

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tip Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

YASA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
RISK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. FAİK SAGLAM

UZMANLIK TEZİ

DANISMAN

Doç. Dr. Yavuz BARDAK

2002-İSPARTA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımda bilgilerimi, tecrübelerini, yardım ve hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocam, Doç. Dr. Yavuz Bardak' a ve eğitimim süresince sağladıkları her türlü katkıları için hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Ercan Mensiz, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Durmus, Op. Dr. Erdal Aytuluner, Op. Dr. Arzu Kaya ve tüm asistan arkadaşlarıma, ayrıca tezimin laboratuvar bölümüne yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İrfan Altuntas, Dr. İbrahim Kiliç' a ve üzerimde emeği bulunan herkese çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteğinden dolayı esim Dr. Semahat Sağlam' a sevgilerimi sunarım.

Dr. Faik SAGLAM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz.....	i
1.GİRİS	1
2.GENELBİLGİLER	2
2.1. YASA BAĞLI MAKÜLADEJENERASYONU	2
2.1.1.EPIDEMİYOLOJİ	2
2.1.1.1. Risk Faktörleri.....	3
Yas.....	3
Cinsiyet.....	4
Hereditör faktörler.....	4
Oküler faktörler.....	5
Isık Etkisi.....	6
Diyet.....	7
Kardiyovasküler faktörler.....	7
2.1.2. PATOGENEZİ	9
2.1.2.1. Koryokapillaris.....	9
2.1.2.2. Bruch Membrani.....	13
2.1.2.3. Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli.....	16
2.1.2.4. Druzen.....	19
2.1.2.5. Koroidal Neovasküler Membran (KNVM).....	21
2.1.3. OKÜLER BULGULAR	25
2.1.3.1. Kuru Tip YMD.....	25
Druzen.....	26
2.1.3.2. Yas Tip YMD.....	27
Retina Pigment Epitel Dekolmanı.....	27
2.1.4. TANI VE YARDIMCI TESTLER	28
2.1.4.1. Optical Coherence Tomografi (OCT).....	32
2.1.5. AYIRICI TANILAR	32

2.1.6. PATOLOJİ	34
2.1.6.1. Druzen.....	34
2.1.6.2. Bruch Membrani ve Koryokapillaris.....	35
2.1.6.3. Cografik Koryoretinal Atrofi.....	35
2.1.6.4. Koroidal Neovaskularizasyon.....	36
2.1.7. TEDAVİ	36
2.1.7.1. Laser Fotokoagülasyon Tedavisi (LFK).....	36
2.1.7.1.1. Maküler Druzen Tedavisinde LFK.....	37
2.1.7.1.2. KNVM'de LFK Tedavisi.....	41
Fotokoagülasyon tedavisi için preoperatif hazırlık.....	42
Operatif teknik.....	43
Laser seçimi.....	43
Laser ayarı.....	45
LFK esnasında dikkat edilecek durumlar ve teknik.....	46
Ekstrafoveal (sınırları FAZ merkezinden 200-2500µ uzaklıkta olan)	
KNVM tedavisi.....	47
Juxtafoveal (sınırları FAZ merkezinden 1-199µ uzaklıkta olan)	
KNVM tedavisi.....	48
Subfoveal (FAZ'ın geometrik merkezi altında) KNVM tedavisi.....	49
Peripapiller Subretinal Neovasküler Membranlar (PSNM) Tedavisi..	50
Gizli Koroidal Neovasküler Membran (GKNM) Tedavisi.....	51
Pigment epitel dekolmanı (PED) Tedavisi.....	52
LFK Sonrası Takip.....	53
LFK Komplikasyonları.....	54
Persistan ve Rekürren KNVM.....	56
2.1.7.2. YMD'de Cerrahi Yaklaşımlar.....	59
2.1.7.2.1. Submaküler Cerrahi.....	59
2.1.7.2.2. Retina Pigment Epitel Transplantasyonu.....	61
2.1.7.2.3. Maküla Translokasyonu.....	62
2.1.7.2.4. Subfoveal Hemoraji Drenajı.....	63

2.1.7.2.5. Pneumatik Yer Degistirme.....	64
2.1.7.3. YMD'de Diger Tedavi Yöntemleri.....	65
2.1.7.3.1. Medikal Tedavi.....	65
Antioksidan ve eser elementlerin rolü.....	65
Çinko tedavisi.....	66
Farmakolojik Tedavi.....	66
Interferon Alfa-2a (IF- α - 2a)	67
Betacyclodextrin	68
Thalidomide.....	68
Amiloride.....	68
2.1.7.3.2. Radyasyon Tedavisi.....	68
2.1.7.3.3. Fotodinamik Tedavi.....	70
3. MATERYAL VE METOD.....	72
4. BULGULAR.....	74
5. TARTISMA ve SONUÇ.....	77
ÖZET.....	80
SUMMARY.....	82
KAYNAKLAR.....	83

1. GIRIS

Yasa Bagli Maküla Dejenerasyonu (YMD), 50 yas ve üzeri kisilerde en sik, ciddi santral görme kaybinin nedenidir (1). Artan insan ömrü ile birlikte ve belki de çevresel faktörlerin de etkisi sonucunda YMD insidansinda giderek bir artis izlenmektedir. Hastalik genellikle bilateraldir, ancak iki göz esit etkilenmeyebilir (1,2). Yurdumuzda epidemiyolojik çalismalar yapilmamis olmakla birlikte yurtdisinda yapilan çalismalarda, YMD prevalansi yasa bagli olarak farklilik gösterir. 65 yasin üzerinde görmesi etkilenen olgular dikkate alindiginda %1.2-3.8 arasinda degisir (1,2). Ancak görme keskinligi dikkate alınmazsa bu oran %14.4'e kadar çikabilir (1). 75 yasin üzerinde prevalans %19.7-36.8 arasinda degismektedir (1). YMD'nin klinik belirtileri ve dogal seyri uzun süredir çok iyi bilinmesine ragmen etyopatogenezi tam olarak aydinlatilamamis ve buna bagli olarak tedavisi tam olarak ortaya konulamamistir (1). YMD'nin kuru (nonneovasküler) ve yas (neovasküler) olmak üzere 2 tipi bulunmaktadir (1,2). Hastalarin yalnızca %10'u yas tiptedir, fakat YMD'ye bagli legal körlüklerin %90'i buna baglidir (1,2). Su an ki tedavi yöntemlerimizin hastalarin çok az kisiminda fayda sagladigi göz önüne alinarak, oldukça sik karsilasilan ve körlüğe götüren bu hastaliga karsi etkili koruyucu yöntemlerin arastirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Biz de bu çalismamizda YMD ile iliskisi olabilecegi düşünölen bir takim risk faktörlerinden bazilarini irdeledik.

2. GENEL BILGILER

2.1. YASA BAGLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Yasa Bagli Makula Dejenerasyonu (YMD), gelismis bati toplumlarinda 50 yas ve üzeri insanlar arasinda agir santral görme kayiplarinin en sik sebebidir (1). Genel olarak hastaligin primer lokalizasyonu koryokapillaris, Bruch membrani ve retina pigment epiteli kabul edilse de YMD'deki görme kaybi, üstteki fotoreseptörlerin disfonksiyonu ve ölümünden kaynaklanmaktadır (1). Klinik belirtileri ve dogal seyri uzun süredir çok iyi bilinmesine ragmen; YMD etyopatogenezi tam olarak aydinlatilamamistir (1,2). YMD'li gözlerin çoğunlugu neovaskülarizasyona bagli hasar sonucunda ciddi görme kaybi çekerler (1). Buna karsin bütün YMD vakalarinin sadece küçük bir orani koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelistirir (1). KNV, koryokapillaristen yeni damar olusumudur, genellikle retina pigment epiteli (RPE) veya sensori retinada önce seröz ya da hemorajik RPE dekolmani olusur, daha ileriki dönemlerde ise RPE'nin proliferasyonu ve atrofi sonucunda fibröz doku olusur (1). En son olusan bu durum da diskiform skar olarak adlandirilir (1). YMD'yi önleyici etkili bir yöntem yoktur (1,2). Basariyla tedavi edilmis hasta sayisi sinirli oldugundan tedavisi tam olarak ortaya konulamamistir denilebilir (1,2). Özellikle gelismis ülkelerde yasli nüfusun artmasiyla birlikte YMD insidansinin da artacağı ve tedavisindeki mevcut yöntemlerin yetersizligi nedeniyle de önemli bir toplum sagligi sorunu olmaya devam edeceği süphesizdir (2).

2.1.1. EPIDEMIOLOJİ

Günümüz dünyasinda toplumlarin gelismislik seviyelerinin artmasi ile birlikte insanların yas ortalamasi giderek artmakta ve bu da tibbin savas verecegi yeni sorun alanlari ortaya çikarmaktadır (2). Artan insan ömrü ile birlikte ve belki de çevresel faktörlerin de devreye girmesi ile YMD insidansinda giderek bir artis izlenmektedir (2). Bu artista rol oynayan faktörlerden biri de insanların yasam standartlarinin yükselmesiyle

birlikte yaşam kaliteleri hakkındaki beklentilerinin artması ve buna bağlı olarak da hastaların sağlık problemlerinin daha fazla üzerine düşmesi olabilir (2).

Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkması, yavaş seyirli olması ve olayda rol oynayan çok sayıda değişkenin olması nedeniyle bütün bunları gözönünde bulundurmak; uygun kontrol grupları oluşturmak ve elde edilen bulgularla bir sonuca gidebilmek oldukça güçtür (2). Bu nedenle YMD oluşumunda rol oynayan etkenleri ortaya çıkarabilmek için yapılan epidemiyolojik araştırmalarda çok değişik ve çoğu zaman da birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (2).

