF & azalmış K-AF	%39,5
Artmış FAF & normal K-AF	%67,4
Normal FAF & azalmış K-AF	%78,4
Normal FAF & artmış K-AF	%74,4
Azalmış FAF & artmış K-AF	%18,6
Azalmış FAF & normal K-AF	%25,0

Tüm hasta gruplarına baktığımızda FAF ve K-AF arka kutup görüntüleri hastalık evresi ile ilişkili olarak değişen oranlarda herhangi bir alanda artmış/azalmış floresans gösteren bölgeler içermektedir.

5.TARTIŞMA

Kuru tip YBMD halen tedavisi yapılabilen bir hastalık olmamakla birlikte yaşlı insan popülasyonu artışıyla legal körlüklerin en yaygın nedeni olarak karşımıza çıkan bir hastalıktır. Deneysel ve klinik anlamda da oldukça fazla miktarda tedavi çalışmaları yapılmaktadır (98,99). Bu süreçte hastalık patofizyolojisi ve hastalık karakteristikleri belirlenerek hastalık progresyonu için risk faktörleri ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Hastalığın tanısında ve takibinde fundus fotoğrafı , floresein anjiografi, indosiyanin yeşili anjiografi ve optik koherens tomoğrafi gibi birçok yöntem tanımlanmışken fundus otofloresans görüntüleme yöntemlerinin tanı ve takipte öne çıktığı ve hastalık tedavi modalitelerine yön vermekte önem arz ettiği son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8,9,10).

FAF görüntüleme RPE bütünlüğü hakkında lipofusine bağımlı görüntü sağlayan, yaygın kullanılan ve üzerinde birçok çalışma yapılarak lezyon görünümüne, boyutlarına, yaygınlığına bakılarak riskli hasta gruplarının belirlenmesinde etkin kullanılan bir yöntem haline gelmiş, yapılan çalışmalarda FAF kullanılarak elde edilen görüntülerde yapılan ölçümlerde coğrafik atrofi hastalarda atrofi büyüme hızının fazla olması, diğer gözün atrofi büyüme hızının yüksek olması, başlangıç atrofi boyutunun yüksek olması, FAF görüntülerinde atrofi çevresindeki artmış floresans alanın geniş olması gibi hastalık ilerlemesinde yüksek risk faktörleri tanımlanmıştır.

Ancak makular lezyonların belirlenmesi ise kısa dalga boylu ışığın (488 nm) makula pigmentleri tarafından emilmesi nedeniyle zorluklara neden olmakta bu da FAF etkinliğini kısıtlamaktadır (9).

Son zamanlarda RPE floroforlarından olan ve YBMD' nin patofizyolojik sürecinde lipofusin kadar önemli yer tutan melaninin floresans özelliklerinin keşfiyle ve KTLO teknolojisi ile RPE hakkında bilgi sağlamak amacıyla K-AF görüntülerinin alınması hastalığın patofizyolojik gelişiminin incelenmesi ve hastaların takiplerine yön vermek için bizlere yeni bir kapı açmıştır (8,89). Yine K-AF ile alınan görüntülerde belirlenen lezyonlar konvansiyonel FAF görüntülerinde belirlenen lezyonlarla farklı karakteristikler sergileyebileceği ortaya konulmuştur (8).

YBMD hastalarındaki makular lezyonlar FAF ve K-AF'da her ikisinde de artmış ya da azalmış otofloresans gösteren nokta ve çizgilenmeler şeklinde karşımıza çıkabildiği gibi bir biri ile ters varyasyonlarda saptanmıştır.

Atrofi alanlarında her iki görüntülemeye de tamamen floresans kaybı görülmekte ve RPE kaybı ile açıklanmaktadır. Artmış fagositik aktivite sonucu artan lipofusin formasyonu ve artmış melanogenez, melanolipofusin ve melanolizozom metabolizması veya melaninin oksijenizasyonuna bağlı floresans özelliğindeki değişimler her iki görüntülemeye de artmış floresans gösteren bölgelerin saptanmasına neden olduğu söylenmektedir (8,99). Sinyal yokluğunun sebebi ise retinal damarlar veya hemorajinin neden olduğu blokaj veya atrofi alanlarındaki RPE kaybıdır.

