



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEK TARAFLI NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI
MAKULA DEJENERASYONUNDA
DİĞER GÖZ OKT BULGULARI**

Dr. Sepideh LOTFI SADIGH

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEK TARAFLI NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI
MAKULA DEJENERASYONUNDA
DİĞER GÖZ OKT BULGULARI**

Dr. Sepideh LOTFI SADIGH

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bora ELDEM
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecindeki her aşamada değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora Eldem'e, Sayın Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma ve göz polikliniği çalışanlarına, teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman hayatımın her aşamasında yanımda olan, desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, bana cesaret veren ve yolumu aydınlatan biricik anneme sonsuz şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Bana hekimlik mesleğini sevdiren, Rahmetli babam, Prof. Dr. Ahmad LOTFI'yi aşk, özlem ve sevgiyle anıyorum.

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından itibaren varlığı benim için güven veren, her başım sıkıştığında yardımına koşan değerli arkadaşım Dr. Elmira RASSAM'a minnettarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, uzaktanda olsa hep desteğini hissettiğim ve bu tezi hazırlamamda sonsuz yardımları geçen Op. Dr. Ardalan GOLBAHAR HAGHİGH'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sepideh LOTFI SADIGH

ÖZET

LOTFI SADIGH S. Tek Taraflı Neovasküler YBMD’de Diğer Göz OKT Bulguları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji Tezi, Ankara, 2022.

Bu çalışmanın amacı Türk yaşlı popülasyonunda tek taraflı neovasküler YBMD ile takip edilen hastaların diğer gözlerini muayenenin yanısıra gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden faydalanarak neovaskülerizasyon gelişmesinde önemli risk faktör olan OKT biobelirteçlerin neovaskülerizasyon gelişmeden önce tesbit etmektir. Tek taraflı Neovasküler YBMD’ si olup diğer gözleri normal veya erken/orta evre kuru tip YBMD olan 168 hastanın 168 gözü çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların yaş, cinsiyet, Sigara öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve YBMD aile öyküsü varlığı sorgulandı.

Tüm olgulara takipleri süresince rutin göz muayenesi yanısıra her vizitte OKT ve renkli FF çekimi yapıldı. OKT görüntülemesinde ETDRS otomatik protokolünün 3’lü dairesel segmentasyonundan yararlanarak 3mm ve 6 mm’lik alanlarda drusen hacmi hesaplandı.

Tüm görüntülerde intraretinal hipereflektif material (IRHF), Subretinal drusenoid deposit (SDD), drusen içinde heterojen reflektivite varlığı (hRF), pigment retina epitel dekolmanı varlığı (PED)değerlendirildi. Çalışmanın sonunda 27 gözde neovaskülerizasyon gelişirken,141 göz kuru tip olarak devam etmiştir.

Neovaskülerizasyon gelişen gözlerde neovaskülerizasyon bulgusu ortaya çıktıktan bir önceki ziyaret bulguları değerlendirmeye alınmıştır ve son ziyaret olarak yazımızda geçmektedir. 168 Hastadan 80’i kadın (% 47) ve 88’i erkek (%53) olup, yaş ortalaması 75.87 ± 10.26 (56- 96) idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Tüm olgulardan çalışma başlangıcında temel OKT görüntüsü elde edildi.

Ortalama takip süresi 23.62 ± 5.15 ay idi. Çalışmanın sonunda 141 hastanın 141 diğer gözü (çalışma gözü) (%83.9) non-neovasküler iken,27 hastanın 27 gözünde (%16.1) neovaskülerizasyon gelişti. Neovasküler bulgusu olan hastaların, neovaskülerizasyon gelişmeden bir önceki görme keskinliği ve OKT görüntüsü değerlendirilmeye alındı. Çalışma süresi boyunca hiç bir gözde coğrafik atrofi gelişme bulgusuna raslanmadı. Sigara kullanımı neovasküler grupta non-neovasküler gruba

nazaran yüksek bulundu, sigara kullanımı neovaskularizasyon riskini 2.58 kat arttırmaktaydı (OR= 2.58, p=0.02). Non-neovasküler grupta 3mm'lik ve 6 mm'lik dairelerde drusen hacminin ≥ 0.03 mm³'den büyük olması YBMD ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (p <0.001, R=0.61, R=0.24 sırasıyla). Neovasküler grupta IRHF, SDD, hRF ve 6mm'lik fovea merkezli dairesel alanda drusen hacmi hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu grupta en yüksek riski sağlayan faktör ise intraretinal hiperreflektif odak (p<0.001,R=0.76) olarak bulunmuştur. 3mm'lik ve 6 mm'lik dairelerde drusen hacmini ≥ 0.03 mm³'den büyük olması non-neovasküler YBMD ilerlemesinde önemli rol oynarken 3mm'lik dairesel alandaki drusen hacmi hastalığın ilerlemesi ile daha anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur (p <0.001, R=0.61, R=0.24 sırasıyla). Neovasküler grupta IRHF, SDD, hRF ve 6mm'lik fovea merkezli dairesel alanda drusen hacmi hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur ve en yüksek riski sağlayan faktör intraretinal hiperreflektif odak (p<0.001,R=0.76) olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Optik Koherens Tomografi, Tek Taraflı Neovasküler

ABSTRACT

LOTFI SADIGH S. Evaluation of Fellow Eye in Turkish population of Unilateral Neovascular Age Related Macular Degeneration By Optical Coherence Tomography. Ankara, 2022. The aim of this study is to study fellow eyes of unilateral neovascular AMD in the Turkish elderly population by utilizing the OCT is to detect biomarkers before neovascularization develops. 168 eyes of 168 patients with the disease were included in the study. Age, gender, smoking of all cases history, hypertension, hypercholesterolemia and family history of AMD were questioned. In addition to routine eye examination during follow-up visits, OCT and color fundus photographs were performed in all cases at each visit. By using the ETDRS automatic segmentation protocol in OCT imaging drusen volume was calculated in 3mm and 6mm areas. Intraretinal hyperreflective material (IRHF), Subretinal drusenoid in all images deposit (SDD), presence of heterogeneous reflectivity in drusen (hRF), pigment retinal epithelium detachment (PED) was evaluated. At the end of the study, 27 eyes developed neovascularization, while, 141 eyes continued as dry type. Of 168 patients, 80 (47%) were female and 88 (53%) were male, with a mean age of 75.87 ± 10.26 (56-96). There was no difference in terms of age and gender distribution between the two groups. Baseline OCT image was obtained from all subjects at the beginning of the study. The mean follow-up period was 23.62 ± 5.15 months. At the end of the study, 141 of 141 patients eye (study eye) (83.9%) was non-neovascular, while 27 eyes (16.1%) of 27 patients developed neovascularization. There was no evidence of geographic atrophy development in any eye during the study period. Results represented smoking increased the risk of neovascularization 2.58 times (OR= 2.58, $p=0.02$). In the non-neovascular group, drusen volume ≥ 0.03 in 3mm and 6mm circles with the size greater than mm^3 has been shown to play an important role in the progression of AMD ($p < 0.001$, $R=0.61$, $R=0.24$ respectively). In the neovascular group, IRHF, SDD, hRF and drusen volume in 6mm circular area centered on the fovea was associated with the increased risk of disease progression. The factor providing the highest risk in this group was intraretinal hyperreflective focus ($p < 0.001$, $R=0.76$). While drusen volume greater than $\geq 0.03 \text{ mm}^3$ in 3mm and 6mm circles played an important role in the progression of non-neovascular AMD, drusen volume in the 3mm

circular area was found to be more significantly associated with disease progression ($p < 0.001$, $R = 0.61$, $R = 0.24$ respectively). In the neovascular group, IRHF, SDD, hRF, and drusen volume in a 6mm fovea-centered circular area were associated with disease progression, and the factor providing the highest risk was found to be intraretinal hyperreflective focus ($p < 0.001$, $R = 0.76$).

Key Words: Age Related Macular Degeneration, Optic Coherence Tomography, Unilateral Neovascularization



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YBMD Epidemiyolojisi	3
2.2. YBMD Risk Faktörleri	4
2.2.1. Sosyodemografik Risk Faktörler	4
2.2.1.1. Yaş	4
2.2.1.2. Cinsiyet.....	4
2.2.1.3. Irk	4
2.2.1.4. Sosyoekonomik Durum	5
2.2.2. Oküler Risk Faktörleri.....	5
2.2.2.1. Refraksiyon Kusurları:	5
2.2.2.2. İris Rengi.....	5
2.2.2.3. Katarakt.....	5
2.2.3. Davranış ve Yaşam Tarzı Faktörleri.....	6
2.2.3.2. Diyet.....	6
2.2.3.3. Obezite ve Fiziksel Aktivite.....	6
2.2.3.4. Güneş Maruziyeti	7

2.2.3.5. İlaç Kullanımı	7
2.2.4. Diğer Risk Faktörler	7
2.2.4.2. Hipertansiyon	7
2.2.4.3 Kolesterol Düzeyi.....	7
2.2.4.4 Diabetes Mellitus (DM)	8
2.2.4.5 Genetik Faktörleri	8
2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patofizyolojisi	8
2.3.1. Yaşlanma.....	8
2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tipleri	9
2.4.1. Kuru Tip (Non- Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	9
2.4.1.1. Drusen	11
2.4.1. 2 Retiküler Psödodrusen (RPD) veya Subretinal Drusenoid Depozitler (SDD)	12
2.4.1.3. Retina Pigment Epitel Değişiklikleri	14
2.5. Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	17
2.5.1. Gizli Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 1)	17
2.5.2. Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 2)	18
2.5.3. Polipoidal Koroidal Vaskülopati	18
2.5.4. Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon	18
2.5.5. Yaş tip YBMD’de görülebilecek diğer bulgular	19
2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tani Yöntemleri	19
2.6.1. Fundus Floresein Anjiyografisi	19
2.6.2. İndosiyanın Yeşil Anjiyografisi	20
2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)	21
2.7. Erken Evre YBMD’nın İlerlemesinde Belirlenen OKT Biobelirteçleri	23
2.7.2. Heterojen Reflektiviteye Sahip Drusenoid Lezyonlar.....	25

2.7.3. Erken/Orta Evre YBMD'nin İleri Evre YBMD'ye Progresiyonunda Kullanılan Klinik Sınıflandırma.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. İstatistiksel Yöntemler	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-VEGF : Anti Vasküler Endotelial Growth Factor

BDES : Beaver Dam Eye Study

BlamD : Basal Laminar Deposits

BlinD : Bazal Linear Deposits

BMES : Blue Montan Eye Study

CA : Coğrafik Atrofi

c-RORA : Complete Outer Retinal Atrophy

DKZ : Dış Kollajen Zon

DM : Diabetes Mellitus

DV/DH : Drusen Hacmi

EDCCS : Eye Disease Case- Control Study

EDI : Enhanced Depth Imaging

EİDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FAF : Fundus Autofloresans

FAZ : Foveal Avasküler Zon

FFA : Fundus Floresein Anjiyografi

FPED : Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı

hDC : Hiporeflektif (heterojen) Drusenoid Core

HT : Hipertansiyon

İKZ : İç Kollajen Zon

IRHF : Intra Retinal Hiperreflektif Foci (Odak)

İ-RORA : İnccomplete Outer Retinal Atrofi

İSYA	: İndosiyanin Yesşili Anjiyografisi
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
L/Z	: Lutein ve Zeaksatin
LALES	: Los Angles Latino Eye Study
MNV	: Makuler Neovaskularizasyon
µm	: Mikrometre
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PKV	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	: Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RPD	: Retinal Psödodrusen
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SDD	: Subretinal Drusenoid Deposit
SD-OKT	: Spektral Domain Optik koherens Tomografi
UV	: Ultra Violet
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WARMGS	: Wisconsin Age- Related Makulopathy Grading System
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. RPE ve Bruch membran arasında bulunan BlamD ve BlinD formasyonu	10
Şekil 2.2. Subretinal Drusenoid Depozitler (SDD).....	14
Şekil 2.3. CLINICOPATHOLOGIC CORRELATION OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina. 2019 Apr;39 (4):802-816.....	16
Şekil 2.4. Spektrealis OKT	22
Şekil 2.5. OKT ile otomatik Retinal segmentasyonu.	23
Şekil 2.6. İntra-retinal hiperreflektif Odaklar.....	24
Şekil 2.8. Klinik skorlamayı gösteren bir diyagram.	27
Şekil 4.1. Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında Hipertansiyon, Hiperlipidemi ve sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı dağılımı	34
Şekil 4.2. OKT risk faktörlerinin non-neovasküler grupta başlangıç ve son ziyaret arası dağılımı.....	36
Şekil 4.3. Neovasküler grupta başlangıç ve son ziyaret arası OKT risk faktörlerinin dağılımı	38
Şekil 4.4. Non-neovasküler grupta başlangıç ve son ziyaret arasında progresyon dağılımı	40
Şekil 4.5. Neovasküler grupta başlangıç ve son ziyaretler arasında progresyon dağılımı.....	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında yaş dağılımı	32
Tablo 4.2.	Neovasküler ve Non-neovasküler gruplar arasında cinsiyet dağılımı	33
Tablo 4.3.	Neovasküler ve non-neovasküler grup arasında Hipertansiyon varlığı dağılımı	33
Tablo 4.4.	Non-neovasküler ve Neovasküler Gruplar arası Görme keskinliği karşılaştırması	35
Tablo 4.5.	Non-neovasküler grupta birinci ve son vizitte risk faktör değerlendirmesi.....	37
Tablo 4.6.	Neovasküler grupta birinci ve son vizitte risk faktör değerlendirmesi.....	38
Tablo 4.7.	Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında koroid kalınlığı karşılaştırması	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), makulayı etkileyen ve santral görme keskinliğinde azalmaya yol açan bir hastalıktır (1). Bruch membranı, koryokapillaris ve retina pigment epiteli üzerinde geri dönüşümsüz ve ilerleyici dejenerasyona sebep olur (2). Gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyon sayısındaki artışa bağı olarak YBMD görülme sıklığı da artmaktadır (1). Bu durum YBMD'yi ciddi bir halk sağılığı sorunu haline getirmektedir.

YBMD kuru tip (nonneovasküler veya atrofik) ve yaş tip (neovasküler veya eksüdatif) olmak üzere iki farklı klinik ile karşımıza çıkabilir. Kuru tip drusen, retina pigment epitel (RPE) anomalileri ve atrofi ile karakterize iken, yaş tipte koroidal neovaskülarizasyon gelişimi izlenir (3). Erken ve orta evre YBMD'de orta ya da büyük boyutlarda yumuşak drusena az miktarda görme kaybı eşlik edebilir. Geç dönemde ise görme kaybı ile beraber neovasküler YBMD ve coğrafik atrofi (CA) gelişir (4).

YBMD prevalansı açısından 2013 yılı ve öncesinde toplum tabanlı yapılan 39 çalışmanın dahil edildiği bir meta- analize; Asya, Afrika, Avrupa ve Latin kökenli 50-97 yaş aralığında bulunan hastalar alınmış ve sonucunda erken, geç ya da herhangi bir YBMD prevalansı sırasıyla %8.01, %0.37 ve %8.69 olarak bulunmuştur. Erken ve herhangi bir dönemdeki YBMD Avrupa'lılarda Asya'lılara göre daha sık izlenirken, erken ve geç YBMD'nin her ikisi de Avrupalılarda Afrikalılara göre daha sık izlenmiştir. Asya ırkı ve Afrika ırkı arasında prevalans açısından fark görülmemiştir. YBMD hastalarında gün geçtikçe görülen artışa bağı olarak 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5). YBMD etiyojisinde genetik, çevresel ve demografik özellikler gibi pek çok farklı neden rol oynamaktadır (6). Çevresel etkenler arasında; sigara, az meyve tüketmek, yüksek kolesterollü diyet, yüksek glisemik indeks, obezite, yüksek diastolik kan basıncı, katarakt cerrahisi öyküsü ve hipermetropi vardır (7). Mikronütrisyon ve diyet değişikliklerinin YBMD üzerine olan etkisi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır fakat kesinlik yoktur (8).

YBMD tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan Spektral Domain (SD-OKT) ile retinal yapıların yüksek çözünürlükte, yaklaşık 2-3µm kalınlığında kesitsel görüntüleri elde edilebilmektedir. OKT retinada optik disk ve makula gibi anatomik yapıların görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir. Özellikle yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve koroidal neovaskülarizasyon gibi koryoretinal patolojiler hakkında önemli bilgiler sağlar.

Gelişen görüntüleme teknikleriyle beraber YBMD tanınması biraz daha kolaylaşmıştır ve YBMD'de önemli olduğu düşünülen retiküler psödodrusenin görüntülenmesine OKT yardımcı olmuştur.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birim'inde tek taraflı neovasküler YBMD ile takip edilen hastaların ileri evre YBMD'si olmayan diğer gözlerini takip etmek ve KNV gelişiminde biobelirteç olabilecek faktörleri değerlendirmektir. Türk yaşlı popülasyonunda tek taraflı neovasküler YBMD ile takip edilen hastaların diğer gözlerini muayenenin yanısıra gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile inceleyerek retina katmanlarını ve drusen tiplerini kayıt etmek ve neovaskülarizasyon gelişmesinde önemli risk faktör olan bu biobelirteçleri neovaskülarizasyon gelişmeden önce tesbit etmektir. Bu vesile ile klinik pratikte daha verimli bir şekilde yüksek riskli hastaları tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

YBMD, koroid, retina ve retinal pigment epitelindeki değişiklikler ile görme kaybına neden olur. YBMD patolojisinde; retina pigment epitelinde lipofusin birikimi, Bruch membranında biyokimyasal ve yapısal değişiklikler ve oksidatif stress rol oynar. Hastalık drusen, RPE değişikliği, coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, subretinal veya koroidal neovaskülarizasyon ve diskiform skar şeklinde görülebilir (9).