Yapılan geniş serili araştırmalarda YMD, ileri yaşlardaki hastalarda önde gelen körlük nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (2,3,8). 1970'lerde yapılan "Framingham Eye Study" araştırmasında 65 yaş ve üzerindeki bireylerin %1.6'sında YMD nedeniyle 0.1 ve altında görme seviyesi saptanmıştır (9). "Baltimore Eye Survey" çalışmasında ileri yaşlardaki hastalarda tespit edilen görme azalmalarının %14.2'sinin YMD'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (3). Gene "Rotterdam Eye Study" araştırmasında 75 yaş sonrası grupta en sık rastlanan körlük nedeninin YMD olduğu saptanmıştır (5). "Beaver Dam Eye Study" ise bu çalışma grubunda YMD'nin 5 yıllık insidansının %0.9 olarak saptanmıştır (2,10).

2.1.1.1. Risk Faktörleri

Yas: Yasa bağlı maküla dejenerasyonunda yaşlılık, tartışılmayan tek risk faktörü olup bu konuda yapılan hemen tüm çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilmiştir ve yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artmaktadır (2,6,11). Görme kayıplarının ortalama başlama yaşı 75 civarındadır (1). 50 yaşından sonra insidansı gittikçe artar ve 90 yaşlarındaki insanların üçte birini etkiler (1). Hastalığın gerçek insidansı nasıl tanımlandığına bağlıdır (1). "Framingham Eye Study" araştırması gösterdiği YMD'nin etkilediği Amerikalıların %2'sinin yaşı 52- 64; %11'nin yaşı 65-74 ve %28'inin yaşı da 75 ve üzeridir (1,7). Bazı çalışmalarda da 70-74 yaşları arasında YMD'ye bağlı değişikliklerin prevalansı %25 olarak bildirilirken 90 yaşından sonra bu oranın %100'e çıktığı bildirilmiştir (6).

Cinsiyet: YMD'ye yönelik yapılan geniş serili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet ayırımı gözlenmemiştir (1,2). Bazı çalışmalarda YMD kadınlarda çok hafif yüksek

gözlenmiş fakat bazılarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (1,2). “Beaver Dam Eye Study” araştırmasında yaş düzeltmesi yapıldıktan sonra erken dönem YMD’nin kadınlarda erkeklere göre 2.2 kat daha sık izlendiği gözlenmiştir (2). Gene “Klein ve ark.larının” çalışmalarında eksudatif formun, kadınlarda (%6.7) erkeklere (%2.6) oranla daha sık izlendiğini bildirmişlerdir (12).

Hereditör faktörler: YMD oluşumu ve gelişimi açısından aynı çevresel faktörleri paylaşan toplum bireyleri arasında bile çok farklılıklar gözlenebilmesi, hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceği düşüncelerinin ortaya atılmasına neden olmuştur (2). YMD gelişimi için bazı ailelerde asikar bir predispozisyon olduğu bildirilmiştir (1). Bu hastalığın ne kadarının herediteye bağlı olduğu açık olarak belli değildir fakat otozomal dominant kalıtım ile değişken penetransta olduğu öne sürülmektedir (1).

YMD’li hastaların anne baba, kardeş ve çocuklarının yaklaşık dörtte birinde benzer şekilde YMD görülmektedir (1,2). Genetik ve çevresel faktörlerin rolleri daha ileri çalışmalarda açığa çıkacaktır (1). Ortak çevresel ve diyet etkilenimlerine sahip monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda fundus görünümünün ve görme kaybının derecesinin oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir (%89-100) (1,2). Aynı çevresel şartlardan etkilenen farklı yumurta ikizlerinde klinik benzerlik belirgin olarak düşük bulunmuştur (%46) (1,13).

YMD’li hastaların ilerlemiş yaşları da göz önünde bulundurulduğunda YMD’deki genetik faktörlerin etkisinin miktarını ölçmek çok zordur (1). Ebeveynler ve kardeşler incelenmek istendiğinde, yaşamıyor olabilirler ve çocuklar da klinik bilgi toplamak için çok genç olabilirler (1). YMD tespit edilen hastaların çoğunun ailesinde santral görme kaybı hikayesi olduğunun tespit edilmesi ile bu yöndeki araştırmalara hız verilmiş ve “Silvestri ve ark.larının” çalışmalarında YMD olan hastalarda aile hikayesinin %58 oranında pozitif olduğu saptanırken, buna karşılık kontrol grubunda bu oranın çok daha düşük olduğu belirtilmiştir (2). Bazı olgularda otozomal dominant geçisi düşündüren bulgular saptanmış ve bazı ailelerde YMD’nin yoğunlaştığı gösterilmiştir (1,2,14,15). Bu sonuçlar; ya ailelerin benzer çevresel faktörlere maruz kalması, ya da benzer diyetsel etkilere maruz kalması veya bazı ailelerde anatomik olarak YMD gelişimine uygun özellikler tasımları ile açıklanabilir (2). Bu konuda yapılan araştırmalar halen bütün hızıyla sürmekte ve hastalığın genetik haritasının belirlenebilmesi amacı ile genetik çalışmalar

yapılmaktadır (2). Apolipoprotein E geninin YMD hastalığı gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır (16). Bunun yanı sıra “Klein ve ark.larının” geniş bir aileyi incelediği çalışmalarında, 1q kromozomunda yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır (2,17).

Oküler faktörler: YMD’nin epidemiolojik araştırmaları sırasında tespit edilen en dikkat çekici oküler faktörlerden biri de iris pigmentasyon azlığıdır (2). Özellikle mavi gözlülerde ve beyaz ırkta hastalığın daha fazla görülmesi dikkati çeken bir bulgu olmuştur ve bu bulgu pigmentasyon azlığının daha fazla ışık etkilerine maruz kalmaya neden olduğu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır (18). Bazı çalışmalarda ise hastalığın açık renk irisli hastalarda daha şiddetli seyrettiğine yönelik bulgular elde edilmiştir (19). YMD beyaz ırkta daha fazla görülmektedir (11, 20, 21). Buna karşılık siyahlarda ve Japonlarda görülme sıklığı daha düşüktür (21,22). Bu bulgular da hastalık gelişimi ile vücudun pigmentasyon özellikleri arasında ilişkiler kurulmasına yol açmış fakat “Klein ve ark.larının” 1998 yılında yayınlanan 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlar bu hipotezleri desteklememiş ve iris renginin YMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (2, 23).

Katarakt ise üzerinde önemle durulan bir diğer oküler faktördür (1,2). Önceleri kataraktın ışık hasarını önlemesi nedeni ile koruyucu etkisi olacağına inanılmaktaydı (2). Fakat bu konuda da yapılan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiş artık en azından kataraktın YMD’de koruyucu bir etkisi olmadığına inanılmaktadır (6,23). Fakat katarakt ameliyatı sonrasında YMD’nin prognozu belirgin olarak kötüleşmektedir (2,23). Bu durumun açıklanması için ise birkaç hipotez öne sürülmektedir (2). Ya katarakt ameliyatında kullanılan ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi veya katarakt ameliyatı sonrasında görülen inflamatuvar olaylar veya kataraktın alınması ile hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruz kalması hasarın şiddetlenmesine yol açmaktadır (2). Fakat ultraviyole filtreli intraoküler lens kullanımının bu durumu düzeltici bir etkisi saptanamamıştır (24).

Hipermetrop hastalarda YMD daha agresif seyretilmektedir (2). Hipermetropinin prognozu kötüleştirilen faktörlerden olması da anlaşılması güç bulgulardan biridir ve bu durum oküler dokulardaki rijidite teorileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (25,26).

Macular Photocoagulation Study Group (MPS) tarafından yapılan bir çalışmada ise; bir gözünde YMD nedeniyle koroidal neovasküler membran (KNVM) gelismis olan hastaların diğer gözleri takibe alınmıs ve KNVM gelismine yol açan faktörler irdelenmiştir (2). Bu çalışmada diğer gözde KNVM gelism olasılığını arttıran en önemli sistemik risk faktörünün hipertansiyon olduğu gösterilmiştir (1,27). Diğer faktörler ise 5 veya daha fazla kk druzen bulunması, bir veya daha fazla genis druzen bulunması, fokal hiperpigmentasyon olarak belirlenmiştir (1,27). Bu risk faktörlerinin hepsinin birarada olmasının diğer gözde KNVM gelism olasılığını %7'den %87'ye yükselttiği gözlenmiştir (1,2,27).

Isık Etkisi: Günes isığının fototoksik etkisiyle maküla bölgesindeki kimyasal reaksiyonlar artmakta ve bu durum yaslanma etkilerini hızlandırmaktadır (2). Bugün için isık toksitesinin etkileri iyi bilinmemekte ve birtakim oksidatif mekanizmaların olayın gelisminde önemli rol oynadığı dsnlmektedir (2,28). YMD'nin açık renk gzli hastalarda ve beyazlarda daha sık izlenmesi de bu teorileri destekleyen bulgular olarak dsnlmektedir (18). “Taylor ve ark.ları” hem mavi, hem de görünür isığa maruz kalanlarda YMD'nin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (28). Ayrıca hayvan deneyi çalışmalarında da fototoksik etki belirgin olarak ortaya ıkmiş, bunun yanısıra sistemik faktörlerden de etkilenildiği gösterilmiştir (2,29). Örneğin hipertansif ratlarda fototoksik etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (29). Böyle bir hipotezin kanıtlanması özellikle koruyucu hekimlik açısından çok büyük önem arzetmekteydi (2). Fakat günümüzde halen bu teorileri destekleyecek çok kesin kanıtlar elde edilememiştir (1,2). Üstelik bu konuda yapılan epidemiolojik çalışmaların belki de veri toplanması en güç çalışmalardan olması nedeniyle sonuçları hakkında kesin yargılara varmak çok zor olmaktadır (1,2). Yazın daha fazla günes isığına maruz kalma, yada günes isığına daha fazla maruz kalan bölgelerde yasama gibi kriterlerle yapılan çalışmalarda biribiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir (29-31).