RPE hücrelerindeki fagositik aktivitenin azalması veya kaybı sonucu azalmış lipofusin üretimi ve azalmış melanin aktivitesine bağlı, coğrafik atrofi öncesi ileri düzey dejenerasyonun ifadesi olarak FAF ve K-AF'da azalmış floresans gösteren ortak noktaların görülebildiği de ifade edilmektedir (8).

Genel bilgilerde değinildiği üzere YBMD' nin patofizyolojik sürecinde görünen geniş yumuşak druzen, druzenoid PED, coğrafik olmayan ve coğrafik atrofi bölgeleri FAF' da ve K-AF'da artmış floresansa ve/veya azalmış floresansa neden olduğu görülmektedir. Biz de YBMD hastalarını almış olduğumuz çalışmamızda FAF'da ve K-AF'da artmış ve azalmış floresans gösteren bölgeleri patolojik olarak kabul ederek ölçümlemimizi bu bölgelerin tamamını dahil ederek lezyonun ilerlemesini saptamanın en doğru yöntem olduğunu düşündük.

Retina hastalıklarında görsel prognozu belirleyen en önemli unsurlardan biri yapılan çalışmalarda IS/OS tabaka bütünlüğünün korunup korunmadığı olarak bildirilmektedir. OKT IS/OS tabakasının değerlendirilmesinde oldukça değerli yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan başka YBMD' de fotoreseptör, RPE, koroid ve retinanın tüm tabakaları etkilenebilir. Şu an için otofloresans görüntüleme yöntemleri hangi tabakanın ne oranda etkilendiğini göstermekte zayıf kalmaktadır; ancak ilerleyen RPE, koroid ve bunlara muhtemel eşlik eden retinanın diğer tabakalarının görmeyi bozacak şekilde hasarlanması fundus otofloresans

görüntüleme yöntemleriyle rahatlıkla saptanabilmektedir. Diğer çalışmalara ilave olarak bizim yaptığımız çalışmada da gerek FAF gerek K-AF görüntülerinden alınan ölçümlerde hastalığın progresif olduğu, bu progresyonun lezyon çapının ilerlemesiyle görme keskinliğinin giderek azalması arasında doğru bir orantının bulunduğu saptanarak elde edilebilir. Literatürde yapılmış diğer çalışmalara bakıldığında görme keskinliğinden daha çok lezyon karakteristiklerinin ve lezyon boyutlarının ve paternlerinin dikkate alındığını, görme keskinliğinin ise lezyon progresyonu ile ilişkilendirilmediğini görmekteyiz (9,81,82).

Gerek FAF gerek K-AF görüntülemeye YBMD' ye ait klinik belirtiler artmış ve azalmış floresans göstermekle birlikte diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da görme keskinliğini bozan en önemli görünüm her iki yöntemde de azalmış otofloresans görünüm(atrofi) alanının genişlemesi olarak saptanmıştır. Hastaların yaptığımız ilk ölçümlerinde artmış floresan veren lezyon alanlarının toplam lezyon alanına oranı son ölçüme göre azalmakta, azalmış floresan veren alan oranı giderek artmaktadır (Şekil 2.30). Öyleki hastaların gerek FAF gerek K-AF son ölçümlerinde lezyonun tamamına yakını hipofloresan yani atrofik olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamıza alınan hastaların yaşları 59 ile 91 arasında olup yaş ortalaması $79,45 \pm 7,22$ idi. Cinsiyet dağılımı olarak 33 hastanın 17(%51,5)' si erkek, 16(%48,5)' sı ise bayan hasta idi. Ayrıca 33 olgunun % 33,3' ü sağ taraf; %27,3'ü sol taraf ve %39,4' ü ise her iki taraf gözleri çalışmaya dahil edildi. Bu özelliklerle hasta grubumuz genel olarak YBMD kliniği ile ve literatürdeki çalışma grupları ile uyumlu demoğrafik özellikler arz etmektedir (8,95).