2.1. YBMD Epidemiyolojisi

Yaşla bağlı makula dejenerasyonunun artan yaşla beraber görölme sıklığının artması toplum tabanlı yapılan çalışmalarda ortak bir tespittir. Avrupada toplum tabanlı yapılan çalışmalarda ilk major çalışma olan Rotterdam çalışmasında geç dönem (neovasküler, coğrafik atrofi) YBMD prevelansı %1.7 olarak bildirilmiştir. Drusen boyutlarının ve retina pigment epitel değişikliklerinin de yaşla beraber arttığı görölmüştür (10). Benzer sonuçlar Beaver Dam Eye Study (BDES) grubunda da izlenmiştir; eksüdatif YBMD prevelansı 43- 54 yaş aralığında %0.1 iken 75 yaş üzerinde %5.2 olarak bulunmuş, coğrafik atrofi açısından bu oran sırasıyla %0 ve %2 olarak tespit edilmiştir. Erken dönem YBMD için ise prevelans 43- 54 yaş aralığında %8.4, 75 yaş üzerinde %29.7 olarak bulunmuştur (11). Avusturalya’da yapılan Blue Montains Eye Study (BMES) grubunda erken dönem YBMD prevelansı 55 yaş ve altında %1.3, 85 yaş ve üzerinde %28 iken geç dönem YBMD prevelansı sırasıyla %0 ve %18.5’dir (12). Bu yapılan 3 çalışmada da stereoskopik çekilen makula fotoğrafları temel alınmış ve lezyonlar Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)’ine göre evrelendirilmiştir. Neovasküler makula dejenerasyonunun ve coğrafik atrofinin özellikle 75 yaş ve üzerinde daha sık ortaya çıktığı görölmektedir (10-12).

YBMD sıklığı konusunda kesin bir rakam vermek zordur. Toplumsal farklılıklar söz konusudur. Yapılan çalışmalarda beyaz ırkta daha sık ortaya çıktığı görölmüştür (13).

Geç dönem yaşa bağlı makula hastalığının 5 yıllık insidansı ABD BDES grubu ve European Rotterdam Study grubunda 65- 75 yaş aralığında sırasıyla %1.3 ve %0.6'dır, 75 yaş ve üzerinde ise sırasıyla %5.4 ve %2.8'dir (14). Erken dönem YBMD insidansı ise Beaver Dam grubunda 65- 75 yaş ve 75 yaş üstünde sırasıyla %16 ve %23 iken Rotterdam grubunda %7 ve %18 bulunmuştur. Rotterdam grubunda BDES'e göre erken ve geç dönem YBMD insidans yüzdeleri her iki yaş grubunda da daha düşük bulunmuştur (15). BMES grubunda ise BDES ile benzer olarak yaştan bağımsız 5 yıllık insidans geç dönem YBMD' de sırasıyla %1.1 ve %0.9 iken erken dönem YBMD'de %8.7 ve %8.2 olarak bulunmuştur (16).

2.2. YBMD Risk Faktörleri

2.2.1. Sosyodemografik Risk Faktörler

2.2.1.1. Yaş

YBMD gelişiminde en önemli risk faktörü ileri yaştır. Özellikle 75 yaş ve üzerinde sıklığı artmaktadır (3). Watermen Study grubunda orta ve ileri düzey YBMD için 60 yaş üzerinde her dekatta riskin iki kat arttığı görülmüştür (17).

2.2.1.2. Cinsiyet

YBMD sıklığı açısından kadın erkek arasında pek çok çalışmada anlamlı bir fark izlenmemiştir. BDES grubunda insidans çalışmasında 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre sıklığının arttığı belirtilmiştir (13).

2.2.1.3. Irk

YBMD için beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (12). Ayrıca İspanyollarda beyaz ve siyah ırka oranla sıklık daha az saptanmıştır (18).

Los Angeles Latino Eye Study (LALES) grubunda latin kökenli olanlarda da erken dönem YBMD görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (19).

2.2.1.4. Sosyoekonomik Durum

Singapur'da 2008 yılında yapılan bir araştırmada gelir düzeyi ile YBMD arasında ilişki bulunmazken düşük eğitim düzeyi ile erken dönem YBMD arasında ilişki bulunmuştur (20). Bu durum 2014 yılında Kore'de yapılan bir çalışmada Kore halkı üzerinde de doğrulanmıştır (21). BDES grubunda katarakt, YBMD ve görme bozukluğu olan hastalar hakkındaki veriler ise eğitim seviyesinin ve düşük gelirin katarakt ve görme bozukluğu ile ilişkili olduğu ancak her ikisinin de YBMD ile ilişkili olmadığı yönündedir (22). Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur fakat eğitim seviyesi hayat tarzında, davranışlarda değişiklik yaratabileceği için YBMD için risk faktörü olabilir (23).

2.2.2. Oküler Risk Faktörleri

2.2.2.1. Refraksiyon Kusurları:

Age Related Eye Disease Study (AREDS) grubunda YBMD ve hipermetropi arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir. Hipermetropi özellikle geniş büyük drusen ve neovasküler YBMD ile ilişkili bulunmuştur (24). BMES grubunun çalışmasında ortalama sferik ekivalan artışı ile geç dönem YBMD arasında ilişki bulunmazken, ortalama sferik ekivalanda her 1 dioptrilik artışın riski erken dönem YBMD'de arttırdığı görülmüştür (25).

2.2.2.2. İris Rengi

Açık renk iris ile YBMD gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (26,27) fakat bazı yayınlarda herhangi bir ilişki saptanmamıştır (7, 28). Beaver Dam grubunun çalışmasında iris rengi ve YBMD insidans ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (29).

2.2.2.3. Katarakt

Klein ve ark.'ları YBMD gelişimi ve katarakt tipleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlamamıştır fakat 5 ve üstü öncesi katarakt ameliyatı geçirenlerde,

ameliyattan sonra 5 yıl ve daha az geçenlere kıyasla geç tip YBMD insidansında artış tespit etmiştir (30).

2.2.3. Davranış ve Yaşam Tarzı Faktörleri

2.2.3.1. Sigara

Sigara tüketimi ile YBMD arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Günlük tüketilen sigara miktarı ile hastalığın gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen, önemli olanın miktarı değil zaman olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (31). Sigaranın içerdiği toksik ajanlar aracılığıyla RPE hücrelerinde oksidatif hasara yol açıp, vasküler değişiklikler ve inflamasyonu tetikleyerek YBMD gelişimine öncü olduğu düşünülmektedir. Sigarayı bırakan insanlarda da hiç kullanmayanlara göre artmış risk mevcuttur (32).

2.2.3.2. Diyet

Alkol tüketimi ile ilgili bilgiler netlike kazanmamıştır. YBMD ile alkol tüketimi arasında bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunmazken (33) bazılarında ilişkili olduğu gösterilmiştir (34, 35). Karotenoidlerin, C ve E vitaminlerinin, çinkonun ve omega-3'ün yüksek diyet alımının yanı sıra optimal bel çevresini korumanın, > 50 yaşındaki kişilerde AMD gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı bulundu. Aksine, sigara ve yaşlılığa ek olarak, obezite, yüksek kırmızı et alımı ve omega-6 alımı YBMD gelişme riskini artırabilir. Bu nedenle, AMD'yi önlemek için beslenme risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması gereklidir (36).

2.2.3.3. Obezite ve Fiziksel Aktivite

BMES grubunda 10 yıllık izleminde artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve ileri tip YBMD gelişimi arasında ilişki saptanırken, erken tip YBMD ile böyle bir ilişki bulunamamıştır (37). BDES grubu ise sigara içmeyen kadınlarda geç ve erken tip YBMD gelişimi ve artmış VKİ arasında ilişki olduğunu göstermiştir (38).

2.2.3.4. Güneş Maruziyeti

BDES grubu yazın dışarda geçirilen zaman ile geç YBMD arasında iki kat artmış risk saptamıştır (39).

2.2.3.5. İlaç Kullanımı

Statin kullanımının YBMD riskini azalttığına yönelik çalışmalar mevcut olsa da, ilaç kullanımı ve YBMD arasında net bir ilişki gösterilmemiştir (40).

2.2.4. Diğer Risk Faktörler

2.2.4.1. Ateroskleroz

Rotterdam çalışma grubunda 85 yaş ve altında karotis bifürkasyonunda plak bulunan hastalarda 4.7 kat, ortak karotis arterde plak bulunanlarda ise 2.5 kat artmış YBMD riski olduğu saptanmıştır (41).

2.2.4.2. Hipertansiyon

BDES grubu yaş ve cinsiyet faktörlerini eşitlediklerinde, kontrolsüz HT ve kan basıncı ile YBMD gelişimi arasında bir ilişki bulmazken, yüksek nabız basıncı ile retinal depigmentasyon ve yaş tip YBMD arasında ilişki gösterilmiştir (42). HT ve kan basıncı konusunda literatürde kesin bilgi yoktur (43).

2.2.4.3. Kolesterol Düzeyi

Eye Disease Case- Control Study (EDCCS) grubu yüksek serum Kolesterol düzeyi ile 4 kat, orta seviyede artmış serum Kolesterol düzeyi ile 2 kat artmış yaş tip YBMD riski olduğunu bildirmiştir (44).

2.2.4.4. Diabetes Mellitus (DM)

Choi ve ark. Korelilerde yaptıkları çalışmalarında DM olgularında YBMD riskini yüksek bulmuştur (45). Bir meta- analizde ise diyabetin erken tipe oranla geç tip YBMD için daha güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (46).

2.2.4.5. Genetik Faktörleri

Genetik faktörlere bağlı YBMD gelişim riski %23 olarak bulunmuş ve birinci derece akrabalarda göreceli olarak daha genç yaşta artmış oranlar izlenmiştir (47). ARMS2 genindeki polimorfizmler özellikle yaş tip olmak üzere kuru tipten yaş tip YBMD gelişimi ile de ilişkilendirmektedir (48). HTRA1, YBMD'de Bruch membranında yüksek saptanmıştır. Bu fazla ekspresyonun Bruch membranının yeniden şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (49). Doku inhibitör metalloproteinaz 3 (TIMP 3), COL8A1, RAD51B ve kompleman system genleride bu konuda büyük etkiye sahiptirler (50, 51)

2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patofizyolojisi

2.3.1. Yaşlanma

Fotoreseptör: Foveada bulunan kon yoğunluğu yaklaşık 8. Dekada kadar korunur. Buna rağmen santral ve periferik rod ve ganglion hücre kaybı daha yaygındır. Artan yaşla beraber fotoreseptör dış segmenti RPE'nin bozulmuş fagositoz özelliğinden dolayı organizasyonunu kaybeder. RPE apikal yüzeyinde dış segment materyali ve lipofusin birikimi başlar (22).

Retina pigment epiteli: Radyasyon, ışık ve oksijen metabolizması gibi nedenlerle fotoreseptör dış segment fosfolipid molekülleri peroksidasona uğrar. Fagosite edilen hücreler lizozomlar tarafından tanınmaz ve RPE lizozomlarında lipofusin birikimi meydana gelir. RPE hücrelerinde artan yaşla beraber enzimatik inaktivasyon oluşur, serbest radikaller RPE hücrelerini zarara uğratar. Yaşla beraber artışı devam ediyor olsa da özellikle ikinci dekatta lipofusin birikimi görülürken,

melanolizozom ve melanofuskin granüllerinin birikimi de artar. RPE sitoplazması da yaşla beraber azalır ve hücre, fonksiyonlarını yerine getirmeyip ölür (22).

Bruch membran: Bruch membranı iç ve dış kollajen zon (İKZ/DKZ) ve bunları ayıran elastik lamina olmak üzere 3 tabakadan oluştuğu düşünülebilir. Artan yaşla beraber Bruch membranında kalınlaşma meydana gelir; hayatın ilk dekadında 2 mikron iken 10. dekatta bu değer 4.7 mikron'a ulaşmaktadır. Kalınlaşmaya 3 tip değişiklik eşlik eder. Membrana bağlı cisimler ve bant material şeklinde görülen kollajen depozitler hem İKZ hem de DKZ'de birikir. Mineralize depozitler ise özellikle orta yaşlı bireylerde elastik lamina da birikim gösterir. Bunun yanı sıra özellikle kollajen tabakada hyalinize material birikir ve koryokapillarisite bulunan kapillerlerin arasını genişletir. Bruch membranı lipid içeriği ve peroksidasyonu 4. Dekattan sonra artmaya başlar ve bu da anjiojenik sitokin kaskadını aktifleyerek neovaskülarizasyonu tetikler. Tüm bu değişiklikler Bruch membranından geçen sıvı oranını azaltmaktadır (22).

Koroid: Artan yaş ile beraber koroidal kapiller yoğunluğunda ve koroidal kalınlıkta azalma görülür (52).

2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tipleri

2.4.1. Kuru Tip (Non- Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

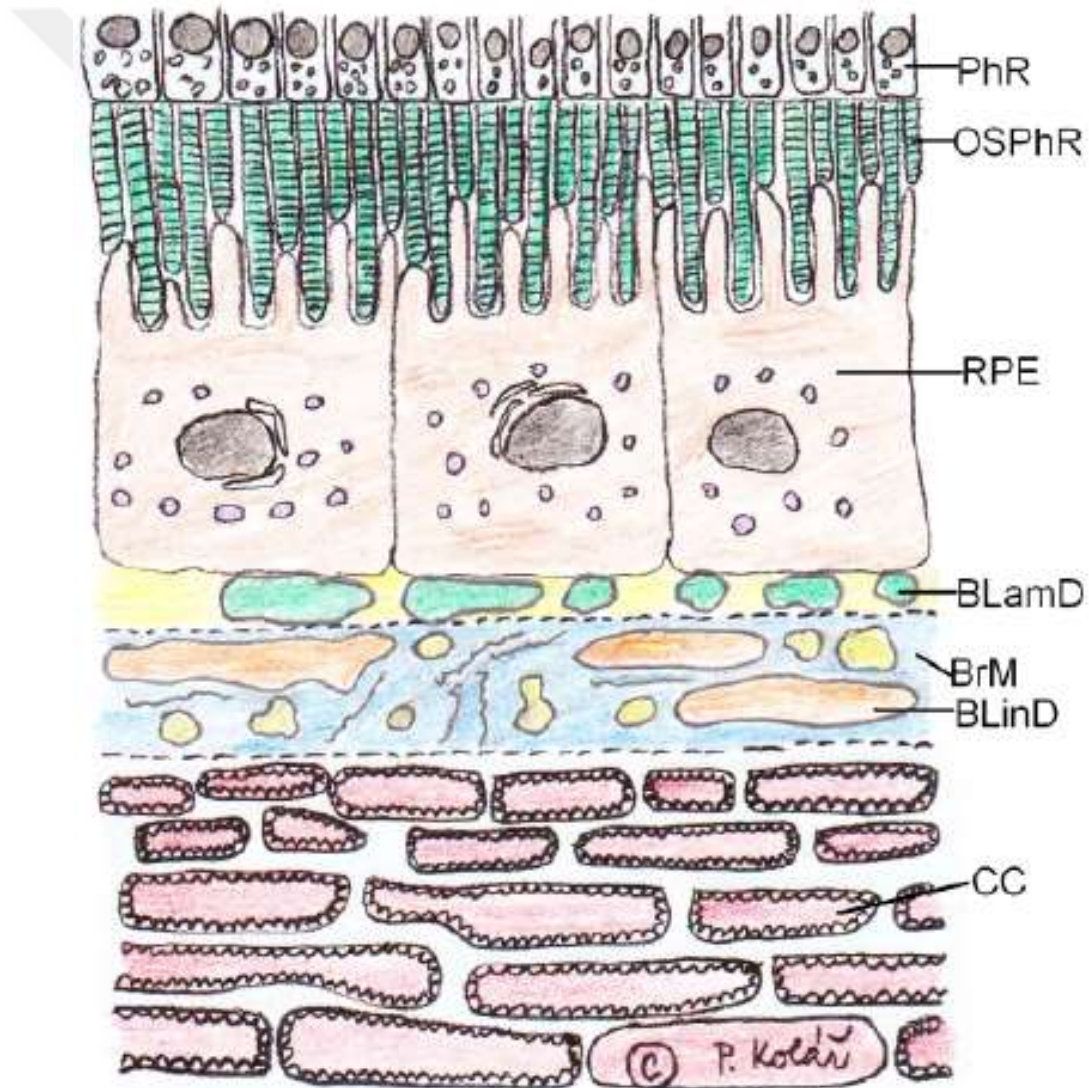
Kuru tip YBMD klinik tanısı için arka segment muayenesinde küçük ya da orta veya büyük boyutlarda drusen, buna eşlik eden ya da etmeyen RPE bozuklukları görülmelidir. RPE'de fokal hiperpigmentasyon, non-coğrafik atrofi ve coğrafik atrofi gelişebilir. YBMD'nin %90'ından sorumlu olmasına rağmen görme kaybı riski düşüktür (53).

Membranöz depozitler, bazal laminar depozitler (BlamD) ve bazal lineer depozitler (BlinD) varlığı YBMD oluşumu öncüleridir (22).

- Bazal Laminar Depozitler (BlamD): RPE hücrelerinin plazma membranları ile bazal membranları arasında yer alır. Başlangıçta dağınık formda, Bruch membranında bazofilik segmentasyona yol açarak ya da drusen önünde görülür. Erken

ve geç formları vardır. Erken form normal yaşlanma ile de oluşabiliyor olsa da ileri tip YBMD’de de görülür. Işık mikroskopisinde erken dönem depozitler eozinofilik boyanır, picro- Mallory ile de mavi tutulumu görülür. Geç formu ise kalın ve hyalinizedir, Picro- Mallory ile de kırmızı boyanır (54).

- **Bazal Lineer Depozit (BLinD):** RPE bazal membran ve Bruch membranı iç kollajen zonu arasında bulunur. Depozitin çoğunluğunu membranöz debriler oluşturur. Yumuşak drusenin yapısının burdan köken aldığı düşünülmektedir. RPE ve Bruch membranının arasında yer aldığından birbirlerine tutunma konfigürasyonlarını bozabilir (55) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. RPE ve Bruch membran arasında bulunan BlamD ve BlinD formasyonu

(Kolar, Petr. "Classification and Clinical Features of AMD". (2013))

- **Membranöz Depozit:** RPE bazal membranının anteriorunda ve posteriorunda (Blind'nin komponenti olarak, yumuşak drusen bu plandan gelişir) ve de subretinal boşluk olmak üzere gözde 3 yerde birikirler. İçerikleri etraflarındaki hücrelerden farklı olarak katı lipid yapıdadır (22).