Diyet: Yıllar boyu diyetel faktörlerin YMD gelisminde önemli rol oynayabileceği savları üzerinde durulmuştur (1,2). Bu savların dayandığı iki hipotez vardır (1,2). Bunlardan biri diyet atherosklerozu arttırmakta ve bu durumda YMD riskini arttırmaktadır (1,2). Bir diğer mekanizmada diyet etkisi ile retinanın antioksidan etkilere karşı dayanıklılığının azalmasıdır (2). Bu nedenle özellikle çinko ve birtakim vitaminlerin koruyucu etkileri üzerinde araştırmalar yapılmış ne varki yapılan çalışmalarda bu teorileri

çok kuvvetle destekleyen bulgular elde edilememiştir (32,33). Retinada normalde yüksek moleküllü yağ asitleri vardır ve bunlar fotoreseptör membranlarında su tutulmasında ve retinanın bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (34). İşte bu yağ düzeninin bozulmasına yol açacak şekilde satüre yağ ve kolesterolün yüksek miktarda alımı ile erken dönem YMD riski artmaktadır (34).

Vitamin A ve C den zengin meyve ve sebze tüketen ve serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, özellikle yaş tip YMD gelişme riskinin istatistiksel olarak, anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir (35-39). Eser elementlerin alımının da YMD'nin gelişme ve progresyonuna azaltıcı veya artırıcı etkisi kesin olarak bilinmemektedir (1).

Kronik alkol kullanımı ile YMD arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, bununla birlikte en azından alkol kullanımı ile druzen sayı ve büyüklüğünün belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (40).

Kardiyovasküler faktörler: Kardiyovasküler hastalıklar ve YMD ilişkisi yıllarca araştırmacıların malzemesi olmuş ve bu konuda yapılan pek çok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir (1,2). Önceleri YMD ile hipertansiyonun kuvvetle ilişkili olduğu düşünülmekteydi, fakat sonradan yapılan çalışmalarda buna karşılık sonuçlarda elde edilmiştir (41-43). “Klein ve ark.ları” yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra, hipertansiyonun YMD oluşumu ve gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığını, buna karşılık bir ateroskleroz belirtisi olan yüksek nabız basıncının, hem erken dönem YMD hem de yaş tip YMD oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (44). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (4). “Rotterdam Study Group” araştırmasında, internal karotid arterde plakların bulunmasının yaş tip YMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (45). Bu bulgu da olayın gelişiminde hipertansiyondan çok aterosklerozun önemli rol oynadığı savlarını desteklemektedir (2). Fakat buna karşılık serum kolesterol seviyesinin yüksekliği veya lipid oranı ile YMD'nin hem erken hem de geç dönem insidansı açısından bir ilişki kurulamamıştır (44,46). Bu durum ise bu hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeniyle YMD gelişmesine zaman kalmadığı şeklinde açıklanmaktadır (2). “Smith ve ark.larının” bir çalışmasında da plazma fibrinojen seviyesi ile geç dönem YMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, buna karşılık diğer kardiyovasküler hastalıklarla hastalığın anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (47).

Çok tartışmalı bir diğer konu da sigara içimidir (2). Bazı çalışmalarda sigara içiminin YMD insidansını arttırdığı gözlenirken bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (6,46,48-50). Sigara içiminin etkisinin doza bağlı olduğu yönünde bulgular vardır ve “Beaver Dam Eye Study” araştırmasında yaş tip YMD’yi arttırdığı gözlenmiştir (51). “POLA study” araştırmasında ise geç dönem YMD riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre 3.6 kat arttığı tespit edilmiştir (52). “Vinding ve ark.ları” sigara içiminin atrofik makülopati riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (53). “Rotterdam Eye Study” araştırmasında yılda 10 paket veya daha fazla sigara içenlerde YMD gelişme riskinin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (48). Sigara içiminin serum antioksidan seviyesini azaltması, koroidal kan akımını azaltması ya da ateroskleroza arttırması yönüyle de hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (54).

2.1.2. PATOGENEZİ

Normal yaşlanmanın bir uzantisi olarak vücudun tüm dokularında olduğu gibi göz dokularında da belirgin yaşlanma etkileri gözlenmektedir (2). Yaşlanma ile birlikte gözün tüm dokularında, sklera, koryokapillaris, Bruch membrani, retina ve retina pigment epitelinde olan hasarlar birtakim anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır (2). İste YMD’de, bu değişikliklerin maküla bölgesinde yoğunlaştığını ve bununda önemli ölçüde görme azalmasına yol açtığını izlemekteyiz (2). Bu değişikliklerin neden özellikle maküla bölgesinde yoğunlaştığı ve bu olayların patogenezinin nasıl olduğu halen tam ve net olarak bilinmemektedir, fakat bu konudaki çalışmalar sürdükçe her geçen gün bilgilerimiz artmakta ve tedaviye yaklaşımda önemli aşamalar kaydetmekteyiz (2). YMD’nin patogenezini daha ayrıntılı inceleyebilmek için olaya katılan dokularda izlenen değişiklikleri ayrı ayrı incelemenin daha faydalı olacağına inanmaktayız (1,2). Bu nedenle sırası ile koryokapillaris, Bruch membrani, retina pigment epiteli ve retinada olan değişiklikleri ayrı ayrı inceleyeceğiz (2).

2.1.2.1. Koryokapillaris

YMD hastaligi, taninmaya baslandigindan beri bu hastaligin seyri sirasinda koroid ve koryokapillaris izlenen degisiklikler dikkat çekmiştir (2). Fakat bu degisikliklerin hastalik sirasinda ortaya çikan hastaliga sekonder degisiklikler mi oldugu, yoksa hastaligi baslatan patoloji mi oldugu veya uygulanan tedavi uygulamalarinin bir sonucu olarak mi karsimiza çiktiği henüz kesinlik kazanmamıştır (2). Halen elde edilen bulgular yukarda sayilan tüm olasiliklerin da geçerli olabileceğini ve YMD'nin birbiri ile yakin etkilesimde olan pek çok karmasik mekanizmanin bir ürünü olarak karsimiza çiktigini düşündürmektedir (1,2).

Normal insanlarda arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakasi Iobüler bir yapıda organize olmuş sinüzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır (2). Her bir damar yumaginin bir besleyici arteriyolu ve bu yumagi drene eden bir venülü vardır (55). Koryokapillarisin anatomik ve fizyolojik yapisinin ortaya konulmasi bu bölgede izledigimiz birtakim patolojik degisikliklerin anlasilabilmesi ve yorumlanabilmesi için çok büyük önem arz etmektedir (2). Bu korikapillaris sisteminin nasıl çalıştigina dair yapılan çalışmalarda da kimi zaman çeliskili sonuçlar elde edilmiştir (2). Bazı arastirmacılar yaptıkları postmortem çalışmalarında koryokapillaris anatomik olarak yaygın bir anastomoz tespit ederken, son zamanlarda buna zıt bulgular elde edilmektedir (56,57). İkinci grubun bulgularına göre bu bölgede yer alan her bir damar yumagi birbirinden sivi geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır ve bu damar yumakları birbirleri ile fonksiyonel olarak anastomoz da yapmadıkları için her biri digerinden bagimsiz ayrı birimler olarak fonksiyon yapmaktadırlar (56,57). Her bir segmenter koroidal bölge kısa posterior silier arterler tarafından endarteryel sistemlerle beslenmektedir (57). YMD'de ise bu sinüzoidal yapinin degiserek yerini tübüler karakterde bir ag yapısına bıraktığı gözlenmektedir (58). Bu tübüler kapiller agin vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapinin maküla bölgesinde yer alması patolojik bir degisim olarak yorumlanmaktadır (58). Bu morfolojik degisikliklerin yanisira maküla bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaslanma ile birlikte birtakim fonksiyonel degisikliklerin de olduğu gösterilmiştir (59). Laser Doppler flowmetre ile yapılan bir çalışmada, yaslanma ile birlikte foveal bölgede koroidal kan akiminin da belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (59).

YMD seyri sirasinda, özellikle de cografik (areolar) atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı retina pigment epitel atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisininde eslik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin siddetine göre

lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir (60). Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakasında da belirgin değişiklikler izlenmektedir (60). Fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisine bağımlıdır ve bu hücrelerde de belkide bu metabolik etkilesimin bir sonucu olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (60). İşte YMD'nin önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerinden biri de bu bölgesel atrofi alanlarıdır (2).

Özellikle kuru tip YMD'nin ileri dönem bulgularından olan bu geniş koryoretinal atrofi alanları birdenbire ortaya çıkmamaktadır (61,62). Hastalığın seyri sırasında ve uzun dönemde bir çok gelişmenin biraraya gelmesiyle böyle bir sonuca erişildiği gözlenmektedir (61,62). Bazı gözlerde yumusak veya yarı yumusak druzenin böyle bir coğrafik atrofiye yol açarak kaybolduğu bazı gözlerde ise RPE dekolmanının, sekel döneminde böyle geniş bir RPE ve koryokapillaris atrofisine yol açtığı gözlenmiştir (61,62). Bu hastaların daha yakından gözlenmesi ile RPE'nin, daha çok druzen ve daha nadir olarak da RPE dekolmanı veya yırtığı etkisiyle yamalar tarzında kaybolması nedeniyle altında yer alan koryokapillarisin skleroze olduğu ve interkapiller septalarında kalınlaşmalar meydana geldiği tespit edilmiştir (63).