Daha önce yapılan çalışmalarda CA olguları üzerinde yapılan atrofi alan ölçümlerinin sadece FAF görüntülerinde yapılmış olduğu literatürde görülmektedir (94-96). Bizim çalışmamız orta ve ileri düzey kuru tip YBMD hastalarında düşük ve yüksek floresans veren tüm lezyonların ölçülmüş olması ve hem FAF hem de K-AF görüntüleri üzerinde lezyon alanı ölçümü yapılmış olması ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. İki görüntüleme

yönteminin kullanımı ile patolojik retina alanları daha etkin bir şekilde saptanabilmekte ve lezyon takibi açısından da bu avantaj sağlamaktadır.

Ulrich Kellner ve diğ. (8)'in 308 gözü ele alan çalışmalarında lezyon alanlarını subjektif olarak karşılaştırmalarında FAF ve K-AF ile görünen lezyonların büyük çoğunlukla yakın boyutlarda olduğunu, az bir kısım görüntüde FAF ile görülen lezyonların KNV' ye bağlı lezyon çevresinde görülen eksudasyonun neden olduğu artmış floresansa bağlı olarak daha geniş olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gerek başlangıç lezyon alanı gerek sonuç lezyon alanı ölçümleri K-AF ölçümleri FAF'da yapılan lezyon alanı ölçümlerine göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2-4.3). Bunun nedeni olarak sadece kuru tip YBMD lezyonlarının büyüklüğünün ve ilerleme hızının hesaplanması yanısıra artmış floresan gösteren alanların sınırlarının daha zor seçilebilmesi, özellikle azalmış floresan veren foveal ve parafoveal lezyonların foveal fotopigmentlerin absorpsiyonuna bağlı olarak FAF'a nazaran K-AF'da daha kolay görüntülenebilmesi ve RPE lezyonlarının daha erken dönemde K-AF tarafından saptanıyor olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda FAF ile yapılan lezyon alanı ölçümü yıllık ortalama ilerleme hızını $0,85 \pm 0,93 \text{ mm}^2$ olarak tespit ederken, K-AF ile yapılan lezyon alanı ölçümü yıllık ortalama ilerleme hızını $0,93 \pm 1,01 \text{ mm}^2$ olarak tespit ettik. Her iki yöntemle tespit edilen lezyon ilerleme hızları birbirine yakın olması ve istatistiksel olarak her iki yöntemle ölçülen alanların değişimi anlamlı bir şekilde artmış olması lezyonları belirleyebilmede K-AF'ın FAF kadar etkin olabileceğini düşündürmektedir. *Göbel* (9) ve arkadaşları atrofi sınırında artmış FAF düzeylerine göre atrofi ilerleme hızlarının değiştiğini; en az ilerlemeyi hiç artmış otofloresans göstermeyenlerde ($0,38 \text{ mm}^2/\text{yıl}$), en yüksek ilerleme hızını ise atrofi sınırında difüz artmış floresans gösterenlerde ($1,77 \text{ mm}^2/\text{yıl}$) saptamışlardır. Ölçüm yöntemimizde sadece atrofi alanlarını değilde tüm lezyonları ölçme şeklinde olduğu için bulduğumuz sonuç bu çalışmada bulunan tüm ilerleme hızlarının ortalaması ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Yine çalışmamızda FAF lezyon alanı ölçümlerinin yıllık büyüme hızları ile K-AF lezyon alanı ölçümleri yıllık büyüme hızları arasında da pozitif yönde, %88,3 düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı($r=0,883$; $p<0,0$) ilişki saptanmış olup FAF ve K-AF ölçümlerinin yüksek korelasyon gösterdiği ve K-AF'ın FAF kadar etkili bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda görme keskinliğindeki bozulmayı logMAR' a göre ortalama $0,08\pm0,016$ artış olarak saptadık. K-AF lezyon alanı ilerleme hızı ile görme keskinliğindeki değişim arasındaki ilişkiyi FAF lezyon alanı ilerleme hızına göre istatistiksel olarak daha anlamlı saptadık ($r=0,362$; $p<0,05$), ($r=0,311$; $p<0,05$). Bu da bize K-AF ölçümlerindeki artışın görme keskinliği değişimini daha iyi gösterdiğini düşündürmüştür.