2.4.1.1. Drusen

YBMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilir. RPE bazal membranı ve Bruch membranı iç kollajen zonu arasında bulunan ekstrasellüler depozit birikimidir. Drusenin yapısında karbonhidrattan zengin kor bölgesi vardır. İçeriklerinde nötral yağlar ve fosfolipid bulunmaktadır. Ayrıca apolipoprotein E, immunoglobulinler, C5, C5-9 terminal kompleksi, fibrinojen, trombospondin ve vitronektin bulunur (56).

Şekil, renk ve morfolojisine göre sınıflandırılabilir.

- **Drusen Boyutuna Göre;** Fundus muayenesinde optik disk kenarından geçen ana retinal venin kalınlığı ile drusen yapısının en kısa çapı karşılaştırılarak tahmin edilmektedir (57).

Küçük drusen; <63 µm (retinal ven kalınlığının yarısından az)

Orta drusen; 63- 124 µm (retinal ven kalınlığının yarısına eşit yada büyük fakat tam kalınlığından az)

Büyük drusen; ≥ 125µm (retinal ven kalınlığından büyük)

-**Klinik Görünümüne Göre;**

Sert, küçük drusen; Sert drusen genellikle küçük ve keskin sınırlıdır. 30- 50 µm büyüklüğüne ulaştıklarında retinada fark edilebilirler (22). Genellikle kümeler halinde bulunurlar. Fovea temporalinde çok sayıda olabilir. Kümeler halinde bulunan sert küçük drusen sayısı arttıkça kümeler birbirine dokunmaya başlayabilir bu durum klinikte yumuşak, büyük drusen görünümüne yol açabilir, Sarks ve ark. buna "psödosoft" drusen demişlerdir. Bu oluşum orta yaş civarında, orta ya da ileri evre YBMD'de gözlenebilir (58).

Küçük drusen histolojik olarak hyalinize materyalden oluşan globuler depozitler içerir. Postmortem çalışmalarda en sık görülen drusen formu budur, 46 gözün çalışmaya alındığı 36-94 yaş aralığında ser drusen sıklığı %83 olarak izlenmiştir (59). İndosiyanın yeşil anjiyografide (İSYA)' da ise görünümü hiper, hipo ya da izofloresan olabilir (60).

Yumuşak, büyük drusen; Yumuşak drusen genellikle 250 µm çapında belirsiz sınırları olan sarı solid görünümlü ve konfluen yapıda oluşumlardır. Sarks ve ark. büyük, daha belirgin sınırları olan drusenı "granuler drusen", sarı, yüzeysel orta büyüklükte ve belirsiz sınırları olan drusenı ise "soft membranöz" drusen olarak adlandırmıştır. Çapı 500 µm'den büyük olanlarda seröz sıvı birikimi eşlik edip drusenoid pigment epitel dekolmanı (PED) gelişimine sebep olabilir (58).

Gerileyen ve Kalsifik Drusen; Keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, RPE incilmesi veya atrofisinin eşlik edebildiği, makrofaj invazyonuna bağlı olarak membranöz debrislerden kaldırılması sonrası oluştuğu düşünülmektedir. Materyal glial hücreler ya da kollajen fiberler tarafından hapsedilir ya da distrofik kalsifikasyon gelişir (22).

Bazal Laminer Drusen/Kutiküler Drusen; sıklıkla 40- 50 yaş aralığında görülen, her iki gözde de simetrik olarak bulunan çok sayıda, yuvarlak, tek düze 50-75 µm çapında sub- RPE yerleşimli depozitlerdir. Subretinal sarı vitelliform materyel de eşlik edebilir. FFA'da erken ve geç dönemde hiperfloresan noktalar şeklinde görülür buna " yıldızlı gökyüzü" görünümü adı verilir (22).

2.4.1.2. Retiküler Psödodrusen (RPD) veya Subretinal Drusenoid Depozitler (SDD)

Retiküler psödodrusenin klinik önemi ve patofizyolojisi hala tam olarak belirlenememiştir ancak yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile arasındaki ilişkiye dair artan kanıtlar mevcuttur. Birçok çalışmada, retiküler psödodrusen, geografik atrofiye doğru giden sürecin erken bulgusu ve yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır. Retiküler psödodrusen yumuşak drusenden farklı kabul edilir ve YBMD' de risk faktörüdür ve varlığında, erken YBMD olgularında, koroid neovaskülarizasyon (KNV) riskini artırdığı yine çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşlı popülasyonda geriye

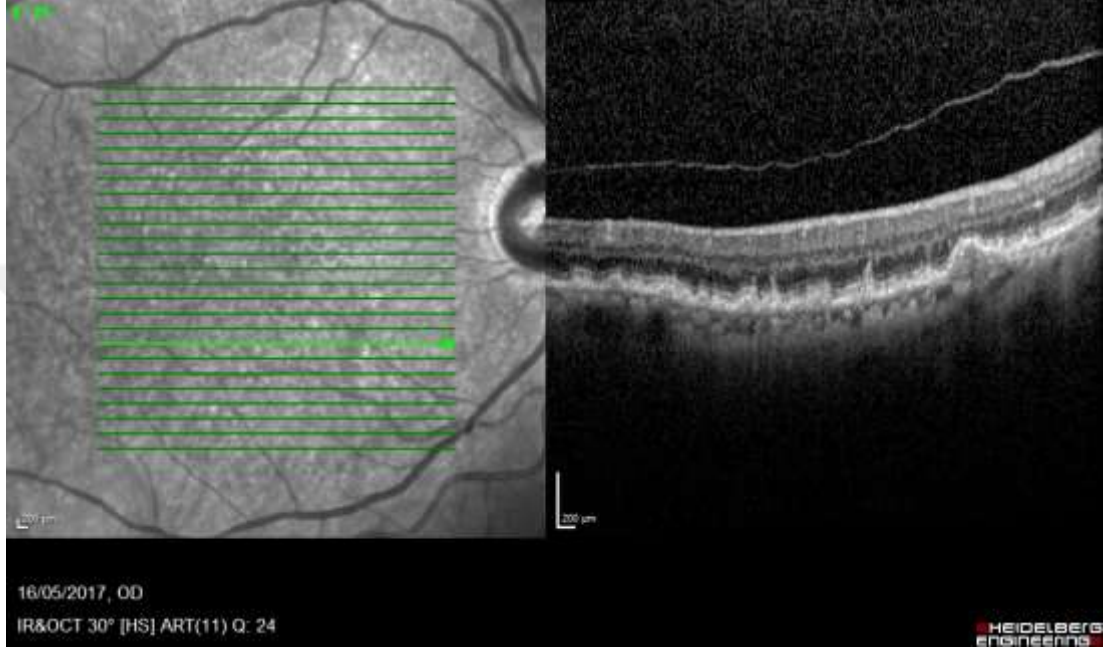
dönüşü olmayan körlüğün önemli sebeplerinden olan YBMD hastalığında kötü prognoza sahip retiküler psödodruseni, görüntüleme teknikleri yolu ile analiz edebilmek ve varlığını araştırarak, ne sıklıkta olduğunu belirlemek önem taşımaktadır.

Multimodal görüntüleme sayesinde drusen morfolojisi fundoskopik olarak; sert, yumuşak, kalsifiye ve kütüküler drusen olarak sınıflandırılmıştır. Wisconsin Yaşa Bağlı Makulopati sınıflama sistemi, retiküler psödodruseni ek bir fenotip olarak kabul etmiştir (61). Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki RPD, YBMD’de bağımsız bir risk faktörüdür. RPD olan gözlerde geç YBMD’ye progresyon 5 yılda 4-8 kat artmaktadır. RPD aynı zamanda geografik atrofi ve neovasküler YBMD ile birarada bulunabilir (62). Yakın geçmişte birkaç çalışmada RPD'nin sadece makuler alanda değil, aynı zamanda ekstramakuler alan içerisinde hatta periferal retinada bulunduğu ve doğal seyri boyunca ilerleme ya da gerileme gösterebildiği saptanmıştır. Buna ek olarak, RPD ayrık lezyonlardan konfluen lezyonlara kadar geniş bir morfoloji spektrumuna sahip görünmektedir. Tipik drusenden karakteristik fundus görünümü ve başlangıçta foveayı tutmadan makula superioruna dağılımı ile ayrılır. OKT taramalarında, bu lezyonlar, RPE tabakası ile elipsoid bölge arasında yer alan granüler hiper-yansıtıcı birikintiler olarak gösterilir. OKT görüntülemesine göre 3 ayrı tipe ayrılmıştır:

- Tip 1- RPE ile İç segment-dış segment bağlantısı veya elipsoid bölge (EZ) arasındaki hiper yansıtımlı materyel. EZ'de yükselme veya ihlal yoktur.
- Tip 2- Hiper yansıtımlı materyel birikir ve üstteki EZ'nun bozulmasıyla RPE üzerinde bir tümsek oluşturur
- Tip 3- Hiperreflektif materyel, EZ'yi delen ve dış retinaya ulaşan konik bir konfigürasyona sahiptir.

Red-free fotoğrafta, subretinal drusenoid birikintileri ağ şeklinde düzenlenmiş hafif lezyonlardır. Fundus otofloresan görüntülemeye, retiküler drusen, aralarında daha parlak çizgiler bulunan çok sayıda azaltılmış otofloresans noktası olarak gösterilir.

Benzer şekilde retiküler drusen, indosiyenin yeşili anjiyografinin orta ila geç fazında hipofloresan lezyonlardır. Yakın kızılötesi fotoğrafçılıkta, retiküler drusen, hiper yansıtımlı bir arka plan üzerinde hipo yansıtımlı lezyonlardır. Kırmızısiiz fotoğrafta, subretinal drusenoid birikintileri ağ şeklinde düzenlenmiş hafif lezyonlardır (63) (Şekil 2.2).



Şekil. 2.2. Subretinal Drusenoid Depozitler (SDD).

2.4.1.3. Retina Pigment Epitel Değişiklikleri

Non- Coğrafik Atrofi; Coğrafik atrofının öncülü gibi düşünülebilir. Belirgin sınırları yoktur, RPE'de yama tarzında incelme, depigmentasyon ya da hipopigmentasyon şeklinde görülür. Bu alanlar daha sarı ya da altta bulunan koroidin belirginleşmesinden dolayı daha pembe görülebilir (22). Non- coğrafik atrofik alanlar FFA'da diffüz hiperfloresan görülür fakat coğrafik atrofi alanları kadar parlak değildir ayrıca retiküler ve punktat hiperfloresan patern de gösterilebilir (60).

Fokal Hiperpigmentasyon; Drusen olmayan retina alanlarından gelişir. RPE düzeyinde ya da intraretinal olabilir. Hiperpigmentasyon; depigmentasyon ya da hipopigmentasyona göre daha sık izlenmektedir (22).

Coğrafi Atrofi; Kuru tip YBMD'nin son dönemidir. Drusenın üzerinde bulunan RPE değişiklikleri sonrasında drusen materyalinde gerileme ve yerini coğrafi atrofiye bırakma durumu söz konusu olabilir (64). RPE değişiklikleri sıklıkla perifoveal alandan başlayıp fovea fonksiyonlarını tehdit eder hale gelir, bazı formlarda ise atrofi mikoretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve at nalı şeklinde santral fovea etrafında genişleyerek " Bull's eye" paterni oluşturur (65). AREDS grubunun bir çalışmasında coğrafi atrofi gelişme riski; çapı > 125 µm olan drusenda %96, konfluen drusenda %94, hiperpigmentasyon alanlarında %96, hipopigmentasyon alanlarında %82, refraktil depozitlerde %23 olarak saptanmıştır (66).

CA genellikle RPE atrofisi ile karakterizedir ve yakın zamanda RPE ve dış retina atrofisi (RORA) terimini almıştır. RPE atrofisi olmayan bir fotoreseptör kaybı olduğunda, önerilen terim dış retina atrofisidir (ORA). ORA, retiküler psödodrusen gerilemesinden sonra da gözlerde ortaya çıkar. SD-OKT, ELM ve EZ bandının iç segmenti dahil olmak üzere dış retinanın incelenmesi ve koroid kalınlığında azalma ile karakterizedir. ORA, RORA'ya veya maküler neovaskularizasyona ilerleme riskini artırır. Birkaç toplantıda uzmanlar, OKT bulgularına göre bir sınıflandırma önerdiler:

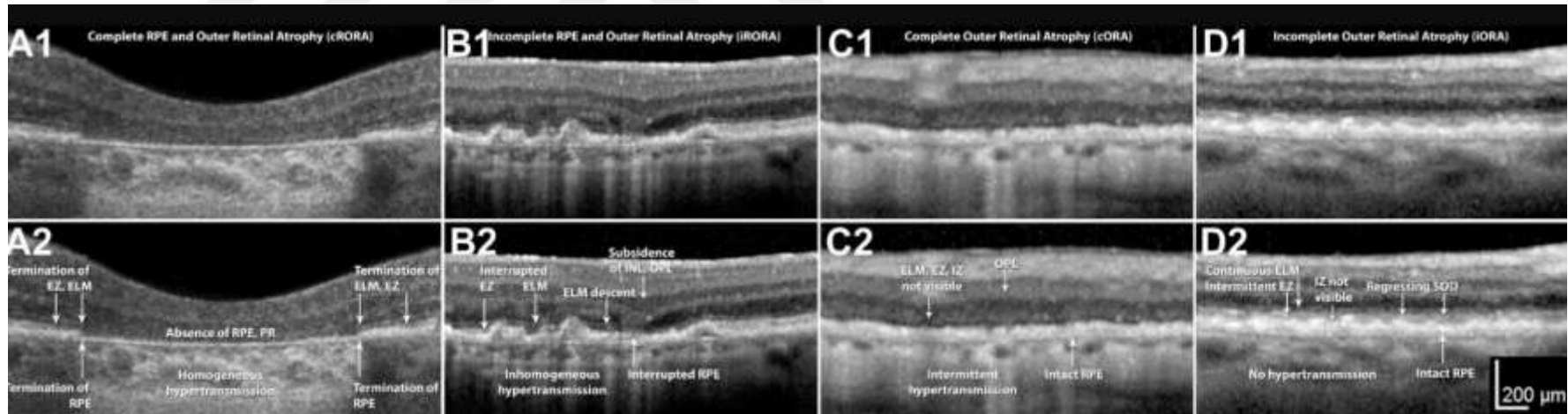
1. cRORA, tam RPE ve dış retina atrofisi
2. iRORA, eksik RPE ve dış retina atrofisi

iRORA, cRORA için her üç kriteri de karşılamaz ve tipik olarak diskontinü hipertransmisyon mevcut ancak düzensiz veya kesintili bir RPE bandı ve kesintili fotoreseptör dejenerasyonu gösterir. iORA, dış retinada incelme, sağlam bir RPE bandı ve hipertransmisyon olmadığını gösterir (67).

cORA, EZ ve interdijitasyon bölgesinin sürekli yokluğu ve sağlam bir RPE bandı ile dış retinanın ciddi şekilde incelenmesi ile tanımlanır.

cRORA, aşağıdaki üç kriterle tanımlanır:

1. 250 µm veya daha fazla ölçülen homojen koroid hipertransmisyon alanı,
2. 250 µm veya daha fazla RPE bandının yokluğu ve
3. Dış retinayı kaplayan fotoreseptörlerin incelenmesi ve kaybı



Şekil. 2.3. CLINICOPATHOLOGIC CORRELATION OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2019 Apr;39(4):802-816 (67).

2.5. Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

2.5.1. Gizli Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 1)

Yaş tip YBMD'nin en sık izlenen formudur. FFA'da lezyonun boyutları net olarak izlenmediğinden gizli (okkült) KNVM olarak adlandırılmıştır. FFA'da ki görünümlerine göre iki tip gizli KNVM vardır. Bunlar retina pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç sızıntı (68).

-Retina Pigment Epitel Dekolmanı: RPE'de düzensiz bir elevasyon mevcuttur. Düzensiz kabarıklık nedeniyle FFA'da düzgün olmayan hiperfloresan noktalar oluşur zamanla göllenme ve boyanma ile hiperfloresan artar fakat klasik KNVM kadar olmaz. PED'ler fibrovasküler, drusenoid, hemorajik ve seröz PED'ler olmak üzere 4'e ayrılır.

- 1) **Fibrovasküler PED:** En sık izlenen formdur. FFA'da yavaş ve lekeli bir dolun gösterse de belirgin bir membrane izlenmez. İSYA'nın erken ve geç fazlarında sınırları belirgin bir damar yumağı olarak tespit edilebilir.
- 2) **Seröz PED:** FFA'da erken dönemde hipofloresan iken geç dönemde hiperfloresan olur. İSYA'da ise tüm fazlarda hipofloresan iken çoğunlukla bir kenarında dekolmana sebep olan damar ağı hiperfloresan refle verir.
- 3) **Hemorajik PED:** FFA'da tüm fazlarda blokaj nedeniyle hipofloresan iken, ince ise altında bulunan KNVM'ye ait hiperfloresan refle alınabilir.
- 4) **Drusenoid PED:** FFA'da verdiği hafif floresans anjiyogram boyunca sabit kalır. Birden çok yumuşak drusenin birleşmesi ile oluştuğundan girintili çıkıntılıdır (69).

- Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntı: Erken fazlarda kaynağı belirsiz zayıf bir sızıntı şeklinde görülürken, geç dönemde benekli hiperfloresan, sensoriyel retina altında göllenmeye bağlı yaygın sızıntı şeklinde kendini gösterir (69).