Bu bulgular YMD'de koryokapillarisin olaya kesinlikle bir katilimi olduğunu desteklemekte fakat bu durumun primer bir etki mi yoksa sekonder bir etki mi olduğunu ortaya koyamamaktadır (2).

RPE'nin koryokapillaris üzerindeki trofik etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir, fakat bu etkinin nasıl olduğu ve hangi mekanizmaların bunda rol oynadığı halen tam olarak anlaşılamamıştır (2). Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde olduklarını ve Bruch membranı ile birlikte fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturmalarını düşündürmektedir (2). "Korte ve ark.larının" çalışmalarında intravenöz sodyum iyodat verilerek selektif olarak RPE'nin yok edilmesi ile buna bitişik olarak yer alan koryokapillarisin de atrofiye uğradığı ve RPE'nin rejenerasyonu ile de koryokapillarisin normal formuna kavuştuğu gözlenmiştir (64). Gene laser tedavisi sonrası, ratlarda yapılan incelemelerde de RPE'nin atrofisine ve rejenerasyonuna koryokapillarisin eşlik ettiği gözlenmiştir (65).

RPE'nin hasarlanmasıyla birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir (2). İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belkide koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır (2). Çünkü normal RPE hücreleri normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığı ile yakın ilişki içindedir (66). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (67). Bu metaplazik hücreler ise normal RPE fonksiyonlarını tam olarak yerine getiremedikleri için koryokapillaris ile olan etkilesimin bozulmasına yol açmaktadırlar (67).

Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır (2). Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımaktır ve yanısıra bu bölgede fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır(68). YMD'de fotoreseptör yoğunluğunun ve RPE sitoplazma hacminin azalması da koroidal kan akımını azaltmaktadır (69,70). Bütün bu bulgular koryokapillarisin, hemen üzerinde yer alan ve metabolik açıdan çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir (2). Yani RPE'nin atrofiye uğraması ile azalan metabolik ihtiyaç koryokapillaris atrofisini ortaya çıkarabilmektedir (2).

Bu arada YMD patogenezi için öne sürülen hemodinamik model hipotezinde de koryokapillaris değişiklikleri önemli bir yer tutmaktadır (2,71). Hemodinamik modelde, yaşlanmayla birlikte vücudun diğer organlarında da olduğu gibi, sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonu YMD'de olayı başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir (72,73). Lipoid infiltrasyon sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir (72,73). Bunun sonucu olarak da oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir (72,73). Koroidal perfüzyonun azalması retina pigment epitel metabolizmasını etkileyerek

RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır (72,73). Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, druzen ve bazallaminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır (73). Ayrıca artmış koryokapillaris basıncı RPE dekolmanının da nedeni olabilir (72,73). Işık etkisi, antioksidan yetmezliği gibi faktörler de bu olayın gelişiminde veya hızlanmasında yardımcı rol oynayabilirler (2). Spesifik olarak hipertansiyon da koroidal vasküler değişikliklere yol açabilmektedir (72,73). Hipertansiyon etkisi ile koroidal damarlarda mikrovasküler hyalinizasyon, intimal kalınlaşma, oklüzyonlar meydana gelebilmektedir (72,73).

Sklera sertliğinin yaşlanma ile arttığı ve bunda lipoid infiltrasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir (74). YMD'de ise sklera sertliği daha da artmıştır (75). Her ne kadar koroid veya Bruch membranının esnekliğini ölçmek olası olmasa da bunlarında artmış olan sklera sertliğinden etkilenmesi söz konusu olacaktır (2). Aynı şekilde hipermetrop gözlerde koroidal perfüzyonun düşük olması ve bunlarda KNVM'lerin daha sık izlenmesi de hipermetropalarda sklera esnekliğinin azalmış olması ile açıklanabilir (2). Böylelikle bu dokulardaki azalmış elastikiyet ile dış etkilere duyarlılık artmakta dokuların dejenerasyonu ile birlikte YMD'de izlediğimiz bir takım klinik bulgular oluşmaktadır (2).

Bütün bu bulguların gözönünde bulundurulması YMD'nin gerçekten multifaktöriyel ve karmaşık mekanizmalı bir hastalık olduğunu ortaya çıkmaktadır (2).

2.1.2.2. Bruch Membrani

YMD gelişiminde Bruch membranında oluşan değişiklikler de önemli rol oynamaktadır (2).

Normal insanlarda Bruch membrani 5 tabakadan oluşmaktadır(1,2). Bunlar sırası ile RPE'nin bazal membrani, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen

tabaka ve koryokapillarisin bazal membranidir (76). Iste bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de giderek bir takım birikintilerin toplanması ve eslik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir (77). “Feeney-Burns ve ark.’larının” yaptıkları çalışmada 60 yaşını geçmiş hastalardan elde edilen örneklerden hiçbirinde normal bir Bruch membran yapısı izlemediklerini ve de Bruch membranında izlenen bozulmaların yaşla orantili olarak arttığını belirtmişlerdir (77).

Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir (77). Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında bazofilide ve PAS boyanmasında artma tespit edilmektedir ve bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmaktadır (78). Daha sonraları yapılan elektronmikroskopik çalışmalarda bu bulguları desteklemiş ve Bruch membranında yaşa bağlı olarak giderek artan miktarlarda olmak üzere lipid birikimi olduğu gösterilmiştir (79). Bruch membranında biriken bu lipoid maddeler insandan insana ve yaşa göre farklılık göstermekte, bazı gözlerde nötrallipidler, bazı gözlerde fosfolipidler dominant olarak birikmekte, bazı gözlerde de her ikisi birlikte birikmektedir (80). Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal birtakım bozukluklara yol açmaktadır (80). Bu biriken lipoid maddelerin daha ayrıntılı incelemelerinde, bunlara bazı plastik madde bileşenlerinin eslik ettiği gösterilmiştir (80). Bu plastik madde bileşenlerinin çevresel kaynaklı olduğu yönünde spekülasyonlar yapılmıştır (80).

Yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerin ve elastik fibrillerin hem sayısında artma, hemde diziliminde bozulmalar tespit edilmiştir (81). YMD'nin tipik bulgularından olan ve Bruch membranının iç yüzünde, RPE bazal membrani üzerinde "basal linear deposit" olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir (82). İlk defa “Sarks” tarafından tespit edilen bu membranöz birikintinin fosfolipid ve kolesterolden oluştuğu, yer yer değişen kalınlıklarda olmak üzere Bruch membrani içlerine kadar uzanabildiği gösterilmiştir (82). Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile

olay daha da karmaşık bir reaksiyonlar zinciri haline gelmektedir (83). Çünkü bu bölgede toplanan makrofajlar da bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve belki de bu bölgeye yeni damar yapılarının göç etmesini sağlamak yolu ile hastalığı daha ağır bir form olan yaş tiple dönüşümünü sağlamaktadır (83).

Bütün bu bulgular gözönüne alındığında yaşlanma ile birlikte Bruch membranının, hem anatomik hem de kimyasal yapısında çok önemli bozulmaların meydana geldiği görülmektedir (2). Bu durumda akla gelen en önemli soru membranın yapısında bozulmaya neden olan birikintilerin nereden kaynakladığıdır (2). “Feeney-Burns ve Ellersieck” yaptıkları çalışma sonucunda bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu sonucuna varmışlardır (77). Fotoreseptörlerin normal olarak fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri koryokapillarısten gelecek olan büyük molekül komplekslerinin serbest olarak Bruch membranından diffüze olup RPE’ye ulaşmalarına bağlıdır (84). Bu arada fotoreseptörlerde fotik etkilerle oluşan bir takım maddelerinde RPE’ce fagosite edildikten sonra Bruch membranından geçerek koryokapillaris aracılığı ile ortamdan uzaklaştırılması gereklidir (2).

Bruch membranında izlenen birikintilerin RPE kaynaklı olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (79,81). Fotoreseptör hücrelerin dış segmentleri RPE tarafından her gün bir miktar yenilmektedir (85). Oluşan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucu fotoreseptör hücrelerin dış segmentleri RPE üzerine dökülmekte ve burada RPE tarafından fagosite edildikten sonra lizozomal enzimler aracılığı ile metabolize edilerek Bruch membranına doğru atılmakta ve buradan da koryokapillaris aracılığı ile temizlenmektedirler (85). İşte bu kademede olan bir aksaklık bu normal atılım işlemi engellemekte ve birtakım hücre artıkları giderek membran üzerinde birikmektedir (85). Bu nedenle Bruch membranında biriken RPE kaynaklı materyalin fotoreseptör dış segmentlerinin metabolik ürünleri olduğu düşünülmektedir (85). Bir başka hipoteze göre de Bruch membranında biriken lipoid birikintilerin kaynağı gene RPE'dir fakat esas patoloji RPE'nin metabolizmasının bozulmasıdır (86).