Başlangıç lezyon büyüklüğü($\geq 2,6\text{mm}^2$, $<2,6\text{mm}^2$) ve görme keskinliğine göre($>0,2$, $\leq 0,2$ logMAR; desimal $<0,63$, $\geq 0,63$) yapılan ölçümlerde büyük lezyonu ve düşük görme keskinliği olanlarda görme keskinliğindeki değişim sırasıyla logMAR' a göre $0,16\pm0,13$, $0,11\pm0,21$ olarak saptanmıştır. FAF lezyon ilerleme hızı $1,79\pm1,02\text{mm}^2/\text{yıl}$, $1,11\pm0,93\text{mm}^2/\text{yıl}$ olarak saptanmıştır. K-AF lezyon ilerleme hızı $1,80\pm1,31\text{mm}^2/\text{yıl}$, $1,30\pm1,19\text{mm}^2/\text{yıl}$ olarak saptanmıştır. Küçük lezyonu ve yüksek görme keskinliği olanlarda sırasıyla logMAR'a göre değişim $0,05\pm0,06$, $0,05\pm0,16$ olarak saptanmıştır. FAF lezyon ilerleme hızı $0,49\pm0,58\text{mm}^2/\text{yıl}$, $0,60\pm0,88\text{mm}^2/\text{yıl}$ olarak saptanmıştır. K-AF ilerleme hızı ise $0,59\pm0,60\text{mm}^2/\text{yıl}$, $0,57\pm0,61\text{mm}^2/\text{yıl}$ olarak saptanmıştır (Tablo 4.8-4.9). *Fleckenstein* (94) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir gözün YBMD açısından durumunun diğer gözde bulunan CA ilerleme hızını etkilemesi açısından iki taraflı CA' sı olan olgularda ve atrofi boyutu büyük olanlarda atrofi ilerleme hızını diğer gözü erken/orta evre YBMD olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır ancak bir gözdeki lezyon boyutunun aynı gözde lezyon ilerleme hızına olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise aynı gözde başlangıçta büyük lezyonu ve düşük görme keskinliği olanlarda başlangıç lezyonu küçük ve görme keskinliği yüksek olanlara nazaran lezyon ilerleme hızlarındaki artışın ve görme keskinliğindeki düşme

hızlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmekte olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak hem FAF'da hem de K-AF'da görünen büyük lezyonların küçük lezyonlara göre daha hızlı büyümesi lezyon büyüdükçe ilerleme hızının da arttığını göstermektedir. Doğal olarak görme keskinliğindeki düşme lezyon ilerleme hızı ile orantılı olarak değişmektedir. Sunness ve ark. (62) da daha önce yaptıkları bir çalışmada CA boyutu büyük olanlarda lezyon ilerleme hızının daha yüksek olduğunu bizim çalışmamızdakine benzer olarak bulmuşlardır.

Cinsiyete göre görme keskinliğindeki azalmayı logMAR'a göre kadında $0,08 \pm 1,87$, erkekte $0,09 \pm 0,12$, FAF lezyon ilerleme hızını kadında $0,82 \pm 0,93$, erkekte $0,89 \pm 1,06$; K-AF lezyon ilerleme hızını kadında $0,85 \pm 0,73$, erkekte $1,04 \pm 1,28$ olarak saptadık. Her iki cinsiyette de ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Literatürde cinsiyete göre lezyon ilerleme hızı ayırımına rastlamadık ancak; *Lechanteur* ve diğ. (100)'nin yaptığı bir çalışmada bir gözünde son dönem YBMD bulunan kadınlarda diğer gözünde atrofi gelişiminin ve ilerleme hızının daha fazla olduğunu ifade edilmektedir.