2.5.2. Klasik Koroid Neovaskularizasyonu (Tip 2)

Yeni tanı neovaskularizasyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. FFA'da erken dönemden itibaren belirgin damar ağı görülür, hiperfloresans artar ve zamanla sensoriyel retina altına sızarak genişler. İSYA'da da FFA daki gibi erken dönemden itibaren bir hiperfloresans vardır ama daha az belirgindir. Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre ise saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak 3'e ayrılabilir (85).

Saf Klasik KNVM: KNVM lezyonun tamamını kalıyorsa

Baskın Klasik: Lezyonun %50'si ve fazlası klasik komponentten oluşuyorsa

Minimal Klasik: Lezyonun %50'sinden azı klasik komponent içeriyorsa

2.5.3. Polipoidal Koroidal Vaskülopati

İlk olarak Yannuzi ve ark. tarafından tanımlanmıştır (87). Koroidal damar ağında gelişen anormal genişleme ve hyalinizasyon söz konusudur. Lezyonlar peripapiller, makuler ya da periferik subpigment epitelyal olabilir. FFA'da sıklıkla gizli KNVM görüntüsü verir ve polipoidal lezyonlar ancak pigment epiteli hasarlanmışsa görülebilir. İSYA'da ise erken dönemde görülen hiperfloresans odaklara eşlik eden RPE altında vasküler ağ dallanması ve muayenede görülen turuncu- kırmızı nodüllerin hiperfloresan boyanması, dinamik İSYA'da pulsatil hiperfloresan nodül görülmesi patognomoniktir. Lezyonlar ilmik, üzüm salkımı ya da mikroanevrizmalar şeklinde görülebilir. Tanı için esas İSYA tetkikidir (70, 71).

2.5.4. Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon

Derin kapiller pleksus veya koroid kaynaklı iki farklı odaktan başlayabilir. Koroidden köken alırsa hızlıca retino- koroidai anastomoz gelişimi görülür. Klinik muayenesinde retina içine, derin dik inen damarlar, ödem ve sert eksudalar görülür. Özellikle tanıda OKT çok yardımcıdır (72).

2.5.5. Yaş tip YBMD’de görülebilecek diğer bulgular

RPE Yırtığı: Seröz ve fibrovasküler PED’lerde izlenir. RPE altında bulunan KNVM’nin ve sıvının yarattığı gerilime dayanarak yırtılması sonucu olur.

Masif Subretinal Hemoraji: az rastlanan bir durumdur. Ağrı ve ani görme kaybına yol açar. Total hemorajik retina dekolmanı meydana gelirse sekonder açı kapanması glokomu da ortaya çıkabilir.

Diskiform Skar: Başlangıçta görülme de YBMD’nin son halidir. KNVM’nin eşlik ettiği fibrovasküler skar olabileceği gibi eşlik etmediği fibrogial dokudan gelişen skar da olabilir. Sarı- beyaz renkte olabilir, RPE hiperplazi derecesine göre hiperpigmente alanlar görülür. Skar kenarında bulunan neovasküler lezyon ile etkilenmemiş retina alanlarına doğru büyüyebilir. Skara eşlik eden lipid ve transude sıvı olabilir bu durum Coats hastalığındakine benzer bir görünüme yol açabilir. FFA’da göllenme ve boyanma ile hiperfloresan görülür, RPE hiperplazi alanları hipofloresan olabilir (73).

Vitreus Hemorajisi: Neovaskülerizasyon sonrası YBMD hastaları periferik görme kaybı yaşamazken bu kanın vitreus kavitesine geçmesi sonucu santral ve periferik görme kaybına neden olur.

2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tani Yöntemleri

Retinanın görüntülenmesi retina hastalıkları ile beraber, izlem ve tedavi takibinde son derece önemlidir. Görüntüleme tekniklerinin temel çalışma prensiplerinin, hangi patolojileri daha iyi ortaya koyabildiklerinin, avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi son derece önemlidir.

2.6.1. Fundus Floresein Anjiyografisi

Fundus floresein anjiyografi (FFA) retina, koroid ve optik sinir hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. FFA uygulamasında intravenöz verilen boya maddesinin

(sodyum floresein), ışığın mavi dalga boyunu (465-490 nm) emip, sonrasında farklı bir dalga boyunu yansıtma (520-530 nm) özelliğinden faydalanılır. FFA görüntülemeye uyarıcı ve engelleyici filtreler içeren fundus kamera sistemleri ve tarayıcı laser oftalmoskoplar kullanılır. 5 ml % 10'luk floresein intravenöz enjekte edilir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun floresein anjiyografi paternleri çok çeşitlidir ve hiper ve hipofloresans başlığı altında sınıflanır. Hiperfloresan lezyonlar; Sert ve yumuşak drusen, RPE atrofisi, RPE yırtığı, KNV, seröz PED, subretinal fibrozis, laser skarlarıdır. Hipofloresan lezyonlar; Herhangi bir seviyedeki kanama, lipid, pigment proliferasyonudur. Drusen hem hidrofobik hem de hidrofilik, çeşitli bileşenleri içermektedir. Floresein ise hidrofilik bir boyadır ve hidrofilik alanlara yayılmaktadır. Bundan yola çıkarak, drusen bazıları boyaya rutin olarak bağlanarak, anjiyografinin geç dönemlerinde hiperfloresans vermektirler. Drusen'ın birçoğunda boyanma görülmektedir. Boyanma gösteren drusen, boyanmayanlardan genellikle daha geniştir. Bu da büyük drusenda floreseinin drusen materyalinde göllenme süresinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Floresein ile boyanan drusen alanı ile renkli fundus fotoğraflarındaki drusen alanı ise benzerlik gösterir (74, 75).

2.6.2. İndosiyenin Yeşil Anjiyografisi

Floresein anjiyografi retina dolaşımının görüntülenmesinde oldukça yararlı olmasına rağmen koroid dolaşımının görüntülenmesinde o kadar başarılı değildir. İndosiyenin yeşili anjiyografisinin (İSYA) özelliği %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillaristen ekstravaze olmamasından dolayı, kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi RPE'yi geçebilmesi ve yüksek oranda serum proteinlerine bağlanarak floreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında daha uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri İSYA'yı fundusun derin katlarının görüntülenmesinde, koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNV'lerin saptanmasında daha kullanışlı kılar. Birbirlerinden farklı özellikleri nedeniyle FFA ve İSYA çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir. İSYA'nın FFA'ya bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında da anormal damarları gösterebilmesidir. Ayrıca İSYA hem farklı tip drusen değerlendirmesinde hem de YBMD'li hastaların progresyonlarını değerlendirmede faydalı olabilmektedir (76).

2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik Koherens Tomografi (OKT), ilk olarak 1991 yılında Huang ve Ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiştir. Retinanın, girişimsel olmayan in- vivo kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan bir görüntüleme teknolojisidir. Farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışığın, referans aynadan yansıyan ışık ile arasındaki farka göre, kesitsel görüntüler aldığı için optic koherens tomografi olarak isimlendirilmiştir (77, 78).

OKT, makulanın sanal optik biyopsisini sağlayan, retinal hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Noninvaziv bir görüntüleme tekniği olan OKT, retina, koroid, ön segment, optic sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü sağlamakta ve yakın infrared ışığın düşük koherens inferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler oluşturmaktadır (79).

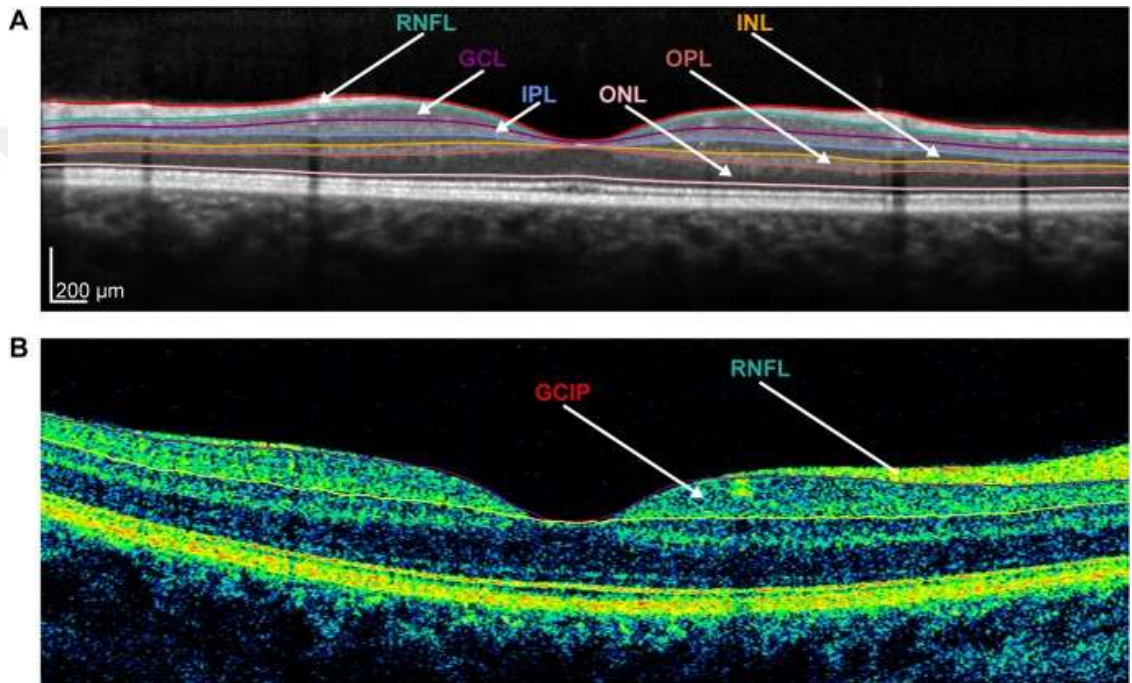
İlk OKT sistemleri olan OKT 1,2 ve 3'te zaman değişkenine göre işlem yapılmakta olup, "time domain" adı verilmektedir. Bu teknolojide dokulara ait derinlik bilgisi (reflektans sinyal) referans koldaki aynanın mekanik hareketi ile elde edilmektedir. Optik koherens tomografi 1 ve 2'de bir saniyede 100 A- tarama görüntüsü elde edilmektedir. Her iki cihazda da aksiyel çözünürlük 12-16 mikron, transvers çözünürlük ise 20 mikrondur. Elde edilen görüntülerin kalitesi, görüntüyü alan kişi ve hastaya bağlı faktörlerle ilişkilidir. B- tarama görüntüsü ise 2,5 saniyede elde edilmektedir. Göz hareketleri, ortam kesifliği ve pupilla çapı ölçümleri ve görüntü kalitesini etkilemektedir. OKT 3 (Stratus OCT) 2002 yılında kullanıma girmiştir ve saniyede 400 A- tarama görüntüsü elde edilmektedir, aksiyel çözünürlük ise 9-10 mikrondur (80) (Şekil 2. 2).



Şekil 2.4. Spektralis OKT

Spektral- Domain (fourier- Domain) OKT’de ise tek ışın alıcısı yerine, örnek ve referans yansımaların arasındaki interferans ile oluşturulan spektral modülasyonları ölçen spektrometre kullanılmaktadır. Referans aynanın fiziksel taraması gerekmemekte ve dokulardan olan yansımalar aynı anda saptanmaktadır. Derinlik bilgisi spektrometre ile elde edilmekte ve “Fast Fourier Transformation” ile analiz edilmektedir. Bu şekilde görüntü daha kısa sürede alınmakta, kısa sürede çok sayıda B- tarama görüntüleri elde edilmekte ve hareket artefaktları azalmaktadır. Saniyede 40.000 A-tarama yapılabilmektedir ve B- taramalarla tüm alan taraması ve bu alanda noktasal incelemeler ile gerçek zamanlı görüntüleme yapılmaktadır.

Görüntü çözünürlüğü 5-6 mikron düzeyinde olmaktadır ve bu sayede retina iç tabakaların detaylı analizi yapılabilmektedir. Düşük sinyal- Gürültü oranı nedeni ile daha doğru ölçümler elde edilmektedir. Küçük lezyonların saptanmasında, koroid ve vitreoretinal ara kesitte C-taramalar daha yararlıdır. Bunun yanı sıra 3 boyutlu görüntüler elde edilmekte ve bunlarla fundus görüntüsü oluşturulabilmektedir. Gerek 3 boyutlu, gerekse standart görüntülerde retina tabakalarının segmentasyonu da yapılabilmektedir (Şekil 2.5) (81).



Şekil 2.5. OKT ile otomatik Retinal segmentasyonu (81).

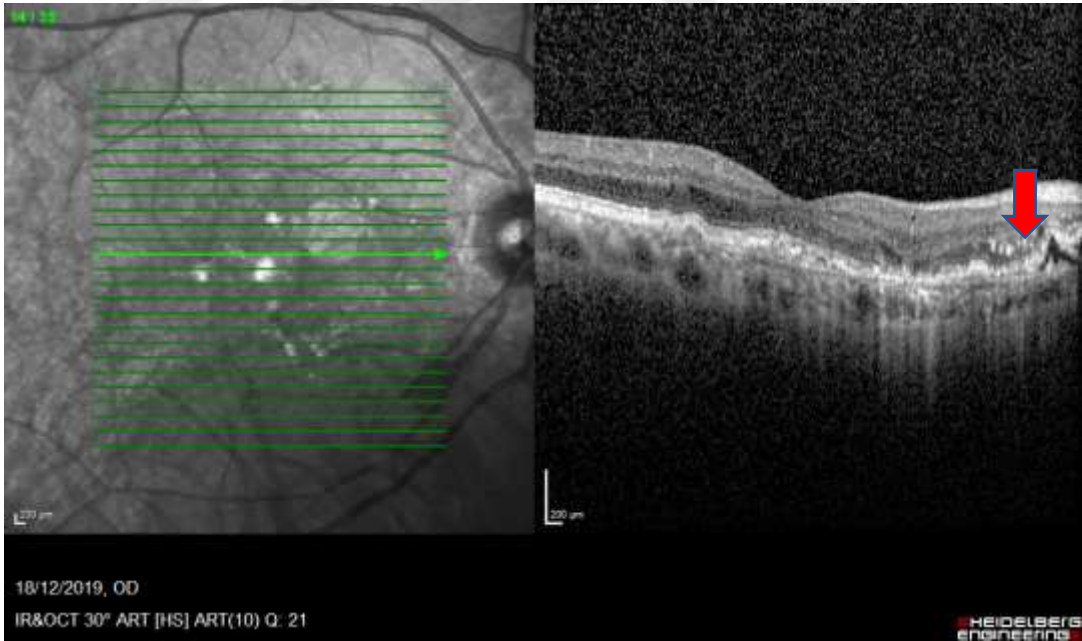
2.7. Erken Evre YBMD'nın İlerlemesinde Belirlenen OKT Biobelirteçleri

2.7.1. İntraretinal hipereflektif Odak

İntra-retina hiperreflektif odaklar (IRHF), spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT)'de retina pigment epitel (RPE) bandı ile eşit veya daha fazla yansıtıcılığa sahip, küçük, ayırık, iyi sınırlı olan, nokta şeklinde lezyon olarak tanımlanır (105). Bu odakları olması retina hastalıklarında klinik uygulamada önemli yere sahiptir. İlk olarak 2008 yılında Khalifer ve ark. IRHF'leri YBMD hastalığında

tanımlamıştır ve OKT ile drusen ultrastrüktürünü analiz etmiştir. İlginç bir şekilde, RPE yükselme alanlarının üzerinde ve sıklıkla kalsifiye drusen ile ilişkili olarak IRHF'nin varlığı not edilmiştir (106). Hiperreflektif odaklar, göç eden RPE hücreleri, mikrogliya, eksüda öncülleri veya YBMD'de intraretinal neovaskülarizasyon dahil olmak üzere birkaç olası histopatolojik korelasyonu ortaya çıkaran tek anlamlı bir OKT özelliğini temsil eder.

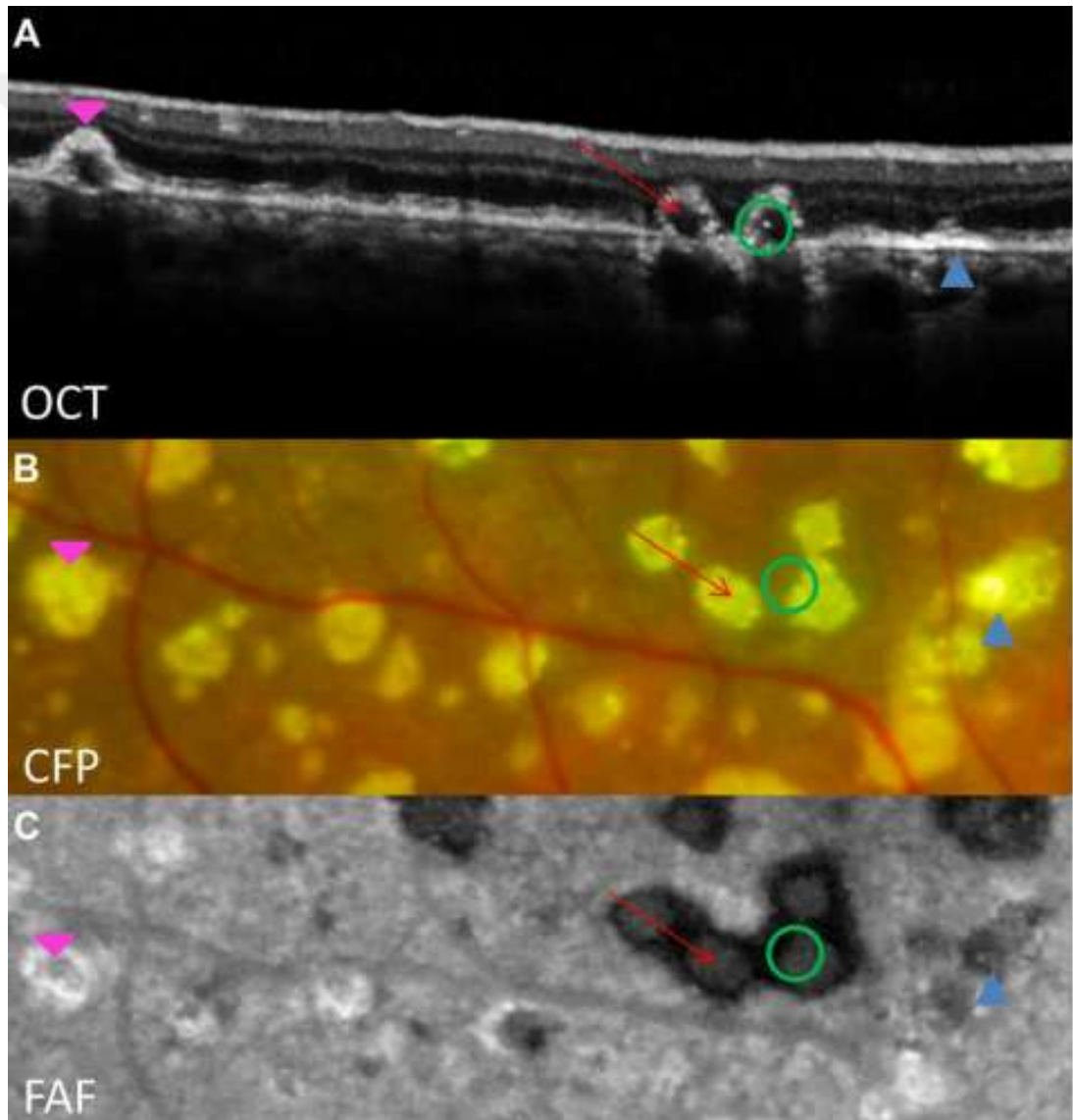
Bir biyobelirteç olarak, IRHF'nin sayısı ve dağılımının hastalığın ileri evrelerine ilerleme için öngörücü olabileceği YBMD'de gözlenmektedir. Foveal merkezde drusen büyümesi ile ilişkili drusen üzerinde bulunan HRF'nin ortak lokalizasyonunun, neovasküler ilerlemenin bir öngörücüsü olduğuna inanılmaktadır. Buna karşılık, foveal merkezi işgal eden drusen yokluğunda, foveal çukurun kenarında 0,5 mm'lik eksantriklikte dağıtılan yüksek bir HRF konsantrasyonu, maküler atrofiye yatkınlık eğilimi gösterir (82) (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. İntra-retinal hiperreflektif Odaklar.