2.1.2.3. Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli

Rod ve kon hücrelerinin isiga duyarli kisimlari üst üste dizilmis disk seklindeki membran yapilarindan olusmaktadır (87). Hem rod hücreleri, hem de kon hücreleri yaslanmanin ve isigin zararli etkilerini karsilayabilmek için bu disklerini devamlı yenilemektedir (87). Düzenli olarak disk üretimi ile eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dis kisimlarina itilmekte ve metabolizmanin devami ve hücre uzunluklarinin degismemesi için fotoreseptörlerin dis kisimlari da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir (88). Kon hücrelerindeki yenilenme rod hücrelerinden daha yavas olarak gerçekleşmektedir (88). 40 yasina kadar düzenli olarak üretilip düzenli olarak tüketilen bu membran yapilarinda, 40 yasindan sonra denge üretim aleyhine bozulmakta ve özellikle de fovea bölgesindeki kon hücre sayisinda belirgin azalma gözlenmektedir (89).

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE tarafından fagosite edilip, membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra, bu metabolik artiklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklastirilmaktadır (90). Fakat RPE mitoz göstermeyen bir sistemdir ve yaslanma ile birlikte buradaki hücrelerin sayisinda zamanla azalma olmaktadır (90). Iste bu hücre sayisinin azalması, kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmakta ve zamanla hücreler artık fotoreseptörlerden gelen artik materyalleri tam olarak metabolize edemeyip hücre sitoplazmalarında biriktirmeye baslamaktadırlar (90). RPE vücuttaki en aktif hücre tabakasıdır (90). Hücre kültürü çalışmalarında RPE çeşitli partiküllere maruz bırakıldığı zaman, bu hücrelerin bir geri besleme kontrolü olmadığı ve hücrelerin bu partikülleri hücre duvarları patlayana kadar fagosite ettikleri görülmüştür (90). Yani hücre basına düşen metabolik yükün artması, sağlam kalan hücrelerin de ölümüne yol açabilir (90). RPE sitoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır (70,91). RPE'de izlenen lipofuksin miktarı yaşla orantili olarak giderek artmaktadır (70,91). Bu birikmenin bir nedeni de fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir (60). Radyasyon veya oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon zinciri sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar fotoreseptör dis segmentlerinde moleküller hasara yol

açmaktadır (60). Bu anormal moleküller sindirilemeyerek hücrede toplanmakta ve bu durum metabolizmanın daha da bozulmasına yol açmaktadır (60). Hücrelerde lipofuksin miktarının artması hücre sitoplazmasını daraltmakta, bu da hücrelerin metabolizmasını bozmakta ve hatta hücre ölümüne yol açmaktadır (92). YMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezler de bu bulgulara dayanmaktadır (2). Yasa bağlı olarak RPE'nin sayıca azalmasının da katkısıyla makülanın isik etkisine duyarlılığı artabilmektedir (2).

RPE'de izlenen bir diğer bulgu da RPE pencere defektleridir (93). Bunlar anjiyografi sırasında erken hiperfloresans gösteren ama sızıntı ve boyanma yapmayan depigmentasyon alanlarıdır (93). Bunların patolojik incelemesinde RPE'nin bu bölgelerde intakt olduğu, ama zayıflamış ve depigmente olduğu gözlenmiştir (93). Bu pencere defektlerinin yanısıra RPE hücrelerinin lipoid dejenerasyonu da RPE tabakasında izlenen dejenerasyonun öncü bulgularındandır ve ilk defa maymun deneyleri sırasında tespit edilmiştir (94,95). Retinada parlak sarı çok küçük noktalar halinde gözlenmektedir ve anjiyografi sırasında boyanma ve sızıntı göstermemektedir (94,95).

YMD gelişimi sırasında izlenen belirgin bulgulardan biri de RPE'de izlenen fokal hiperpigmentasyondur (96,97). Fokal hiperpigmentasyon hastalığının gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır ve KNVM gelişimini etkileyen önemli faktörler arasındadır (96,97). Hastalığın seyrinde bu kadar önemli bir bulgu olan fokal hiperpigmentasyon ya subklinik olarak gelişen bir KNVM olabilir ya da sadece hastalığın uzun süreli olduğunu, bu bölgede RPE ve Bruch membran hasarının fazla olduğunu ve buradan RPE dekolmanı gelişebileceğini göstermektedir (2).

RPE dekolmanı veya pigment epitel dekolmanı (PED), RPE'nin keskin sınırlı seröz elevasyonudur. Yas tip YMD'nin sık rastlanan bir bulgusudur ve görmeyi önemli ölçüde ilgilendirdiği için hastalık prognozunda belirgin rol oynamaktadır (1,97). Subpigment epitelyal bölge, fundus floresein anjiyografi (FFA) sırasında yavaş ve kademeli olarak dolar, uzun süre hiperfloresan kalır ve eğer olaya KNVM eşlik etmiyorsa sızıntı gözlenmez (1,97). PED'ler oftalmoskopik ve FFA bulgularına göre çeşitli gruplarda incelenerek tedavi ve prognostik faktör açısından araştırılmıştır (2). PED'lerin %30-32 si 20-24 ay içinde fibrovasküler skarlara dönüşmektedir (98). Psödovitelliform ve konfluan druzen olarak sınıflandırılan tipleri ise prognozu en iyi olan tipler olarak tespit edilmiştir (1,97)

PED olusumunda birkaç hipotez öne sürülmektedir (2). Önceleri PED'lerin, koroidden artmış olan intravasküler basınç nedeni ile gelişen subpigment epitelyal bölgeye sıvı sızıntısı olarak yorumlanmaktaydı (2). Daha sonraları subpigment epitelyal bölgede olan sıvı birikiminin nedeninin artmış hidrostatik basınç olabileceği gibi osmotik basınç farkı da olabileceği belirtildi (2). Bir diğer görüşe göre ise subpigment epitelyal bölgede ilerleyen KNVM'den olan sızıntının PED'e yol açtığıdır (99).

1986 yılında ise yeni bir hipotez ortaya atıldı ve PED'deki biriken subpigment epitelyal sıvının koroid değil RPE kaynaklı olduğu öne sürüldü (100). Normalde retinadan koroide doğru, RPE'den aktif iyon transportu ile bir sıvı akımı olmaktadır (2). Bruch membranında lipid ve lipoprotein birikimi olması ile membranın normal yapısı bozulmakta ve membran hidrofobik hale gelmektedir (2). Membranın hidrofobik hale gelmesi normal sıvı akımını bozmakta ve sıvının, Bruch membrani ile RPE arasında birikmesine yol açmaktadır (2).

Daha önce de belirtildiği gibi PED'ler, ya KNVM gelişimine bağlı skar oluşumu ile sonuçlanmakta, ya da subpigment epitelyal sıvının spontan emilimi ile dekolman yatışmakta ve geride RPE atrofisi ya da hiperpigmentasyonu kalmaktadır (2). Fakat bazen PED'lerin seyri sırasında beklenmedik bir komplikasyon ortaya çıkmakta ve RPE yırtıkları oluşmaktadır (2). Bu durum ya kendiliğinden oluşmakta ya da lazer tedavisi sonrasında erken veya geç dönemde karsımıza çıkmaktadır (2). Yırtık foveayı içerirse önemli ölçüde görme kaybına yol açmaktadır (2).

"Gass", RPE yırtıklarının tümünün KNVM ile ilişkili olması gerektiğini öne sürmüştür (101). Fakat sonraları yapılan incelemeler bu hipotezin kimi zaman tek başına olayı açıklamakta yetersiz kaldığını göstermiştir (63). "Gass"a göre PED gelistikten sonra bunun bir kösesinde yer alan KNVM hem eksüdasyon yaparak dekolmanı arttırmakta hem de kontraksiyona uğrayarak üzerinde yer alan RPE'ye traksiyon uygulamaktadır (101). Bütün bu traksiyon etkilerinin bir birikimi olarak ve zaten tabakalar arasındaki bağlantıların zayıflamış olmalarının da etkisi ile membranın karşı tarafındaki RPE'de bir yırtık oluşmaktadır ve tanjansiyel traksiyon güçlerinin etkisi ile de hızla büyümektedir (101). KNVM üzerine lazer yapılması ise kontraksiyonu hızlandırmak yolu ile bu olaya katkıda bulunmaktadır (101). KNVM ile ilişkili olan yırtıklarda KNVM'nin RPE ile epitelin bazal membrani arasında ilerleyip bağlantılarını zayıflatması da bir etken olabilir (102).

KNVM'den RPE altına hemoraji olursa, hemorajik retina pigment epitel dekolmanına yol açabilir (1). Bazen bu hemoraji subretinal bölge veya vitreusa da yayılabilir ve kimi zaman bu tablo koroid malign melanomu ile karıştırılabilir (2). Ayırıcı tanıda eslik eden druzen ve anjiyografik ve ultrasonografik bulgular önem taşımaktadır (2).