Çalışmamızda ayrıca simultane alınan FAF ve K-AF görüntülerinde değişik oranlarda artmış ve/veya azalmış floresans varyasyonları saptadık (Tablo 4.12). Yine *Ulrich Kellner* ve diğ. (8)'in yaptığı çalışmada çoğu gözlerde CA komşuluğundaki retinal alanlarda RPE alterasyonlarının olduğu %41,6' sında artmış K-AF, %32,5' inde artmış FAF, %22,1' inde hem artmış K-AF hem de artmış FAF görünümüleri saptanmıştır. Ayrıca tüm hastalar göz önüne alındığında YBMD klinik görünümüne göre atrofili ve atrofisi olmayan hastaların fundus görünümünde değişen oranlarda beraber artmış FAF ve K-AF floresansı, beraber azalmış FAF ve K-AF floresansı, FAF floresansı artarken azalan K-AF floresansı veya tam tersi şekilde gibi görünümlemler saptanmıştır ve bu YBMD'nin klinik yelpazesinin çok geniş olmasına ve lipfusinozis, melanogenezis ve melanolipofusinojenenezisin fizyopatolojik metabolizmalarının değişen oranlarda hastalarda gerçekleşmekte olduğuna dayandırılmıştır. Bu da YBMD patofizyolosinde halen bilinmeyen mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir. Bizim

Çalışmamızda kuru tip YBMD hastalarımızda %78,4 oranında normal FAF-azalmış K-AF floresansı ve %74,4 oranında normal FAF-artmış K-AF otofloresansı veren lezyonların saptandık. Bu ise bize FAF görünümü normalken K-AF görünümleri özellikle foveal ve parafoveal lezyonları erken aşamada gösterebilmekte olduğunu ve bu açıdan FAF'a göre daha iyi olduğunun doğruluğunu ortaya koymaktadır (101).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

K-AF da lezyon büyüme hızı FAF lezyon büyüme hızına göre görme keskinliği azalması ile daha orantılı bulunmuştur.

K-AF ve FAF da saptanan lezyon büyüklüğü arttıkça saptanan küçük lezyonlara nazaran lezyon büyüme hızı da artmaktadır.

Lezyon karakteristikleri her iki görüntüleme yönteminde YBMD safhalarına göre değişen oranlarda varyasyon gösteren artmış ve/veya azalmış floresans özellikleri sergileyebilmektedir. Bu da YBMD patofizyolosinde halen bilinmeyen mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca K-AF'ın özellikle foveal ve parafoveal lezyonları foveal pigment gölgelenmesine bağlı olarak erken aşamada göstermede FAF'a göre daha iyidir.

Merkezi atrofi artışı ile görme keskinliği kaybındaki artış arasında doğru orantı bulunmaktadır.

Sonuç olarak; YBMD' nin ilerleme süreci K-AF ile FAF kadar iyi saptanıp değerlendirilebilir. FAF ile beraber birbirini tamamlayıcı tetkikler olarak K-AF görüntüleme de hastalarda dikkate alınıp değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir.

7.KAYNAKLAR

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:257–293.
2. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, ve ark. : Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114:1157–1163.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, ve ark. : Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:253–262.
4. Haab O. *Centralblatt Augenheilkd* 9, 384-391;1885
5. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486-95.
6. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, ve ark. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):477-85
7. Pauleikhoff D, Hermans P, Holz FG, ve ark. Histopathology. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. *Age-related macular degeneration*. New York, NY: Springer-Verlag, 2004:47–67.
8. Ulrich Kellner, Simone Kellner, Silke Weinitz : Fundus Autofluorescence (488nm) and Near-Infrared Autofluorescence (787nm) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 30:6–15, 2010.
9. Arno P. Göbel, Monika Fleckenstein Steffen Schmitz-Valckenberg Christian K. Brinkmann Frank G. Holz: Imaging Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2011;226:182–190.
10. Raimondo Forte, Giuseppe Querques, Lea Querques, ve ark. : Multimodal imaging of dry age-related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: e281–e287

11. Clinical anatomy of the visual system. Lee Ann Remington, 2005
12. Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the human eye. Philadelphia: WB Saunders; 1971: 491-8
13. Gass JDM. : Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classification. II. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmology 1967;63:573-85.
14. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY. Features of age-related maculopathy in a black population: The Barbados Eye Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113: 728-35.
15. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A ve ark. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam study. Ophthalmology 1995; 102: 205-10.
16. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1995; 102: 1450-60.
17. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology 1991; 98: 1128-1134.
- 18- Leibowitz HM, Krueger DE, Mauser LR, ve ark. : The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults. Surv Ophthalmol 1980; 24, 335-610.
19. Friedman DS, Kotz J, Bressler NM, Rahmani BJ, Tielsch JM. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. Ophthalmol 1999; 106:1049-1055.
20. Vinding T. 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;76:609-16.

21. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZ J Ophthalmol*. 1997 ;25:13-5.
22. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JR ve ark.: Macular degeneration and early menopause:a case study. *BMJ* 1995;310:1570-1.
23. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S., ve ark. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos. *Ophthalmology* 2004; 111: 1288-1297.
24. Eye Disease Case-Control Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
25. 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. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224-2232.
26. Klein R, Klein B, Jensen Sc., ve ark. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmology* 1994; 101: 1969-1979
27. Klein R, Klein BEK, Jensen SC., ve ark. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1354-1359
28. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML., ve ark. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 404-409.
29. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration any cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmol Epidemiol* 1999; 6: 125-143
30. Winson H, Scgwartz D, Bhatt H, ve ark. : Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 615-24

31. Klein R, Klein BE, Jensen SC, ve ark. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104: 7-21.
32. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, ve ark. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol.* 1983;118:213-27.
33. Klein R, Klein BE, Linton KL ve ark. The relation of age-related maculopathy to smoking. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200
34. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for Neovascularization for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708
35. Bell S.Klein R. Azen A. ve ark. :Smoking,alcohol intake,estrojen use,and Age-related macular degenereation in Latinos:The Los Angeles Latino Eye Study.*Am J Ophthalmol* 2006;141:79-87
36. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, ve ark. Dietary fat and risk for advanced agerelated macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-9.
37. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, ve ark. Cholesterol and age-related macular degeneration:Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-2.
38. A case control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. risk factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2000; 107:2224-2232
39. Cruickshanks.K Klein R.Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 514-518
40. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for Neovascularization for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708

41. Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. May 2009;127(5):674-80.
42. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. Jul 2006;124(7):981-6.
43. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. Jun 2003;121(6):785-92.
44. Okubo A, Rosa RH, Fan JT, et al. RPE residual body content, autofluorescence and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(suppl):380.
45. Von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:478-86.
46. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. Sep 2005;77(3):389-407.
47. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:27-32.
48. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. Sep 2005;77(3):389-407.
49. Gold B, Merriam JE, Zernant J. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458-62.
50. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. Dec 2001;73(6):887-96.

51. Esparza-Gordillo J, Soria JM, Buil A, ve ark. : Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics*. May 2004;56(2):77-82.
52. Sarls SH. Ageing and degeneration in macular region : a clinicopathological study. *Br. J Ophthalmol*. 92:933-943,1992.
53. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao C.: Age related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol*. 1990;109 :265-278.
54. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and Treatment, 4th edn. St louis : Mosby ;1997.
55. Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:2224-2232,107.
56. Donders FC. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Arch Ophthalmol* 1854; 1(II):106–18.
57. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in agerelated macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser-photociagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:1–29.
58. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:993-943
59. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1570–4.
60. Maguire MG. More pieces fort he age-related macular degeneration puzzle. *Ophthalmology* 1997;104:5-6
61. Scahtz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration: rate of spread of geografic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 96: 1541-1551,1989.
62. Sunness JS ve ark. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1996, 106: 1768-1779.

63. Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 102: 621-625,1986.
64. Sunness JS, Schuchard R, Shen N, ve ark. Landmark-driven fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope (SLO). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1863–74.
65. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of The retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2:552–77.
66. Ferris FL, III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
67. Solmaz AKAR: Makula Hastalıkları, Göz Hastalıkları kitabı. : İstanbul Üniversitesi Basım Yayınevi İstanbul : 2008,375-382.
68. Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977; 75: 180-254.
69. Sunnes JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA ve ark. Enlargment of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106:1768-79.
70. Schuman S, Puliafito C, Fujimoto J. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases, Second Edition, Volume 1, 2004; 3.
71. Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 407–412.
72. Bellmann C, Holz FG, Schapp O, Völcker HE, Otto TP: Topography of fundus autofluorescence with a new confocal scanning laser ophthalmoscope (in German). *Ophthalmologie* 1997; 94: 385–391.
73. Solbach U, Keilhauer C, Knabben H, Wolf S: Imaging of retinal autofluorescence in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 1997; 17: 385–389.

74. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Ageing human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 19: 195-200.
75. Sparrow JR, Boulton M: RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005; 80: 595–606.
76. Boulton M, Dayhaw-Barker P: The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye* 2001; 15: 384–389.
77. Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME: Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2303–2308.
78. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ: In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 718–729.
79. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vis Res* 1992; 32: 105-110
80. Delori FC, Flechner MR, Goger DG, ve ark. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 496-504
81. Schmitz-Valckenberg S, Jorjick J, Unnebrink K ve ark. Analysis of scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 40: 73-78.
82. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG: Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 96–117.
83. Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE: Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1051–1056.

84. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M ve Ersanlı D: Herediter Retina Hastalıklarında Kızılötesi Fundus Otofloresansı. *Ret-Vit* 2008;16:245-249.
85. John Chopin Hwang, Jackie W. K. Chan, Stanley Chang, and R. Theodore Smith Predictive Value of Fundus Autofluorescence for Development of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47: 2655–2661.
86. Weinberger AW, Lappas A, Kirschkamp T, Mazinani BA, Huth JK, Mohammadi B, Walter P: Fundus near infrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3098–3108.
87. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, ve ark. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27: 145-152.
88. Kellner U, Kellner S ve Weinitz S : Chloroquine retinopathy: lipofuscin and melanin related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2008;116: 119–127.
89. Claudia N.Keilhauer ve François C. Delori: Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3556–3564.
90. Peters S, Lamah T, Kokkinou D, ve ark. Melanin protects choroidal blood vessels against light toxicity. *Z Naturforsch* 2006;61:427-433.
91. Raimondo Forte, Giuseppe Querques, Lea Querques ve ark. : Multimodal imaging of dry age-related macular degeneration *Acta Ophthalmol*. 2012: 90: e281–e287.
92. Schmitz-Valckenberg S, Lara D, Nizari S, Normando EM, Guo L, Wegener AR, TufailA, Fitzke FW, Holz FG, Cordeiro MF: Localisation and significance of in vivo near-infrared autofluorescent signal in retinal imaging. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1134–1139.
93. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı D, Bilge AH: Farklı gözdeki patolojilerinde fundus otofloresansı. *Turk J Ophthalmol*. 2007;37:469-73.

94. Monika Fleckenstein, Christine Adrion, Steffen Schmitz-Valckenberg, ve ark. Concordance of Disease Progression in Bilateral Geographic Atrophy Due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:637–642.
95. Monika Fleckenstein, Steffen Schmitz-Valckenberg, Christine Adrion, ve ark.. Progression of Age-Related Geographic Atrophy: Role of the Fellow Eye *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:6552– 6557.
96. Steffen Schmitz-Valckenberg, Almut Bindewald-Wittich, Joanna Dolar-Szczasny, ve ark. : Correlation between the Area of Increased Autofluorescence Surrounding Geographic Atrophy and Disease Progression in Patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2648–2654.
97. Age-related Eye Disease study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417-1436.
98. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY ve ark. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23; 169(4):335-41.
99. Taylor HR, Munoz B, West S, Bressler NM, Bressler SB, Rosenthal FS. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1990;88:163-173.
100. Yara T. E. Lechanteur, Johannes P. H. van de Ven, Dzenita Smailhodzic : Genetic, Behavioral, and Sociodemographic Risk Factors for Second Eye Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5846–5852.
101. Noemi Lois, John V. Forrester. : *Fundus Autofluorescence.* Lippincott Williams&Wilkins. s.100, 2009.