2.7.2. Heterojen Reflektiviteye Sahip Drusenoid Lezyonlar

OKT görüntülemesi ile Gün yüzüne çıkan kavramdır. RPE elevasyonun altında bulunur. OKT’de hem hiper ve hem hipo reflektivite gösterebilir. Klasik renkli fundus görüntülemesinde hiperreflektivite göstermez, FAF’de hiperotofloresans halka içinde hipo-otofloresans gösteren alanlar olarak karşımıza çıkar. Bazen noktasal hipereflektif dansiteler içerir. Zaman içinde üzerini hipereflektif membrane (cap) örtebilir ki bu ikisine birlikte piramid drusen adı verilir (Şekil 2.7) (83).



Şekil 2.7. Heterojen Internal Reflektivitesi olan odakların multimodal görüntülemesi (138).

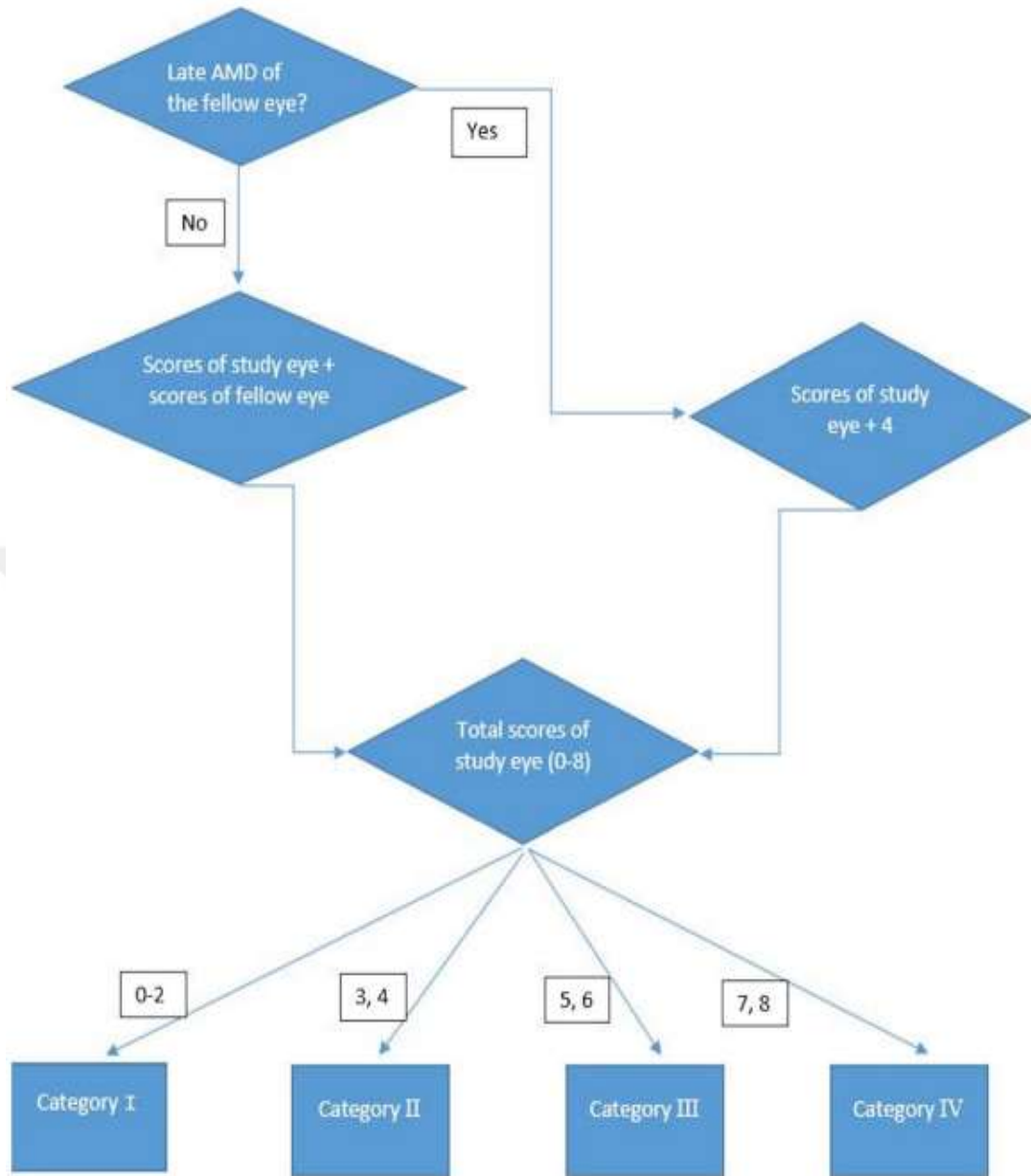
2.7.3. Erken/Orta Evre YBMD'nin İleri Evre YBMD'ye Progresiyonunda Kullanılan Klinik Sınıflandırma

Renkli fundus görüntülemesi yıllarca YBMD ilerlemesini ön görmekte altın tanı yöntemi olarak bilinmekteydi. Renkli fotoğraflara dayanarak, büyük drusen varlığı, toplam drusen alanı, hiperpigmentasyon ve depigmentasyon alanları risk faktör olarak tanımlanmıştır (84-86). AREDS çalışmasında ileri evre YBMD gelişmesini belirlemek adına bu risk faktörler ile detaylı 9 aşamalı ve basitleştirilmiş bir algoritma oluşturulmuştur. Günlük pratikte kolay kullanılması adına iki risk faktörden oluşan (büyük drusen ve pigmenter değişiklikler) basitleştirilmiş algoritma kullanılmaktadır (87, 88).

Son yıllarda OKT büyük ölçüde renkli fundus görüntülemesinin yerine geçmiştir. Son yirmi yılda, OKT'yi kullanan çeşitli çalışmalar, ileri derece YBMD gelişmesi için birkaç yeni OKT tabanlı özellik tanımlamıştır. Daha büyük drusen hacmi, intraretinal hiperreflektif odak, drusen içinde hiporeflektif odak olması, subretinal drusenoid depozit (SDD) veya psödoretiküler drusen olması bu özelliklerdendir (89-93).

Lei ve ark. İleri evre YBMD riski oluşturan bu dört özelliğin klinik pratikte kolay kullanılması için bir puanlama sistemi oluşturmuştur. Bu puanlamaya göre çalışma gözünde OKT görüntüleme de her risk faktörünün varlığı için bir puan verilmiş. diğer gözde benzer şekilde puanlanmıştır. Her ikisinin puanını toplayarak gözler, 0 ile 8 arasında değişen bir toplam puan (TS) hesaplanmıştır. Diğer gözün durumu puanı doğrudan etkilemektedir, eğer diğer gözde neovaskülarizasyon ve ya coğrafik atrofi mevcut ise 4 puan çalışma gözün puanına otomatik olarak eklenir. Nihai sonuç değerlendirmesi ve risk faktörlerin hastalığın ilerlemesindeki önemini belirlemek için hastalar 4 ayrı kategoriye ayrılmıştır. 1. Kategori 0,1,2 puan, 2. Kategori 3,4 puan, 3. Kategori 5,6 puan ve 4. Kategori 7,8 puan alan hastalardan oluşmaktadır (94).

Bu yöntem sayesinde klinik pratikte kullanımı daha kolay olan skorum sistemi oluşturulmuştur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Klinik skorlamayı gösteren bir diyagram (94).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2019- Kasım 2022 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 22/606 kayıt numarası ile kabul edilmiştir. Çalışmaya HÜTF Göz hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takipli tek taraflı neovasküler YBMD'si olup diğer gözleri normal veya erken/orta evre kuru tip YBMD olan 168 hasta alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 50 yaş ve üzerinde olmaları,
- HÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde tek taraflı neovasküler tip YBMD tanısı almış olmaları ve diğer gözleri (çalışma gözünün) normal, erken veya orta evre YBMD olması idi.
- Takiplerine düzgün ve aralıksız devam etmeleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise:

- 50 yaşından küçük olmaları,
- Retinayı etkileyen YBMD dışında herhangi bir hastalıklarının bulunması
- Diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, inflamatuvar hastalıklara sekonder gelişen KNV,
- İleri evre YBMD (atrofi ve KNV olması),

- Travma, anjiyoid stria, santral seröz koryoretinopati, yüksek riskli vitreomaküler arayüzey hastalığı, makuler hol, yüksek miyop veya hipermetrop $\geq \pm 3.00$ D,
- Floresein anjiyografi veya optik koherens tomografi çekilmesini engelleyen sistemik patolojiler (kronik böbrek yetmezliği, floresein alerjisi..) ya da kornea, lens veya vitreus opasifikasyonu,
- Takiplerine düzgün devam etmeyen (12 aydan fazla takipsiz kalan),
- Diğer gözden görüntü alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 34 ay boyunca takip edilip, düzenli olarak muayene edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde her vizitte (EİDGK) ETDRS eşeli ile bakıldı ve biyomikroskopi ile ön segment muayenesi yapıldı. Ön segment bakıları yapıldıktan sonra, hastaların göz içi basıncı floreseinli topikal anestetik damlanın (Alcaine % 5 oftalmik çözelti, Alcon Lab) damlatıldıktan sonra Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Pupil dilatasyonu sonrası 90D lens ile fundus muayeneleri yapıldı. Muayeneler birbirinden bağımsız iki göz hekimi tarafından gerçekleştirildi.

Bu hastalara muayene tamamlandıktan sonra Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve fundus fotoğrafı (FF) (Zeiss FF450, IR plus, Oberkochen, Almanya) çekimleri yapıldı.

Hastaların geçmişte veya halen sigara kullanım öyküleri olup olmadığı soruldu. Daha önce içmiş ya da içmekte olanlarda sigara kullanım öyküsü pozitif kabul edilirken, hiç kullanmamış olanlarda sigara kullanım öyküsü negatif olarak değerlendirildi.

Sistemik hipertansiyon varlığı sorgulandı, ilgili dahili bölümler tarafından tanı almış ve anti- hipertansif ilaç kullanımı mevcutsa HT varlığı pozitif olarak, bilinen HT öyküsü olmayan ve semptom tariflemeyen hastalar ise negatif olarak kayıt edildi.

Hastaların aile öyküsü sorgulandı. Birinci ve ikinci derece akrabalarında YBMD hastalığının varlığı kaydedildi.

Yülsek kolesterol nedeniyle takipli veya ilaç tedavisi alan hastalar hiperkolesterolemi açısından pozitif olarak değerlendirilirken, hiperkolesterolemi öyküsü olmayan, tıbbi tedavi almayan hastalar ise negatif olarak değerlendirildi.

Spektral Domain OKT (SD-OKT) cihazı ile hasta çekimi yapıldı. Biyomikroskop muayenesinde olduğu gibi oturur pozisyonda iken; hareket etmeden göz kapakları açık şekilde cihazın monoküler fiksasyon için otomatik olarak gösterdiği ışığa bakarken teknisyen tarafından çekim yapılarak görüntüler alındı. OKT protokolü maküler hacim taramaları için, 20×20 derecelik bir alanı kapsayan 240 µm aralıklı, 25 yatay B-tarama bölümü içeren 512 A- taramadan oluşmaktaydı. Cihazın +12.0 D, -24.0D arasında otomatik düzeltme özelliği olması sebebi ile kalınlık ölçümlerinde düzeltme formülleri kullanılmadı.

Koroid kalınlığı ölçümü SD-OKT'nin fovea merkezinden geçen çizgiden, EDI modu ile yapıldı. Manual olarak foveal horizontal kesitte retina pigment epitelinin arka sınırı ile koroid-sklera ayırım bölgesi arasındaki mesafe aynı gözlemci tarafından 2 kez ölçülerek ortalamasının alınması ile subfoveal koroid kalınlığı belirlendi.

Otomatik olarak Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) tarafından tanımlanan dokuz harita sektörünün her biri için kalınlık ölçümlerinin sayısal ortalamalarını gösteriyor. 1 mm, 3 mm ve 6 mm'lik daireler 9 bölge oluşturmak için kullanılır. Siyah sayılar µm cinsinden makula kalınlığını, kırmızı sayılar ise mm3 cinsinden hacmi gösterir. 6 mm'lik bölgenin toplam hacmi de gösterilir. 3 mm ve 6

mm'lik dairelerin içinde kalan drusen alanları manual olarak ölçüldü. Elde edilen rakam drusen hacmini göstermekteydi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 6 ay aralıklar ile muayene edildi. Hastalardan elde edilen temel görüntüler (birinci vizitte alınan görüntüler) ve son vizitte alınan görüntüler karşılaştırıldı. İleri evre YBMD gelişen hastalarda ise neovaskülarizasyon gelişiminden hemen önceki vizitteki görüntü karşılaştırıldı. Alınan OKT görüntülerinde fovea merkezli 3 mm ve 6 mm'lik daireler içinde drusen hacmi ölçüldü (otomatik olarak ETDRS protokolü ile OKT cihazında kalınlık haritası kısmından yapılmaktadır). İntraretinal hipereflektif odak (IHRF) olup olmaması, drusen içinde heterojen reflektivite olması (hDC), subretinal drusenoid depozit (SDD) olup olmaması, retina pigment epitel dekolmanı (PED) ve subfoveal koroid kalınlığı EDI-OKT kesitleri kullanarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package For Social Science (SPSS version 23.0, IBM, Nw York, USA) programı kullanıldı. Dağılım değerlendirmek için Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testlerinden faydalanıldı. Normal dağılıma uyan gruplarda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdellik değerler kullanıldı. Gruplar arası hastalığın ilerlemesini göstermek için spearman korrelasyon testi kullanıldı. İki grup arasında dağılımın şekline bağlı olarak T test ya da Mann- Whitney U testi kullanıldı. Logistik regresyon analizi ile odds ratio (OR) ve % 95'lik güven aralığı (CI) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 168 tek taraflı neovasküler YBMD tanılı hasta dahil edildi. 168 Hastadan 80'i kadın (% 47) ve 88'i erkek (%53) olup, yaş ortalaması 75.87 ± 10.26 (56- 96) idi. Hastaların hepsinden çalışma başlangıcında temel OKT görüntüsü elde edildi. Muayeneler ve OKT görüntülemeleri 6 ayda bir tekrar edildi. Ortalama takip süresi 23.62 ± 5.15 ay idi. Çalışmanın sonunda 141 hastanın 141 diğer gözü (çalışma gözü) (%83.9) non-neovasküler iken, 27 hastanın 27 gözünde (%16.1) neovaskülerizasyon gelişti. Neovasküler bulgusu olan hastaların, neovaskülerizasyon gelişmeden bir önceki görme keskinliği ve OKT görüntüsü değerlendirilmeye alındı. Çalışma süresi boyunca hiç bir gözde coğrafik atrofi gelişme bulgusuna raslanmadı.

Yaş ortalaması non-neovasküler grupta 75.33 ± 10.27 iken, neovasküler grupta 78.70 ± 9.91 idi ve istatistiksel olarak iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.118$) (Tablo 4. 1).