2.1.2.4. Druzen

Druzen klinik olarak retina altındaki fokal beyazimsi-sarı birikintilerdir (1). Druzenler küçük oldukları zaman en iyi olarak slit lamba ile retroillüminasyonla görülürler (1). Genellikle, druzenler arka kutupta kümelenmelerine rağmen fundusta herhangi bir yerde de bulunabilirler (1). Eksramaküler yerleşimli druzenler görmeyi etkilemezler (1). Druzenler sayı, ebat, şekil, pigmentasyon, dağılım ve retinadan kabarıklığı gibi açılardan oldukça değişken yapıda olabilirler, çoğunlukla çapları 20-100µm arasındadır (1). Druzenlerin bir kısmı gözden kaybolurken bazıları da makülanın başka bir yerinde ortaya çıkabilirler (1,2). Çoğunlukla druzenler, yalnız olarak görme kaybına neden olmazlar, fakat hafif metamorfopsi, okuma hızında azalma ve kontrast duyarlılıkta azalma yapabilirler (1). Druzenler daha sonradan ortaya çıkabilecek olan coğrafik atrofi ve KNV için önemli bir risk faktörü göstergesi olabilir (1). Druzenler şöyle sınıflandırılabilir:

? Sert druzen - 63µ'dan küçük, yuvarlak, keskin sınırlı ve sarı-beyaz renkte; FFA ve indosiyanın yeşili anjiyografi(ICGA)'nin geç fazına kadar parlak hiperfloresan noktalar olarak tespit edilirler;

? Yumusak druzen - 63µ'dan büyük, sarı, yarı birleşik veya tamamen birleşik, az tanımlanmış, sınırları belli belirsiz, FFA'da floresansı hafif, ICGA'da ise tüm çekim boyunca hipofloresan kalır ve alttaki koroid damarlarını maskeler;

? Bazal laminar druzen - çok sayıda, küçük, çoğunlukla aynı boyutta, yuvarlak ve yüzeyden hafifçe kabarık, sarı renkli lezyonlardır, RPE'nin bazal membranının nodüler hyalin kalınlaşmalarından oluştuğu düşünülmektedir, en iyi FFA ile görülürler (yıldızlı gökyüzü belirtisi);

? Kalsifik druzen ? distrofik kalsifikasyona bagli olarak parlak görünümlüdür (1,2,103).

KNV gelismesi açisindan asagidaki nedenler artmis risk faktörleridir,

? multipl, büyük druzen;

? fokal RPE hiperpigmentasyonu,

Oküler özellikler açisindan sistemik hipertansiyon bagimsiz, aditif etkili bir risk faktörü olabilir (1).

Druzenin olusumu için bugüne kadar çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür fakat genellikle bu birikintilerin RPE kaynakli oldugu düşünölmektedir (2). “Burns ve Feeney-Burns” ise en azindan bazi druzenlerin apoptozis yolu ile Bruch membrani üzerine dökölmüs olan RPE parçalarindan olustugu görüsünü öne sürmüslerdir (85).

Elektronmikroskopik bulgulara göre druzenin olusumu 4 evreye ayrilmaktadir (104). İlk evrede RPE hücrelerinin subpigment epitelyal bölgeye tomurcuklanmasi söz konusudur, bu tomurcuklanan kisim halen hücre sitoplazmasi ile iliski halindedir ve etrafı bazal membran ile çevrelenmistir (104). Daha sonra tomurcuklanan kisim tamamen ana hücreden kopmakta ve dejenerasyona ugramaktadir (104). Son evrede ise RPE'nin altinda olusan nodüler boslukta veziköler, granöler, tübüler ve lineer materyalden olusan bir birikinti gözlenmektedir (104). Iste tam olarak olusmus druzen, dejenerasyonun bu son evresini temsil etmektedir (104).

Bu arada druzenin kalitsal özellikler gösterdigi de yapılan çalismalarla kanitlanmistir (86,105). “A.F. Deutmann”, dominant bir kalitim sekli izleyen druzenden bahsetmis ve ayrıca druzenin ayrintili incelemelerinde her iki göz arasinda hem dagilim hem de druzenin kimyasal yapisi açisindan çok büyük benzerlikler gözlenmesi dikkat çekici bir bulgu olmustur (105). Bu bulgular druzen olusumunda, yalnızca yaslanmayla birlikte RPE'den gelen artmis metabolik artik yükünün rol oynamadigi, belki de bu birikintilerin olusumunu kolaylastiracak sekilde genetik bir yatkınligin söz konusu olabilecegini ya da hastaligin olusumunda rol oynayan dis etkenlere karsi bazi hastaların digerlerinden daha duyarli oldugunu göstermektedir (2).

2.1.2.5. Koroidal Neovasküler Membran (KNVM)

KNVM, degisik hastaliklarin seyri sirasinda ortaya çikabilmekte ve yerlesim yerine de bagli olarak, özellikle maküla bölgesinde görülenler basta olmak üzere önemli ölçüde görme kayiplarina yol açabilmektedirler (2). Genel olarak KNVM'yi koryokapillaristen baslayarak subretinal aralik ve retinaya kadar uzanan yeni damar olusumlari olarak tanımlayabiliriz (2). Bu membran yapilari ya hemoraji, eksudasyon gibi sekonder etkileri ile ya da skar dokusu olusumu ile görme azalmasına yol açmaktadır ve tedavilerinde Iaser veya cerrahi metodlar kullanılmaktadır (2).

Bu güne kadar 30'dan fazla hastaligin seyri sirasinda KNVM görüldüğü bildirilmiştir (106,107). Bunlarin içinde KNVM'nin en sik rastlandigi hastalik grubu kuskusuz YMD'dir (106,107). Fakat genç yastaki bazi hastalarda da KNVM'ler izlenebilmektedir (2). Genç yas grubundaki KNVM'lerin en sik rastlanan nedeni yüksek miyopidir (108). Yüksek miyopinin yanisira retina ve koroidin bazi inflamatuvar hastaliklarinin seyri sirasinda, angioid streaks gibi bazi yapisal anomalilerde de KNVM, tabloyu daha komplike hale getiren unsurlar olarak karsimiza çikmaktadır (2).

Yapilan histopatolojik incelemelerde tespit edilen en çarpici bulgulardan biri de etyolojisi ne olursa olsun KNVM'lerin yapisal olarak birbirlerine büyük benzerlikler göstermeleridir (2). Bu membranlarin hücresele çatisinin RPE, endotel hücreleri, miyofibroblastlar, eritrositler, glial hücreler, fotoreseptör hücreleri ve makrofajlardan olustugu; ekstraselüler matrikste ise kollajen ve fibrinin ana yapı taslarini olusturdugu gözlenmiştir (2). Bu bulgular, hem idiyopatik KNVM'de hem de Oküler Histoplazmozis olgularinda gözlenmiştir ve bu yapinin YMD'de gözlenen yapıdan tek farki YMD'deki membranlarda gözlenen bazallaminer birikintilerin bu membranlarda gözlenmemesidir (109).

KNVM'lerin incelenmesi sirasinda dikkati çeken ilk bulgu Bruch membranındaki çatlaklar olmuştur (2). Önceleri pek fazla önem verilmeyen bu bulgu daha sonra yapılan çalismalarda olayin patogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak görülmüştür (2). Bu konuda gelistirilen ilk hipotezlerde Bruch membranındaki çatlaklardan, retina altina sivi sızıntisi oldugu ve serbest dolasan histiyosit ve fibroblastlarin bu bölgeye göç ederek, organize oldugu ve beslenmeyi saglamak üzere de koryokapillaristen bir takim damar yapilarinin uzandigi seklinde olmuştur (2).

Daha sonralari yapilan çalismalarda da Bruch membraninda izlenen çatlaklarin olayin gelisminde önemli rol oynadigi dogrulanmis fakat olay hakkında daha ayrintili bilgiler elde edildikten sonra bu olayin, olusan bir hasara karsi vücudun tamir mekanizmasindan baska bir sey olmadigini düşündüren bulgular elde edilmistir (2).

Growth faktörlerle ilgili çalismalar olayin mekanizmasi hakkindaki bilgilerimizin art- masina önemli katkilar da bulunmustur (2). KNVM'lerin, angiogenezi uyaran ve inhibe eden faktörler arasindaki dengenin bozulmasina bagli olarak ortaya çiktiği düşünölmektedir(110).

Hipoksiye sekonder olarak salindigi bilinen growth faktörlerden "Vasküler Endotelyal Growth Faktör"(VEGF), "Basic Fibroblast Growth Faktör"(BFGF), "Transforming Growth Faktör Beta"(TGFB) ve "Platelet Derived Growth Faktörün"(PDGF) KNVM ve vitreusta, yüksek oranda bulunmasi, özellikle de VEGF'nin olayin olusumunda önemli rol oynadigini düşündürmektedir (111,112). Bu bulgular özellikle YMD'de izlenen KNVM'lerin olusumunda hipoksinin önemli bir rol oynadigi hipotezlerinin ortaya atilmasina neden olmustur (2). Retinayi besleyen iki önemli vasküler yatak vardir (1). İç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakasi, retinal kapiller yataktan beslenmekte ve RPE ve dis nükleer tabaka da koryokapillaristen beslenmektedir (1). Iste neovasküler YMD'de özellikle bu dis nükleer tabaka ve RPE'de, VEGF'nin yogun olarak tesbit edilmesi bu bölgelerde yogun bir iskeminin yasandigi görüsünü desteklemektedir (111).

Bütün bu çalismalar olayin gelismini daha iyi olarak canlandirmamiza çok büyük katkıda bulunmustur (2). Yaslanma ile birlikte retinanin dis katlarinda veya koryokapillariste, hipertansiyon ve özellikle de arterioskleroz nedeni ile yogun bir iskemi olusmakta ve bu da angiogenezi uyaran growth faktörlerin salinimina yol açmaktadır (2). Growth faktörlerin etkisi ile uyarilan yeni damar yapilari iskemik bölgeye dogru, ya zaten hastalik nedeniyle var olan Bruch membran hasarlarini kullanarak ya da ilerleyen endotelin itik etkisinden faydalanarak Bruch membranini geçmekte ve subretinal bölgeye yayilmaktadir (111). Daha sonra bu vasküler yapilarin etrafinda TGFB ve PDGF etkisi ile fibrogial bir çatı olusmaktadır (111,112). Koroidin ultrastrüktürel incelemelerinin ortaya çikardigi sonuçlar koroidde zaten böyle bir etkinin olusmasini kolaylastiran özellikler olabilecegi görüsünü ortaya koymustur (2). Koryokapillarisin birbirinden bagimsiz damar yumaklarindan olustugu ve her bir yumaginda birbiri ile anastomoz yapmayan ayri ayri

arteryel sistemlerle beslendiği gösterilmiştir (56). Her bir yumak bölgesi ise birbirinden sivi geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır (56). Neovasküler YMD'si olan hastalarda bu sivi geçirmeyen ayırım bölgelerinin maküla bölgesinde daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (56). Bu durumda, bu bölgelerin hipoksi gibi dış etkilere karşı daha duyarlı olduğu ve özellikle bu zayıf bölgelerde KNVM gelişiminin kolay olabileceği düşünülmüştür (56). Ayrıca bu bulgular genetik yatkınlığın da açıklanmasına kısmen yardımcı olmuştur (2).