Tablo 4.1. Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında yaş dağılımı

	Non-neovasküler n=141	Neovasküler n=27	p değeri
Yaş Ortalaması	75.33 ± 10.27 (50- 96)	78.70 ± 9.91 (56- 96)	0.118

Cinsiyet dağılımı non-neovasküler grupta 141 hastadan 65'i (%46.10) kadın ve 76'sı (%53.90) erkek iken, neovasküler grupta 16 (%59.25) kadın ve 11 (%40.75) erkek yer almaktaydı. Bu dağılım iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.211$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Neovasküler ve Non-neovasküler gruplar arasında cinsiyet dağılımı

	Non- neovasküler n=141	Neovasküler n=27	p değeri
Kadın	65 (%46.10)	16 (%59.25)	0.211
Erkek	76 (%53.90)	11 (%40.75)	

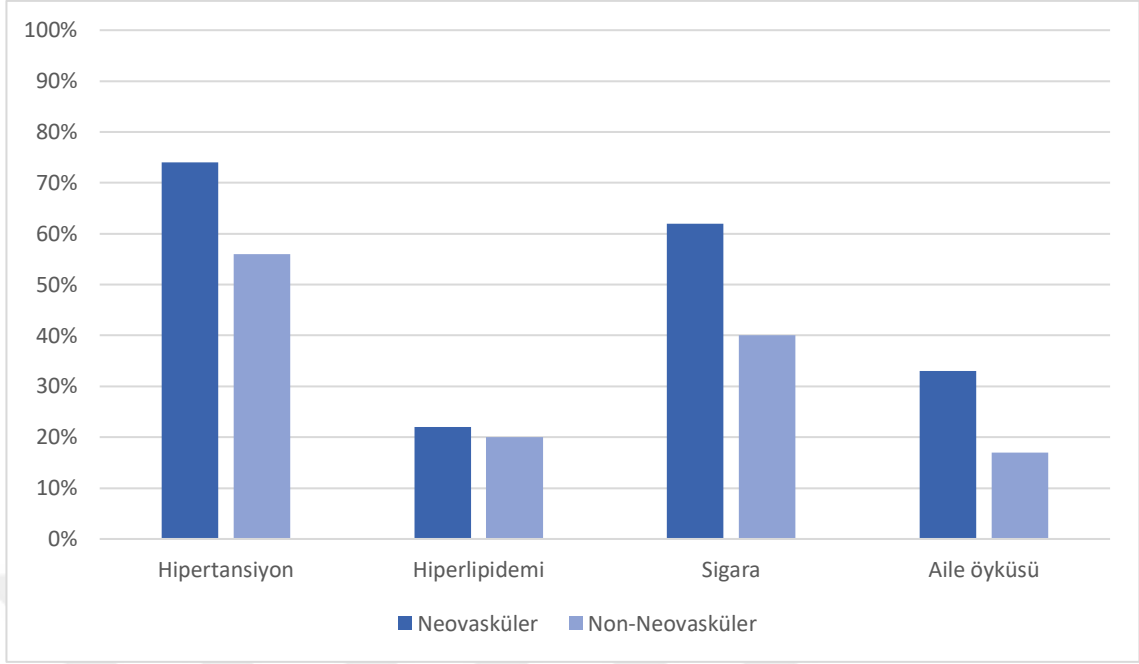
Non-neovasküler olan 141 hastanın 80'inde (%56.7) Hipertansiyon mevcutken, Neovaskülerizasyon gelişen 27 hastanın 20'sinde (%74.1) HT mevcuttu. İki grup karşılaştırıldığında HT açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.157$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Neovasküler ve non-neovasküler grup arasında Hipertansiyon varlığı dağılımı

		Non-neovasküler	Neovasküler	p değeri
Hipertansiyon		80 (%56.7)	20 (%74.1)	0.157
Hiperkolesterolemi		28 (%19.9)	6 (%22.2)	0.835
Sigara	Pozitif	56 (%39.71)	17 (%62.96)	0.02
	Negatif	85 (%60.28)	10 (%37.03)	
Aile Öyküsü Pozitifliği		24 (%17)	9 (%33)	0.05

Yüksek kolesterol öyküsü olan veya ilaç kullanan ve tıbbi kayıtları olan hastaların sayısı neovasküler grupta 6 (%22.2) ve non-neovasküler grupta 28 (%19.9) idi. Hiperkolesterolemi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.835$) (Tablo 4.3).

Sigara kullanımı neovasküler grupta non-neovasküler gruba nazaran yüksek bulundu, sigara kullanımı neovaskülerizasyon riskini 2.58 kat arttırmaktaydı (OR= 2.58, $p=0.02$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında Hipertansiyon, Hiperlipidemi ve sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı dağılımı

Non-neovasküler grup hastalarının öyküsüne bakıldığında 24 (%17) hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında YBMD tanısı mevcutken, neovasküler grupta 9 (%33) hastanın öyküsü pozitifdi. İstatiksel olarak karşılaştırıldığında neovaskülarizasyon oluşmasında anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$) (Tablo. 4.3).

Her muayenede ilk önce hastaların EİDGK'sı ETDRS eşeli ile bakıldı ve kaydedildi. İlk görme keskinliği ve son görme keskinlikleri Log-MAR'a çevrildi ve Log-MAR rakamları üzerinden karşılaştırma yapıldı. Neovasküler grupta neovaskülarizasyon gelişmeden bir önceki vizitte bakılan görme keskinliği kayda alınmıştır.

Non-neovasküler grupta ilk vizitte EİDGK (Log-MAR) 0.26 ± 0.2 (0- 0.8) ve son vizitte 0.33 ± 0.4 (0- 0.8) olarak değerlendirildi. İki vizit arasında yapılan istatistik analize göre anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.06$).

Neovasküler grupta ilk vizitte EİDGK (Log-MAR) 0.18 ± 0.2 (0- 0.6) ve son vizitte 0.48 ± 0.5 (0.2- 0.8) olarak bulundu. İki vizit arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde anlamlı bir şekilde azalma olduğu gösterilmiştir ($p=0.005$).

Görme keskinliği iki grup arasında karşılaştırıldığında ise ilk vizitte aralarında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ve neovasküler grubun ilk vitten itibaren görme keskinliğinin non-neovasküler gruba göre daha az olduğu anlamına gelmektedir ($p= 0.05$).

Son vizitteki görme keskinliği iki grup arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.08$).

Tablo 4.4. Non-neovasküler ve Neovasküler Gruplar arası Görme keskinliği karşılaştırması

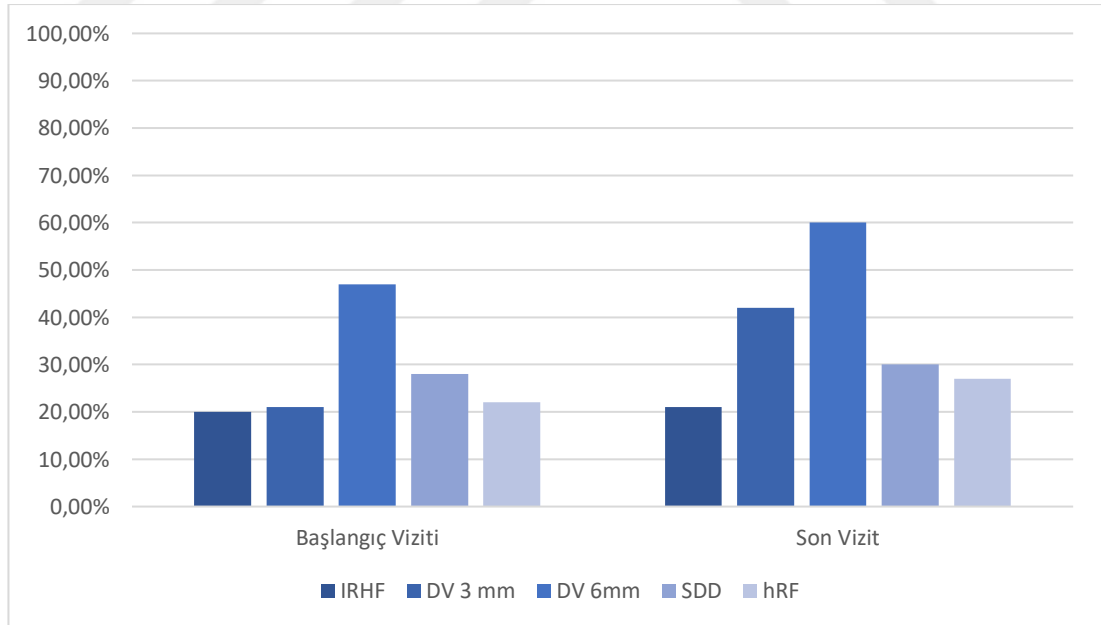
	Birinci Vizit	Son Vizit	p değeri
Non-neovasküler	0.26 ± 0.2 (0- 0.8)	0.33 ± 0.4 (0- 0.8)	0.06
Neovasküler	0.18 ± 0.2 (0- 0.6)	0.48 ± 0.5 (0.2- 0.8)	0.005
p değeri	0.05	0.06	

Geriye dönük bakıldığında birinci gözdeki (Çalışma dışı olan göz)'de neovaskülerizasyon başlangıcı ile çalışmamıza dahil edilen gözdeki neovaskülerizasyon gelişimi arasında 43.11 ± 48 (2- 74) ay zaman olduğu saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcından itibaren bakıldığında ise neovaskülerizasyona ilerlemenin ortalama süresi 19.88 ± 7.19 ay olarak bulundu.

Non-neovasküler gruba dahil olan 141 gözün baseline (başlangıç) ve son OKT görüntüleri, 4 OKT temelli risk faktör açısından değerlendirildi. Bazı gözlerde iki veya daha fazla risk faktörü mevcuttu. Temel görüntüleme bu grupta 28 gözde (%19.9) intraretinal hiperreflektif odak, 30 gözde (%21.27) 3mm'lik daire de 0.03 mm^3 'den fazla drusen hacmi, 67 gözde (%47.5) 6mm'lik ETDRS protokolü otomatik segmentasyon dairesinde 0.03 mm^3 'den büyük drusen hacmi mevcutken, 40 gözde (%28.4) ve 31 gözde (%22) de drusen içinde heterojen reflektivite görülmüştür.

Son vizitte ise non-neovasküler grupta 30 gözde (%21.27) IRHF, 60 gözde (%42.55) 3mm'lik ETDRS protokolündeki dairesel alanda drusen hacminin 0.03mm³'den daha fazla olduğunu göstermiştir. 85 gözde (%60.28) fovea merkezli 6mm'lik dairesel alanda 0.03mm³'den daha fazla drusen hacmi varken, 43 gözde (%30.49) SDD ve 31 gözde (%26.95) drusen içinde hiporeflektif odak belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Yapılan istatistiğe göre non-neovasküler grupta değerlendirilen OKT bazlı risk faktörlerden 3mm'lik ve 6 mm'lik dairelerde drusen hacminin ≥ 0.03 mm³'den büyük olması non-neovasküler YBMD ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (p <0.001, R=0.61, R=0.24 sırasıyla). Spearman R değeri bu iki risk faktör arasında 3mm'lik fovea merkezli daire içindeki drusen hacminin daha önemli olduğunu göstermiştir. Bu grup için hastalığın ilerlemesinde en az risk oluşturanlara intraretinal hiperreflektif odak ve subretinal drusenoid depozitler olmuştur (p=0.776, p=0.700, R=0.11, R=0.19 sırayla).



Şekil 4.2. OKT risk faktörlerinin non-neovasküler grupta başlangıç ve son vizit arası dağılımı

Tablo 4.5. Non-neovasküler grupta birinci ve son vizitte risk faktör değerlendirmesi

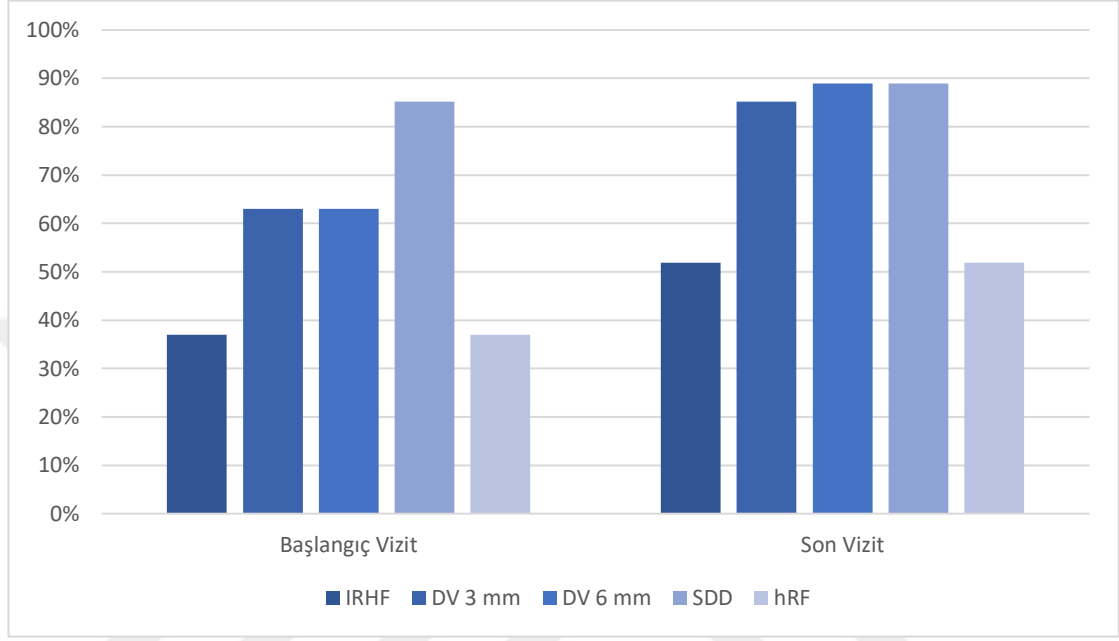
	Bazal vizit	Son vizit	p değeri	R (korelasyon)
IRHF	%19.9	%21.27	0.776	0.11
DV \geq 0.03 mm ³ 3mm'lik daire	%21.27	%42.55	<0.001	0.61
DV \geq 0.03 mm ³ 6mm'lik daire	%47.50	%60.28	<0.001	0.24
SDD	%28.4	%30.49	0.700	0.19
hRF	%22	%26.95	0.334	0.58

27 gözün dahil olduğu neovasküler grupta Birinci bazal değerlendirmede OKT görüntüleri ele alınarak 10 göz (%37) IRHF, 23 göz (%85.2) SDD, 17 göz (%63) fovea merkezli 3mm'lik ETDRS protokolüne uygun dairesel alanda \geq 0.03 mm³'den büyük drusen hacmine sahipken, 6mm'lik alanda 23 (%85.2) gözde \geq 0.03 mm³'den büyük drusen hacmi vardı. 10 (%37) gözde ise drusen içinde hiporeflektif odak göstermiştir. Bu rakamlar son vizit görüntülemelerinde büyük fark göstererek 1 faktör hariç anlamlı bulunmuştur.

Son vizitte neovasküler grupta 14 göz (%51.9) IRHF, 24 göz (%88.9) SDD, 3mm'lik ETDRS protokolündeki dairesel alanda drusen hacminin 0.03mm³'den büyük olan 23 gözde (%85.2) mevcutken, 24 göz (%88.9) fovea merkezli 6mm'lik dairesel alanda 0.03mm³'den daha fazla drusen hacmi mevcuttu, 14 göz (%51.85) drusen içinde heterojen reflektivite odağı pozitif bulunmuştur.

Neovasküler grupta birinci ve son vizit arasındaki sonuçlar karşılaştırıldıklarında ise IRHF, SDD, hRF ve 6mm'lik fovea merkezli dairesel alanda drusen hacmi hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörler arasında en yüksek risk sağlayan faktör intraretinal hiperreflektif odak ($p<0.001$, $R=0.76$) olarak bulunmuştur. SDD ikinci en çok risk oluşturan faktör olarak sonuçlanmıştır ($p=0.01$, $R=0.35$). Drusen lezyonu içinde hiporeflektif odak olması hastalığın ileri evre YBMD'ye dönüşmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0.05$, $R=0.83$).

Ancak fovea merkezli 3 ve 6mm'lik dairesel alandaki drusen hacminin ≥ 0.03 mm³'den büyük olması neovaskülarizasyona ilerlemede anlamlı bulunmamıştır (p=0.69, p=0.14, R=0.11, R= 0.16 sırasıyla).



Şekil 4.3. Neovasküler grupta başlangıç ve son vizit arası OKT risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 4.6. Neovasküler grupta birinci ve son vizitte risk faktör değerlendirmesi

	Bazal vizit	Son vizit	p değeri	R (korelasyon)
IRHF	%37	%51.9	<0.001	0.76
DV ≥ 0.03 mm ³ 3mm'lik daire	%63	%85.2	0.69	0.11
DV ≥ 0.03 mm ³ 6mm'lik daire	%63	%88.9	0.14	0.16
SDD	%85.2	%88.9	0.01	0.35
hRF	%37	%51.85	0.05	0.83

Non- neovasküler ve neovasküler grupta ilk vizit görüntülemelerinde Pigment epitel dekolmanı (PED) mevcut değilken, neovasküler grupta son görüntülemelerde 9 göz (%33.3)' de mevcuttu. İstatistik değerlendirilmede PED oluşumu YBMD'nin ileri

evreye geçmesinde ve neovaskülarizasyon oluşmasında risk faktör olduğu görülmüştür ($p=0.003$, $R=0.46$).

Ortalama koroid kalınlığı non-neovasküler grupta başlangıç ve son vizitlerde EDI-OKT ile ölçüldü başlangıçta ortalama koroid kalınlığı 249.54 ± 19.96 olan bu grubun son KK ortalaması 251.82 ± 19.64 olarak elde edildi ve bu iki ziyaret arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.334$).

Neovasküler grupta ise başlangıç KK ortalaması 269.37 ± 13.01 iken, son vizitte 276.85 ± 16.24 idi ve iki ziyaret arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.067$).

Non-neovasküler ve neovasküler grubun koroid kalınlığını başlangıç ve son vizitlerde karşılaştırınca anlamlı fark bulunmuştur ve neovasküler hastaların koroid kalınlığı başlangıçtan itibaren non-neovasküler seyreden hastalara göre daha kalın olduğu ortaya çıkmıştır ($p<0.001$).

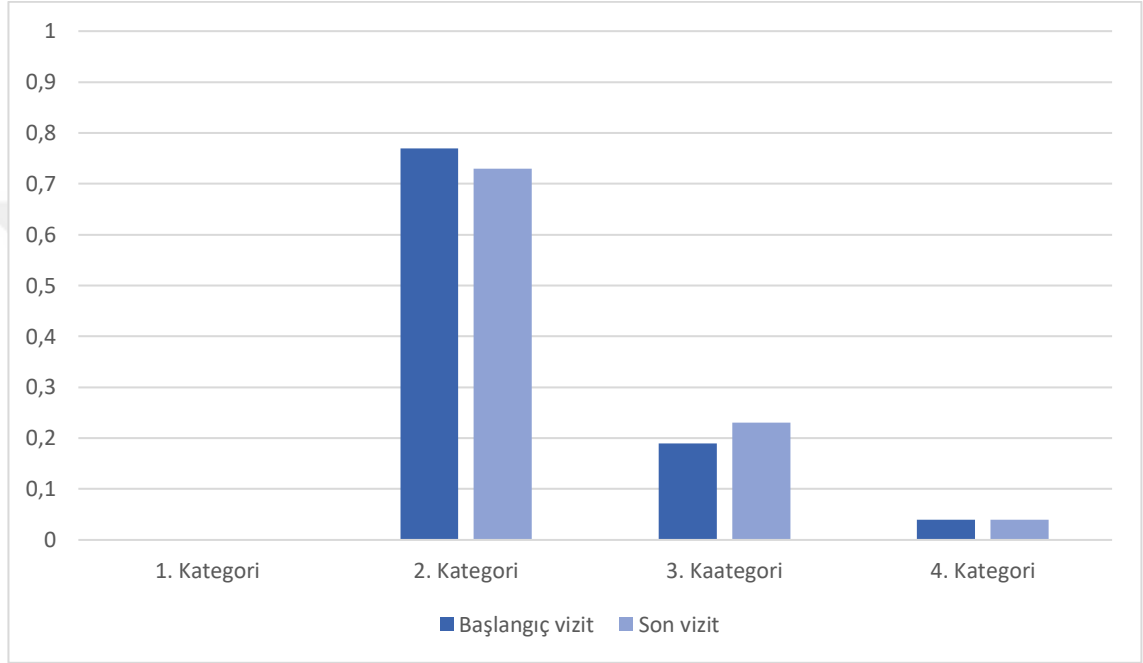
Tablo 4.7. Neovasküler ve non-neovasküler gruplar arasında koroid kalınlığı karşılaştırması

	Başlangıç ziyaret	Son ziyaret	p değeri
Non-neovasküler	249.54 ± 19.96	251.82 ± 19.64	0.334
Neovasküler	269.37 ± 13.01	276.85 ± 16.24	0.067
p değeri	<0.001	<0.001	

Her iki grupta (neovasküler/ non-neovasküler) hastalığın ilerlemesini gösterebilmek adına Lei skorlama sistemi kullanıldı, her risk faktör bir puan olarak, toplam puan sayısına göre kategorilere ayrıldı. 0,1,2 puan 1. Kategori, 3,4 puan 2. Kategori, 5,6 puan 3. Kategori, 7ve 8 puan ise 4. Kategori olarak belirlendi. Lei'nin önerdiği sistemde diğer gözün durumu puanlamayı doğrudan etkilemektedir ve eğer diğer gözde (çalışma dışı olan gözde) CA veya neovaskülarizasyon mevcut ise çalışma gözünün puanlamasına +4 puan eklenmelidir. Bizim çalışmamızda tek gözü

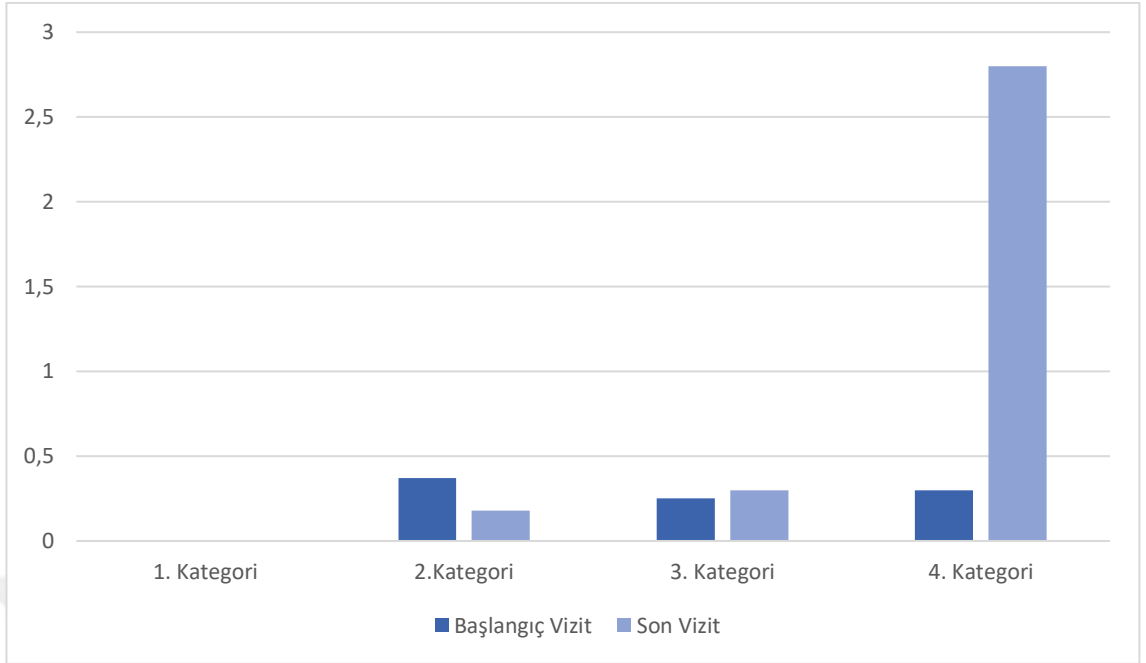
neovasküler olan hastalar dahil edildiği için tüm puanlara 4 puan eklenerek sınıflandırılmıştır.

Non-neovasküler grupta başlangıç değerlendirmede 109 hasta (%77.3) 2. Kategori, 27 hasta (%19.1) 3. kategori ve 5 hasta (%3.5) 4. kategoriye dahil edilirken son vitte 103 hasta (%73) 2. kategoride devam ederken, 22 hasta (%22.7) 3. kategori ve 6 hasta (%4.3) üçüncü kategoriye dahil olmuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Non-neovasküler grupta başlangıç ve son vizit arasında progresyon dağılımı

Neovasküler grupta hastalığın progresyonunu değerlendirmek adına yapılan sınıflandırılmada hiç bir hasta birinci kategoriye dahil olamadı, 10 hasta (%37.4) ikinci kategori ve 7 hasta (%25.92) 3. kategori ve 8 hasta (%29.62) 4. Kategoriye dahil edilmiştir. Son vizitte dramatic değişiklikler ortaya çıkmış ve 1. Kategoride hiç bir hasta dahil olmazken 5 hasta (%18.51) ikinci, 8 hasta (%29.62) 3. Kategori ve 14 hasta (%51.85) 4. Kategoriye dahil olmuştur ve bu da hastalığın progresyonunu göstermektedir. 3. Kategoriden, 4. kategoriye geçiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$) (Şekil 4. 5).



Şekil 4.5. Neovasküler grupta başlangıç ve son vizitler arasında progresyon dağılımı

5. TARTIŞMA

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) ilerleyici bir hastalıktır. Merkezi görmenin kaybının önde gelen nedenlerindedir. Gelişmiş ülkelerde yaşlı bireyler arasında orta düzey YBMD'si olanlarda ileri düzey YBMD'ye (Coğrafik atrofi ve makuler neovaskülerizasyon veya her ikisine) ilerleme olasılığı 5 yılda %27 gibi yüksek bir rakam iken, diğer göde neovaskülerizasyon varlığı bu rakamı %43'lara kadar çıkarmaktadır (95, 96). Erken tanı ve tedavinin aktif eksüdatif YBMD'de görsel sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir; Bu nedenle, MNV'nin gelişimini belirlemek, risk faktörleri tanımlamak ve mümkün olan en erken zamanda müdahale etmek görsel sonuçlar açısından önemli yere sahiptir (97, 98). OKT bu konuda kritik bir tanı aracıdır ve retina katlarının morfolojik görüntülenmesini sağlamakta mükemmel bir teknolojidir. Daha önce yapılan birkaç retrospektif çalışma OKT'de tanımlanmış özel risk faktörlere sahip geç YBMD'ye ilerleme gösteren özellikleri değerlendirmişlerdir. Bu özellikler intraretinal hiperreflektif odaklar (IRHF) (99, 100), hiporeflektif odakları (hRF) (99), subretinal drusenoid birikintileri (SDD'ler), (101- 104) ve daha yüksek drusen hacmi (DH) olarak bir kaç çalışmada ele alınmıştır.

Kim ve ark. Yaptıkları çalışmada tek taraflı neovasküler YBMD hastalarının diğer gözlerindeki erken dönem neovaskülerizasyon bulgularını araştırmışlar. Bu retrospektif, gözlemsel çalışmada, başlangıçta tek taraflı Tip 3 neovaskülerizasyon tanısı alan ve ardından takip süresi boyunca diğer göz neovaskülerizasyonu gelişen 55 hastayı içermekte. Diğer göz muayene aralığı, diğer göz neovaskülerizasyon tespiti ile neovaskülerizasyon tespitinden hemen önceki hastane ziyareti aralığı olarak tanımlanmış. İlk tutulan gözde ilk tanı konulduktan sonra $22,7 \pm 17,5$ aylık bir süre sonra diğer göz neovaskülerizasyonu kaydedilmiş. Bizim çalışmamızda ise ikinci gözde neovaskülerizasyon gelişme zamanı ortalama 43 ay olarak saptanmıştır (105).

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonuna sekonder KNV'den etkilenen 1 gözü olan hastaların diğer gözünde koroidal neovaskülerizasyon (KNV) gelişimi için daha önce bildirilen risk faktörlerini doğrulamak ve ölçmek, KNV geliştirme riski ve ilk gözde gizli KNV varlığının diğer gözde KNV gelişimini etkileyip etkilemediğini araştırmış. Diğer gözün merkezi makulasının üç özelliği ve 1 sistemik faktör bağımsız olarak

KNV gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmiş: 5 veya daha fazla drusen varlığı (göreceli risk, 2.1; %95 güven aralığı, 1.3-3.5), fokal hiperpigmentasyon (göreceli risk, 2.0; %95 güven aralığı, 1.4-2.9), 1 veya daha fazla büyük drusen (göreceli risk, 1.5; %95 güven aralığı 1.0-2.2) ve kesin sistemik hipertansiyon (göreceli risk, 1.7; %95 güven aralığı), 1.2-2.4). Tahmini 5 yıllık insidans oranları, hiçbir risk faktörü olmayan alt grup için %7'den 4 risk faktörünün tamamına sahip alt grup için %87'ye kadar değişmekteydi. Perisantral makulanın özellikleri, KNV gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili değildi. Etkilenen ilk gözde gizli KNV varlığının, diğer gözde KNV gelişimi veya KNV tipi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını saptamışlar. Diğer gözün prognozu, merkezi makulanın özelliklerinden ve sistemik hipertansiyondan güçlü bir şekilde etkilenir. Tek taraflı neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalara danışmanlık yaparken ve önleyici müdahaleler için hastaları hedeflerken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (106).

Abdelfattah ve ark. yayınladıkları retrospektif çalışmalarında tek taraflı neovasküler YBMD'li hastaların diğer gözlerindeki değişiklikleri 2 yıl boyunca takip etmişlerdir. Bu çalışma drusen hacminin neovaskülarizasyona ilerlemedeki riskini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Neovasküler YBMD'li tüm gözler intravitreal Anti-VEGF ile tedavi edilmiştir. Tüm gözler 512 × 128 tarama modeli kullanılarak Cirrus HD-OKT ile taranmış. Başlangıçta, 12. ayda ve 24. ayda OKT verileri, 3 ve 5 mm çaplı dairelerde drusen hacmini ölçmek için gelişmiş RPE analiz yazılımı kullanılmış. Optik koherens tomografi taramaları coğrafi atrofi (CA) veya maküler neovaskülarizasyon (MNV) gelişimi açısından değerlendirilmiş. Sadece bir gözünde neovasküler YBMD olan 89 hasta incelenmiş. MNV yokluğunda OKT ile drusen hacmi 61 göz (%68.5) de ölçülebilmştir. 12 ay sonra 4 gözde (%4,5) MNV ve 15 gözde (%16,9) coğrafi atrofi gelişti. 24 aylık takip sonunda, 5 gözde (%7.1) MNV gelişmiş ve ek 10 gözde (%14.3) CA gelişti. 24. ayda, CA veya MNV geliştiren gözler gelişmeyen gözlerden önemli ölçüde daha büyük olan bazal drusen hacimleri saptanmış. 0.03 mm³'ün üzerinde drusen hacmi olan hastalarda 4 kattan daha fazla geç YBMD gelişme riski tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda bazal drusen hacmi, ileri evre YBMD (MNV veya CA) gelişmesi için önemli bir öngörücü faktör olarak görünmektedir. Bizim çalışmamızda 2 yıllık takip süresince 27 gözde neovaskülarizasyon bulgusu saptanırken, CA bulgusu saptanmamıştır. Kuru tip olarak

devam eden çalışma gözlerinde drusen hacminin 0.03 mm³' den büyük olması hastalığın progresyönünde önemli yeri olduğu saptanmıştır fakat neovasküler grupta anlamlı olmasına rağmen diğer risk faktörlerden daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Drusen hacminin (DH) tek başına hastalığın ilerlemesi ile iyi korrelasyon sağlayamamasının sebeplerinden biri drusen'in büyüklüğünün değişken olmasıdır. İleri evre YBMD gelişmeden önce drusen boyutlarının ara ara küçüldüğü bildirilmiştir. O nedenle sadece drusen boyutuna dayalı bir skala düzenlemek problem yaratıcı olabilmektedir (89).

Lei ve ark. çalışmasında değerlendirilen dört risk faktörün arasındaki en az risk faktör 3mm daire içinde bulunan ≥ 0.03 mm³ drusen hacmi olarak bildirilsede, göz ardı edilemeyecek bir faktör olarak bildirilmiştir (94). Bu çalışmada intraretinal hiperreflektif odaklar (IRHF) en güçlü biobelirteç olarak ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda, Lei ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir. Yaptığımız değerlendirmede IRHF neovaskülarizasyona ilerlemede en güçlü risk faktör olarak bulunmuştur. Drusen hacmi istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da diğer risk faktörlere nazaran daha az risk içerdiği görülmüştür.

Drusen ve göç eden retina pigment epiteli, SD-OKT ile tesbit edilen hiperreflektif odaklarla (IRHF) ilişkilendirmek adına Christenbury ve ark. 299 tek taraflı orta seviye YBMD hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu çalışma, IRHF dağılımındaki değişikliği ve YBMD hastalığının ilerlemesi ile ilişkisini ölçmeyi amaçlamışlardır. Tomografi görüntülerinde bu odakların yeri ve sayısı ölçülmüştür. Makulada IRHF'nin horizontal (yatay) ve eksenel (dikey) dağılımındaki değişiklik, ikili işaretli sıra testleri ile değerlendirilmiştir. İki yıllık IRHF migrasyonu, her bir göz için hesaplanan HF ağırlıklı eksenel dağılım (AxD) skorundaki değişim ile belirlenmiştir. 299 çalışma gözünde 2 yıllık takip süresinde IRHF sayısında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0.001$) ve AxD ($p<0.001$). 2 yıl içinde CA gelişen gözlerde temel OKT görüntülerinde IRHF varlığı ile anlamlı korrelasyon bulunmuştur ($p<0.001$; odds ratio [OR], 4.72; 95% confidence interval [CI]). Orta seviye YBMD'li gözlerde takip sırasında SD-OKT, IRHF'nin çoğalması ve iç retina göçü meydana gelmiştir. Bu özellikler, 2. yılda daha yüksek CA insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, SD-

OKT, IRHF çoğalması ve göçü, YBMD ilerlemesi için önemli biobelirteçlerdir (131). Bizim çalışmamızda ileri evre YBMD oluşan hastalarda CA gelişmesi gözlemlenmemiştir fakat neovaskülarizasyona ilerleme gösteren grupta non-neovasküler olarak devam eden hastalara göre IRHF istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir.

Nagiel ve ark. anti-VEGF ile tedavi ettikleri 40 tip3 neovasküler (retinal anjiyomatöz proliferasyonu) olan hastanın OKT görüntülerini geriye dönük değerlendirmiş ve yapılan çalışmanın sonucunda Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan bazı gözlerde, Tip 3 neovaskülarizasyonun en erken belirtisi, dış sınırlayıcı zarın üzerinde noktasal hiperreflektif odaklar olarak belirlenmiştir. Olgun Tip 3 lezyonlar ve ilişkili seröz pigment epitel dekolmanları, anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü tedavisine oldukça duyarlı bulunmuştur (107).

Ouyang ve arkadaşları non-neovasküler YBMD hastalarında atrofi gelişmesindeki risk faktör olarak bilinen drusen ve retina pigment epitel dekolmanını (PED) değerlendirmişlerdir. 29 non-neovasküler YBMD'li hastanın yer aldığı bu çalışmada OKT görüntüleri en az 6 aylık bir süre takip ile değerlendirilmiştir. Lezyonun yüksekliği, iç reflektivitesi, lezyon boyutu, drusen altındaki koroid kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı detaylı bir şekilde ölçülmüştür. Drusenoid lezyonu olup ve drusen içinde heterojen reflektiviteye sahip olan hastalar 6 ay süre içinde atrofi bulgusu göstermişlerdir. Drusen üzerinde hiperreflektif odakları olanlar ise 6 ay içinde atrofiye ilerlemiş olduğu gözlemlenmiştir. Başlangıç görüntülerde maksimum drusen yüksekliği $>80 \mu\text{m}$ veya koroid kalınlığı $\leq 135 \mu\text{m}$ olan lezyonlar, takiplerde yeni atrofi başlangıcı ile pozitif bir ilişki göstermiştir (OR, 7.886; %95 CA, 2.105-29.538 ve OR, 3.796; %95 CA, 1.154-12.481, sırasıyla). Bu çalışma bu lezyonların heterojen bir iç yansıtıcılığı olan drusenoid lezyonların üzerinde hipereflektif odakların varlığının, takip eden aylarda lokal atrofi başlangıcının tutarlı bir şekilde öncüsü olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, non-neovasküler YBMD hastalarda meydana gelen anatomik değişimin doğal seyri hakkında daha fazla bilgi sağlamıştır (100). Bizim çalışmamızda ise non-neovasküler devam eden grupta PED bulgusu görünmemiştir fakat neovaskülarizasyon gösteren 27 gözden 9'unda PED görülmüştür. İstatistik değerlendirilmede PED oluşumu YBMD'nin ileri evreye

geçmesinde ve neovaskularizasyon oluşmasında risk faktör olduğu görülmüştür (p=0.003, R=0.46).