Genç yastaki hastalarda izlenen KNVM'lerin etyolojisi ne olursa olsun kadınlarda daha sık izlendiği gözlenmiştir (2,108). Genç yastaki hastalarda izlenen KNVM'lerin en sık rastlanan nedeninin yüksek miyopi olduğu daha önce belirtilmişti (%62) (108). Miyopinin dışında kalan nedenler arasında ise, en büyük grubu idiyopatik ve inflamatuvar hastalıklarda izlenen KNVM'ler oluşturmaktadır (108). Punktat iç koroidopati, multifokal koroidit gibi inflamatuvar hastalıklarda izlenen KNVM'ler genç yasta izlenen tüm KNVM'ler arasında %12'lik bir oranda yer almaktadır (108).

Idiyopatik KNVM'lerin incelenmelerinde subretinal inflamatuvar reaksiyonunun bunların oluşumunda tetik çektigine dair bulgular içermektedir ve kimi zamanda KNVM ile vaskülarize inflamatuvar dokunun klinik olarak ayrılması oldukça güç olmakta ve ancak histopatolojik incelemelerin tamamlanmasından sonra ortaya çıkmaktadır (113). Oysa böylesine bir ayırım hastalığının tedavisini planlamada oldukça önemlidir (2).

Punktat iç koroidopati, multi-fokal koroidit ve progresif subretinal fibrozis ile birlikte izlenen multifokal koroidit belkide aynı hastalığın değişik formları olarak karşımıza çıkmaktadırlar ve bunlarda izlenen KNVM'ler RPE'nin önünde ve subretinal bölgede yer almaları nedeni ile cerrahi olarak daha iyi prognoza sahiptirler (2). "Olsen ve ark.ları" bu membranların oluşumunda şöyle bir hipotez öne sürmüşlerdir: Öncelikle koryokapillaris veya RPE'de oluşan inflamatuvar reaksiyon Bruch membranında bir zedelenmeye yol açmaktadır (114). Bundan sonra küçük damar yumakları zedelenmiş Bruch membranını geçerek subretinal bölgeye ulaşmakta ve daha sonra da bir veya daha fazla damar yumagi, neovasküler kompleksi oluşturmak üzere birleşmektedir (114). Bu yapının kenarında yer alan RPE hiperplaziye uğramakta ve fibrositler bu kompleksin ortasını infiltre etmektedir (114). Son aşamada ise fibroblastlar kontrakte olmakta ve traksiyon etkisi, hemoraji, eksudasyon veya hepsi birlikte skatris oluşumuna yol açarak gelişimini tamamlamaktadır (114).

“Gass” YMD’de izlenen KNVM’ler ile inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak gelisen KNVM’lerin temel farkinin yerlesim yerleri oldugunu göstermis ve hem klinik bulgular hem de prognoz açisindan izlenen farklılıgın bu yerlesim yeri değisikliginden kaynaklandığını öne sürmüştür (115). Bir çok çalışmada Oküler Histoplazmozis'e sekonder olarak gelisen membranların subretinal bölgede yayıldıkları, bu bölgede zayıf bağlantılarının olduğu ve bu nedenle de cerrahi olarak çıkarılmalarının daha kolay ve az travmatik olduğu gözlenmiştir (2).

Halbuki YMD’de bu membranlar subpigment epitelyal bölgede yer almaktadır (2). YMD’de, hem RPE ve Bruch membrani bağlantılarının zayıflaması, hem de bu membranların çevre dokulara siki bağlantılarının olması nedeni ile bu membranların cerrahi olarak çıkartılmaları esnasında membranla birlikte RPE’nin de önemli bir kısmı kaybedilmektedir ve buna bağlı olarak da görme prognozu düşmektedir (2).

2.1.3. OKÜLER BULGULAR

Hastalarda tipik olarak bir veya her iki gözde bulanık görme veya metamorfozisi şikayetleri olabileceği gibi asemptomatik de olabilirler (1,103). Özellikle loş ışıkta okuma kabiliyetinin azalması kadar karanlık adaptasyonundaki bozulma da diğer sık görülen şikayetlerdendir (1,103). Bazı neovasküler YMD’li vakalarda ani görme kaybı bildirilmiş olsa da bunlar hariç tutulduğunda hastalığın başlangıcı genellikle subakuttur (1). Amsler grid testinde santral 20° görme alanı içerisinde metamorfozisi tespit edilebilir (1).

2.1.3.1. Kuru Tip YMD

Kuru tip YMD’deki görme kaybı coğrafik koryoretinal atrofiye bağlıdır ki bu klinik görünüm bir veya daha çok RPE atrofisi alanlarının birleşmesiyle oluşur (1). Bu alanlar tipik olarak küçüktür (bir disk alanından daha küçük) ve taçyapragına benzer bir şekilde foveayı çevreleyebilir fakat sonunda bunlar birleşerek çapı

7mm'yi bulan geniş bir santral lezyonu oluşturabilirler (1). Bu hastalığın en son aşaması, santral areolar koroidal distrofi veya pattern distrofi de olduğu gibi diğer maküler hastalıkların en son aşamaları ile benzer olduğundan ayırtedilemeyebilir (1). Eğer foveanın merkezi korunmuş ise santral vizyon çok iyi olsa da okuma vizyonu az olabilir (1). Bazı zamanlarda ciddi atrofi olmasına rağmen görme keskinliği yalnızca hafif etkilenmiş olabilir (1). Tümünde olmasa da coğrafik atrofi gözlerin çoğunda druzen vardır (1). RPE'de görülen fokal hiper veya hipopigmentasyon gibi değişiklikler YMD ile birlikte olabilirler ve bu durum coğrafik atrofiden farklıdır (1).

Druzen

Klinik olarak druzen, retina altındaki fokal beyazimsi-sarı birikintilerdir (1,103). Druzenler küçük oldukları zaman en iyi olarak slit lamba ile retroillüminasyonla görülürler (1). Genellikle, druzenler arka kutupta kümelenmelerine rağmen fundusta herhangi bir yerde de bulunabilirler (1,103). Eksramaküler yerleşimli druzenler görmeyi etkilemezler(1). Druzenler sayı, ebat, şekil, pigmentasyon, dağılım ve retinadan kabarıklığı gibi oldukça değişken yapıya sahiptirler ve çoğunlukla çapları 20-100µm arasındadır (1). Druzenlerin bir kısmı gözden kaybolurken bazıları da makülanın başka bir yerinde ortaya çıkabilirler (1,2,103). Çoğunlukla druzenler, yalnız olarak görme kaybına neden olmazlar, fakat hafif metamorfopsi, okuma hızında azalma ve kontrast duyarlılıkta bozulma yapabilirler (1,103). Druzenler daha sonradan ortaya çıkabilecek olan coğrafik atrofi ve KNV için önemli bir risk faktörü göstergesi olabilirler (1). Druzenler şöyle sınıflandırılabilir:

- ? sert druzen - küçük, yuvarlak, keskin sınırlı ve sarı-beyaz renktedir;
 - ? yumuşak druzen - büyük, tanımlanması zor, sınırları belli belirsizdir;
 - ? bazal laminar druzen - çok fazla sayıda, küçük, uniform, kabarık, sarı lezyonlar, en iyi floresein anjiyografi ile görülürler (yıldızlı gökyüzü belirtisi);
 - ? kalsifik druzen ? distrofik kalsifikasyona bağlı olarak parlak görünümlüdür (1,2).
- Druzenin çeşitli klinik özellikleri ve RPE anomalileri ile birlikte olması KNVM gelişimi için artmış risk faktörleridir (1,103). KNVM için yüksek risk faktörleri:
- ? multipl, büyük druzen

? fokal RPE hiperpigmentasyonu,

Sistemik hipertansiyon, bu oküler özelliklere ek olarak KNVM gelişimini artırıcı bağımsız bir risk faktörü olabilir (1,2).

2.1.3.2. Yas Tip YMD

Yas tip YMD'nin en önemli belirtisi, KNV'nin koryokapillarıdan maküler alan içerisine doğru büyümesidir (1). Arka kutuptaki klinik etkileri benzerdir, fakat sunuları içerebilir;

- subretinal sıvı,
- maküler ödem,
- retinal, subretinal veya sub-RPE kanaması,
- retinal veya subretinal lipid,
- subretinal pigmentli halka veya plak benzeri membran,
- subretinal gri veya sarı-yeşil renk değişikliği,
- retina pigment epitel dekolmanı veya yırtığı,
- diskiform skar,
- subretinal fibröz doku ve
- radyal koryoretinal katlantılar (1).