Ouyang ve ark. Yaptıkları çalışmada drusenoid lezyon içinde olan heterojen reflektiviteli odak varlığının atrofi riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir. Bahsi geçen çalışmada drusenoid lezyonun içinde oluşan heterojen reflektivite drusenin yumuşaması ve çökmesi ile ilişkilidir (100). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda 2 yıllık takip süresince coğrafik atrofi gösteren hasta olmasa da drusenoid lezyon içinde heterojenite varlığı hastalarda neovaskularizasyona anlamlı bir şekilde ilerleme olduğu saptanmıştır.

Lei ve ark.'nin yaptığı çalışmada drusenoid lezyon içinde heterojen odaklar varlığı neovaskularizasyonla ilişkilendirilemeye de atrofi ile bağlantısı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamız sonuç olarak farklılık göstermiştir. Heterojen reflektivitesi olan drusenoid odakların varlığı neovaskularizasyona ilerlemede anlamlı bulunmuştur (p=0.05).

Spaide ve ark. SDD'si olan ve drusen olmayan YBMD hastalarının makulalarında gelişen değişikliği zaman içinde araştırmıştır. Ardışık hasta serisinden renkli fundus fotoğrafı, optik koherens tomografi ve gerektiğinde kullanılan floresan anjiyografi ile otofloresan görüntüleme yapıldı. 54 hastanın 85 gözünün dahil edildiği bu çalışmada ortalama yaş 83.6 ± 7.8 iken, 17 hasta erkek ve ortalama takip süresi 5 yıl idi. İlk optik koherens tomografi incelemesinde, 12 gözde ektrafoveal atrofi ve 17 gözde yoğun hiperotofloresans gösteren sarımsı beyaz subretinal koleksiyonlar olan vitelliform birikintiler saptanmış olup, takip sırasında 11 gözde vitelliform materyal kaybolmuştur. Küçük tortuların kaybolmasından sonra, fokal hiperpigmentasyon kalmış. Daha büyük lezyonların kaybı kayda değer sekellerle ilişkilendirilmiştir, altı gelişmiş subfoveal atrofi ve gerileyen vitelliform materyale yakın bir maküler neovaskularizasyon izlenmiştir. Ektrafoveal atrofi alanlarından genişleme ile vitelliform materyali olmayan diğer dört gözde subfoveal coğrafi atrofi gelişmiştir. Takiplerde yedi gözde makula neovaskularizasyonu gelişti. Çalışmanın sonucunda Subretinal drusenoid depozitleri (SDD)'si olan ve drusen >63 mm olmayan gözler, geç yaşa bağlı makula dejenerasyonunun temel bileşenleri olan hem neovaskularizasyon hem de coğrafik atrofi gelişimi için önemli risk faktörler olduğu gösterilmiştir (108).

Bizim çalışmamızda yapılan iki yıllık takip süresinde CA ile sonuçlanan hasta izlenmesinde, neovaskülarizasyon gösteren gözlerde SDD'nin ikinci en çok risk oluşturan faktör olarak saptanmıştır ($p=0.01$, $R=0.35$).

Nassisi ve ark. MNV'li 501 hastanın 501 diğer gözünden SD-OKT taramalarını gözden geçirmiştir. Temel değerlendirilen özellikler arasında intraretinal hiperreflektif odaklar (IRHF), drusenoid lezyon içinde heterojen reflektivitesi olan odaklar (hRF) yer almış. Lezyonlar (DL'ler), subretinal drusenoid birikintileri (SDD'ler) ve 0.03 mm³ veya daha fazla drusen hacmi (DV). 6., 12., 18. ve 24. aylarda elde edilen OKT görüntüleri ve Katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı), geç YBMD'ye, geç YBMD (MNV olarak tanımlanan, tam retinal pigment epiteli ve fotoreseptör atrofisi [cRORA] ilerleme ile ilişkilendirilmiştir. 24. ayda, gözlerin %33.13'ü (166/501) geç YBMD gösterdi: %20.96 (105/501 cRORA, oysa %12.18 (61/501) MNV göstermiştir. İntraretinal hiperreflektif odakların HR'si 5.21 (%95 güven aralığı [CI], 3.29e8.26), DL'ler içindeki hRF'nin HR 2.42 (%95 güven aralığı CA), SDD'nin HR değeri 1.95 (%95 CI) ve 0.03 mm³ veya daha fazla DV 1,46 HR (%95 CI). Korelasyon, yalnızca ilerlemeyi dikkate alırken anlamlı kalmış. DV MNV'ye ilerlemede risk faktör olarak saptanmamıştır. Bu çalışma daha önce rapor edilmiş (Lei çalışmasında) 4 OKT risk faktörünün YBMD'nin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Özellikle bir gözde neovasküler YBMD olması diğer gözlerinde ileri evre YBMD olmasına davetiye çıkarmaktadır. BU çalışma klinik pratikte rahatlıkla kullanılabilen bu 4 risk faktörü yüksek risk grubunun takibinde yardımcı olabileceğini öne sürmüştür (100).

6. SONUÇLAR

1. Çalışma süresinde 168 gözden 27'sinde (%19.14) neovaskülarizasyon gelişmiştir. birinci gözdeki (Çalışma dışı olan göz)'de neovaskülarizasyon başlangıcı ile çalışmamıza dahil edilen gözdeki neovaskülarizasyon gelişimi arasında 43.11 ± 48 (2- 74) ay zaman olduğu saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcından itibaren bakıldığında ise neovaskülarizasyona ilerlemenin ortalama süresi 19.88 ± 7.19 ay olarak bulundu.
2. 3mm'lik ve 6 mm'lik dairelerde drusen hacminin ≥ 0.03 mm³'den büyük olması non-neovasküler YBMD ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (p <0.001, R=0.61, R=0.24 sırasıyla)
3. Non-neovasküler grupta 3mm'lik dairesel alandaki drusen hacmi, 6 mm'lik daireye göre hastalığın ilerlemesi ile daha anlamlı ilişkilendirilmiştir.
4. Non-neovasküler grup için hastalığın ilerlemesinde en az risk oluşturanlarsa intraretinal hiperreflektif odak ve subretinal drusenoid depozitler olmuştur (p=0.776, p=0.700, R=0.11, R=0.19 sırayla).
5. Neovasküler grupta IRHF, SDD, hRF ve 6mm'lik fovea merkezli dairesel alanda drusen hacmi hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.
6. Neovasküler grupta en yüksek riski sağlayan faktör intraretinal hiperreflektif odak (p<0.001,R=0.76) olarak bulunmuştur.
7. Neovasküler grupta SDD ikinci en çok riski oluşturan faktör olarak sonuçlanmıştır (p=0.01, R=0.35).
8. Drusen lezyonu içinde hiporeflektif odak olması hastalığın ileri evre YBMD'ye dönüşmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p=0.05, R=0.83)

9. fovea merkezli 3 ve 6mm'lik dairesel alandaki drusen hacminin ≥ 0.03 mm³'den büyük olması neovaskularizasyona ilerlemede anlamlı bulunmamıştır (p=0.69, p=0.14, R=0.11, R= 0.16 sırayla).
10. PED oluşumu YBMD'nin ileri evreye geçmesinde ve neovaskularizasyon oluşmasında risk faktör olduğu görülmüştür (p=0.003, R=0.46).



7. KAYNAKLAR

1. Horie-Inoue K, Inoue S. Genomic aspects of age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452 (2):263-75.
2. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122 (4):477-85.
3. Ngai LY, Stocks N, Sparrow JM, Patel R, Rumley A, Lowe G, et al. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom. *Eye (Lond).* 2011;25 (6):784-93.
4. Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24 (3):190-6.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2 (2):e106-16.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008;372 (9652):1835-45.
7. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10:31.
8. Evans JR, Lawrenson JG. Dietary interventions for AMD: what do we know and what do we not know? *Br J Ophthalmol.* 2013;97 (9):1089-90
9. Kersten E, Geerlings MJ, den Hollander AI, de Jong EK, Fauser S, Peto T, et al. Phenotype Characteristics of Patients With Age-Related Macular Degeneration Carrying a Rare Variant in the Complement Factor H Gene. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135 (10):1037-44.

10. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102 (2):205-10.
11. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99 (6):933-43. 61
12. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102 (10):1450-60.
13. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122 (4):564-72.
14. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104 (1):7-21.
15. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44 (9):3771-7.
16. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109 (6):1092-7.
17. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989;107 (6):847-52.
18. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology*. 1999;106 (6):1056-65.

19. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111 (7):1288-97.
20. Cackett P, Tay WT, Aung T, Wang JJ, Shankar A, Saw SM, et al. Education, socio-economic status and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92 (10):1312-5. 62
21. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Ahn J, Shin JP, Song SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology*. 2014;121 (9):1756-65.
22. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE, Cruickshanks KJ. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994;101 (12):1969-79.
23. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR. *Ryan's Retina: 3 Volume Set*: Elsevier - Health Sciences Division; 2017.
24. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;107 (12):2224-32.
25. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39 (11):2167-71.
26. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol*. 1985;99 (2):185-7.
27. Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149 (5):735-40.
28. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*. 2006;90 (1):29-32.

29. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116 (4):506-13. 63
30. Klein BE, Howard KP, Lee KE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119 (8):1628-33.
31. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol.* 2001;119 (10):1455-62.
32. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2010;128 (6):750-8.
33. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1992;110 (12):1701-8. 64
34. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141 (1):79-87.
35. Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61 (12):722-7.
36. Arslan S, Kadayifçılar S, Samur G. The Potential Role of Dietary Antioxidant Capacity in Preventing Age-Related Macular Degeneration. *J Am Coll Nutr.* 2019 Jul;38 (5):424-432. doi: 10.1080/07315724.2018.1538830. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30570376.
37. Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. *Retina.* 2015;35 (3):459-66.

38. Howard KP, Klein BE, Lee KE, Klein R. Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: observations from the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55 (4):2592-8.
39. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111 (4):514-8.
40. Gehlbach P, Li T, Hatfeg E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 (2):CD006927.
41. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142 (4):404-9.
42. Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997;104 (11):1804-12.
43. Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, et al. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *J Hypertens.* 2015;33 (12):2382-8.
45. Choi JK, Lym YL, Moon JW, Shin HJ, Cho B. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2011;129 (2):196-9.
46. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2014;9 (9):e108196.
47. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116 (12):1646-51.
48. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2007 Apr 25;297 (16):1793-800. doi: 10.1001/jama.297.16.1793. Erratum in: *JAMA.* 2007 Jun 20;297 (23):2585. PMID: 17456821.

49. Dietzel M, Farwick A, Hense HW. Genetik und Risikofaktoren der exsudativen AMD [Genetic and risk factors for exudative AMD]. *Ophthalmologe*. 2010 Dec;107 (12):1103-8. German. doi: 10.1007/s00347-010-2141-8. PMID: 20878164.
50. Morgan BP, Harris AL. Complement regulatory proteins: Academic Press; 1999.
51. Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HP. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration - current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Feb;249 (2):163-74. doi: 10.1007/s00417-010-1568-6. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21127893; PMCID: PMC3042099.
52. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35 (6):2857-64.
53. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*. 2003;18 (9):845-54.
54. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60 (5):324-41.
55. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Oron FG, Mulder PG, de Jong PT. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. A statistical analysis. *Ophthalmology*. 1992;99 (2):278-86.
56. Mullins RF, Hageman GS. Human ocular drusen possess novel core domains with a distinct carbohydrate composition. *J Histochem Cytochem*. 1999;47 (12):1533-40.
57. Shin DS, Javornik NB, Berger JW. Computer-assisted, interactive fundus image processing for macular drusen quantitation. *Ophthalmology*. 1999;106 (6):1119-25.
58. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 3):269-83.

59. Coffey AJ, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol.* 1986;102 (2):164-71. 67.
60. Chang AA, Guyer DR, Orlock DR, Yannuzzi LA. Age-dependent variations in the drusen fluorescence on indocyanine green angiography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2003;31 (4):300-4.
61. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98 (7):1128-34
62. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91:354-9. 75
63. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Sep;46 (9):3309-14.
64. Brader HS, Ying GS, Martin ER, Maguire MG, Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research G. Characteristics of incident geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology.* 2013;120 (9):1871-9.
65. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond).* 1988;2 (Pt 5):552-77.
66. Klein ML, Ferris FL, 3rd, Armstrong J, Hwang TS, Chew EY, Bressler SB, et al. Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008;115 (6):1026-31.
67. Li M, Dolz-Marco R, Huisinigh C, Messinger JD, Feist RM, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. CLINICOPATHOLOGIC CORRELATION OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina.* 2019 Apr;39 (4):802-816. doi: 10.1097/IAE.0000000000002461. PMID: 30839495; PMCID: PMC6445604.

68. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39 (5):367-74.
69. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114 (4):400-12.
70. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2010;55 (6):501-15.
71. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236 (5):365-74.
72. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol.* 2017;62 (4):462-92.
73. Green WR, McDONNELL PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology.* 1985;92 (5):615-27.
74. Yalçınbayır Ö, Gelişken Ö. Fundus görüntüleme. Özçetin H, editör. *Göz hastalıklarında görüntüleme.* 1.Baskı. Bursa: Pozitif matbaacılık; 2013. p.569-571.
75. Bressler SB, Do DV, Bressler NM. Age-related macular degeneration: drusen and geographic atrophy. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert & Jakobiec's Principles and practice of ophthalmology.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.144.
76. 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.* 2003;121 (6):785-92.
77. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254 (5035):1178-81.

78. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *T Oft Gaz.* 2008;38:168-75.
79. Lee JG, Rosen RB. *Learning to read retinal OCT.* Learning. 2015.
80. BATIOĞLU F. Optik koherens tomografi temel prensipler. *Turkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics.* 2010;3 (1):1-11.
81. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. *PloS one.* 2015;10:e0137316.
82. Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S, Dolz-Marco R, Sakurada Y, Gal-Or O, Scuderi G. Significance of Hyperreflective Foci as an Optical Coherence Tomography Biomarker in Retinal Diseases: Characterization and Clinical Implications. *J Ophthalmol.* 2021 Dec 17;2021:6096017. doi: 10.1155/2021/6096017. PMID: 34956669; PMCID: PMC8709761.
83. Tan ACS, Pilgrim MG, Fearn S, Bertazzo S, Tsolaki E, Morrell AP, Li M, Messinger JD, Dolz-Marco R, Lei J, Nittala MG, Sadda SR, Lengyel I, Freund KB, Curcio CA. Calcified nodules in retinal drusen are associated with disease progression in age-related macular degeneration. *Sci Transl Med.* 2018 Nov 7;10 (466):eaat4544. doi: 10.1126/scitranslmed.aat4544. PMID: 30404862.
84. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119:1417–1436
85. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ (1995) Prevalence of aged-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 102:1450–1460
86. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104:7–21

87. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y et al (2005) The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. *Arch Ophthalmol* 123:1484–1498
88. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al (2005) A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Arch Ophthalmol* 123:1570–1574
89. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS et al (2016) Drusen volume as a predictor of disease progression in patients with late age-related macular degeneration in the fellow eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:1839–1846
90. Ouyang Y, Heussen FM, Hariri A et al (2013) Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120:2656–2665
91. Finger RP, Wu Z, Luu CD et al (2014) Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 121:1252–1256
92. Marsiglia M, Boddu S, Bearely S et al (2013) Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:7362–7369
93. Zhou Q, Daniel E, Maguire MG et al (2016) Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 123:1530–1540
94. Lei J, Balasubramanian S, Abdelfattah NS, Nittala MG, Sadda SR. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Aug;255 (8):1551-1558. doi: 10.1007/s00417-017-3693-y. Epub 2017 May 22. PMID: 28534244.
95. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*. 2003;121 (11): 1621e1624.

96. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119 (10): 1417e1436.
97. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997;104 (1): 7e21.
98. Wong RW, Richa DC, Hahn P, et al. Iron toxicity as a potential factor in AMD. *Retina.* 2007;27 (8):997e1003.
99. Ouyang Y, Heussen FM, Hariri A, et al. Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120 (12):2656e2665.
100. Nassisi M, Fan W, Shi Y, et al. Quantity of intraretinal hyperreflective foci in patients with intermediate age-related macular degeneration correlates with 1-year progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59 (8):3431e3439.
101. Finger RP, Chong E, McGuinness MB, et al. Reticular pseudodrusen and their association with age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Ophthalmology.* 2016;123 (3):599e608.
102. Marsiglia M, Boddu S, Bearely S, et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54 (12):7362e7369.
103. Zhou Q, Daniel E, Maguire MG, et al. Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology.* 2016;123 (7): 1530e1540.
104. Spaide RF, Ooto S, Curcio CA. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Surv Ophthalmol.* 2018;63 (6): 782e815.

105. Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. INFLUENCE OF FELLOW-EYE EXAMINATION INTERVAL ON VISUAL ACUITY AT FELLOW-EYE NEOVASCULARIZATION IN UNILATERAL TYPE 3 NEOVASCULARIZATION. *Retina*. 2020 Jul;40 (7):1255-1261. doi: 10.1097/IAE.0000000000002603. PMID: 31233436.
106. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jun;115 (6):741-7. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150743009. PMID: 9194725
107. Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR et al (2015) Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 35:638–647
108. Spaide RF, Yannuzzi L, Freund KB, Mullins R, Stone E. EYES WITH SUBRETINAL DRUSENOID DEPOSITS AND NO DRUSEN: Progression of Macular Findings. *Retina*. 2019 Jan;39 (1):12-26. doi: 10.1097/IAE.0000000000002362. PMID: 30312263.