Kuru tip YMD ile birlikte olan unsurlardan ki bunlar; druzen, RPE atrofi ve fokal depigmente veya hiperpigmente alanlar tipik olarak hem KNV'den etkilenen gözde hem de diğer gözde mevcuttur (1). Buna rağmen YMD'ye sekonder olarak gelişen KNVM bu prekürsör lezyonlardan herhangi birisi olmadan da ortaya çıkabilir, eğer bu lezyonlar yoksa KNV'nin diğer nedenleri de düşünülmelidir (1).

Histopatolojik olarak, YMD'den etkilenen hastalarda özellikle temporal retinada, maküla dışında periferik KNV gelişebilir (1). Bazen böyle lezyonlar klinik olarak asikar, ekvatorun gerisinde subretinal kanama ve sıvı birikmesi ile sonuçlanabilir (1). Bu periferik diskiform dekolmanlar nadiren tedavi gerektirirler (1).

Retina Pigment Epitel Dekolmanı

Bir RPE dekolmanı veya pigment epiteli dekolmanı (PED) RPE altındaki fibrovasküler doku, RPE altındaki kanama, RPE altındaki sıvı veya druzenlerin

birlesmesine bagli olarak olusabilir (1). Bu RPE dekolmanlarinin her birisinin spesifik floresein anjiografik özellikleri tanimlanmistir (1). Fibrovasküler PED'in özellikleri gizli KNVM'ye benzer sekilde tanimlanmistir (1,2). Hemorajik PED'ler anjiogramların bütün fazlarında basından sonuna kadar hep floresein blokaji gösterirler (1,2). Seröz PED'ler anjiogramın erken fazlarında kubbe seklinde bir dekolman altında düzenli parlak hiperfloresans gösterirler, geç fazda da bu parlak floresans devam eder (1). Kümelesmis druzenler (druzenoid PED'ler) erken fazda biraz parlak, düzenli floresans gösterirken geç fazda floresans azalir (1).

2.1.4. TANI VE YARDIMCI TESTLER

YMD, 50 yas üstü bir hastada cografik maküler koryoretinal atrofi, bir PED ve/veya KNV nedeniyle olusan görme kaybi oldugu zaman teshis edilebilir (1). Druzen, RPE kümeleri ve RPE kaybi gibi diger klinik bulgular taniyi dogrulamaya yardim eder fakat bunların tek baslarına varligi görme kaybiyla iliskili olmayabilir (1).

Genellikle tek basına klinik muayene taniyi dogrulamakta yeterlidir (1,2). Klinik olarak güç farkedilen maküler anormallikler, özellikle subretinal sivi, en iyi sekilde stereoskopik slit-lamba biomikroskopisiyle bir kontakt lens kullanilarak farkedilirler (1). Retinal yüzey veya damarlar ile RPE arasındaki mesafe artacaktır (1).

Floresan anjiografi, klinik olarak KNV'den süphelenilen bir hastada, tedavinin gerekip gerekmedigine karar vermek için çok yardimcidir (1,2). Yeni semptomları veya klinik neovaskülarizasyon belirtisi olmayan yalnız cografik atrofili veya druzenli gözlerde faydalı bir görüntüleme testi degildir (1).

Bir KNV lezyonunun tespiti ve bu lezyonun kompozisyonunun ve derecesinin değerlendirilmesi, fotokoagülasyon yapilip yapılmayacagina, eger yapilcaksa nereye uygulanacagina karar vermek için önemlidir (1). Eger lezyon iyi sinirliyse, lokalizasyonu, lezyonun merkezinin foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktasi yardimiyla tespit edilebilir (1). Lezyon lokalizasyonu anjiografik olarak asagidaki gibi siniflandırilir:

? **ekstrafoveal**, FAZ'in merkezine en yakın mesafesi =200µm olanlar,

? **jukstafoveal**, FAZ'in merkezine en yakın mesafesi 1–199µm arasında bulunmalarına ragmen bizzat merkezi tutmamis olanlar,

? **subfoveal**, FAZ'in merkezinin altinda olanlar –ister ekstrafoveal bölgeden yayilma yoluyla gelsin isterse dogrudan fovea merkezinin altindan menseini alsin- KNV'lerden yaklasik %70'inin bir yil zarfinda subfoveal pozisyona ilerleyecegi gösterilmistir (116). Bu gözlerdeki görme prognozu son derece kötüdür (116) Floresansin anjiografik paternlerine göre, KNV lezyonlarinin komponentleri, ayrica su sekilde de siniflandirilabilir:

? klasik KNV;

? gizli KNV.

Klasik KNV, anjiogramin en erken fazinda 'dantel' paterninde dolum gösteren belirgin bir membrani takiben boya geçisinin zirveye ulasmasi esliginde iyi sinirli parlak floresans görülmesi ve ardindan 1-2 dakika zarfinda subretinal mesafeye ve KNV çevresine sızıntılar ile bu alanin sinirlarini seçilemez hale getirir (116). Daha sonra, KNV içindeki fibröz doku boyayi tutar ve geç dönem hiperfloresansa sebep olur (1,116). ayirt edilen bir alan, farkli, parlak koroidal floresans ile karakterizedir (1,103).

Gizli KNV, erken fotoğraflarda keskin hatlarla kendini göstermemesine ragmen geç dönem sızıntiya sebep olan, net sinirlar ortaya koyamayan bir membrandır (116). anjiografik olarak 2 örnekten biri olarak farkedilir:

? fibrovasküler PED (KNV ile RPE dekolmaninin bir arada bulunusu);

? Tespit edilemeyen bir kaynaktan geç faz sızıntisi (1).

ICG anjiografi, asagidaki durumlarda konvansiyonel floresein anjiografiye yarımcı bir unsur olabilir:

? gizli veya kesin sinirlara sahip olmayan KNVM'nin tespiti,

? fibrovasküler RPE dekolmaninin seröz kisimlarinin vaskülarize kisimlarindan ayrilmasi,

? üstüste gelen hemoraji, pigment veya eksüdayla birlikte bulunan KNV,

? eski bir fotokoagülasyon skari yaninda bulunan reküran KNV. (116)

Fibrovasküler PED, floresan anjiografide; RPE'nin irregüler elevasyonlu bir sahasi, siklikla anjiogramin orta fazinda görünen lekeli hiperfloresans varligi, geç fazda subretinal sahada boyanma veya sızıntıyla karakterizedir (1,103). Tespit edilemeyen bir kaynaktan geç sızınti, genellikle geç fazda subsensöriyel retinal alanda boya birikmesiyle, benekli hiperfloresans seklinde görünür, bu sebeple

anjiogramin erken veya orta fazlarındaki sızıntının kaynağı, klasik KNV veya fibrovasküler retina PED'e benzemez (1). Gizli KNV'nin tanımlanması, geç faz fotoğrafları (boya enjeksiyonundan en az on dakika sonra) ve fibrovasküler bir PED'nin irregüler elevasyonunu ortaya çıkartabilen stereoskopik fotoğraflar ile kolaylaşır (1). Aynı zamanda anjiogramlar, kan varlığını, kanın veya bir seröz RPE dekolmanının sebep olmadığı floresans blokajını da değerlendirir (1). Bir seröz RPE dekolmanı, yukarıda da tanımlandığı gibi fibrovasküler RPE dekolmanına benzemez, anjiogramın erken fazında uniform, parlak hiperfloresans gösterir, bu görünüm geç fazda da devam eder (1). Seröz dekolman alanındaki klasik veya gizli KNV bu yoğun hiperfloresans nedeniyle görülemeyebilir (1).

Dijital görüntüleme sistemlerinin başlangıcının bir sonucu olarak YMD'deki indosiyanın yeşili anjiyografisi geniş çapta incelendi. Bu ICG anjiyografideki boyanın özelliği, koroidal sirkülasyonu floresan anjiyografiden daha iyi ayırt edilmesine imkan tanımasıdır (1). Bu nedenle ICG anjiyografisi, gizli KNV alanlarının ayırt edilmesinde yararlı olabilir, çünkü sınırlar floresan anjiyografiden daha belirgindir (1). ICG anjiyografide, KNV görünümü temel olarak üç şekilde kategorize edilebilir:

? fokal noktalar;

? plaklar (iyi sınırlı veya kötü sınırlı); ve

? fokal noktalar ve plakların kombinasyonu (1).

ICG bulguları baz alınarak laser tedavisi denendi ancak hâlâ faydası ispatlanmamış bir strateji olarak kalmaya devam ediyor (1).

Nadiren, neovasküler YMD'nin tanısında ultrasonografi gereklidir (1). B-scan ultrasonografi, KNV kökenli vitreus içerisine kanama olduğunda ve fundusun net bir oftalmoskopik görünümü engellendiğinde veya hemorajik maküler bir lezyon bir tümörü taklit ederse yardımcı olabilir (1).

YMD'de kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemi de **“Scanning Laser Oftalmoskopi”(SLO)**dir (2). Klinik uygulamada kısa dalga boyları fundus yüzeyel katlarının görüntülenmesini sağlarken, uzun dalga boyları derin katların görüntülenmesinde kullanılır (2). Infrared (IR) ışık görünen beyaz ışıktan farklı olarak fundusun derin katlarına penetre olur (2). Bu özelliği ile RPE ve koroid düzeyindeki lezyonların görüntülenmesinde yardımcı olur (2).

SLO'de aydinlatma kaynagi olarak monokromatik lazer isinlari kullanilir (2). SLO-IR tekniginde secilen Laser monokromatik ozellikte olup 780 nm dalga boylu diod lazer kullanilir, bu sayede kromatik aberasyon olmaksizin IR isik RPE'den kolaylikla penetre olur ve gorunen beyaz isiga oranla yuksek bir yansima gosterir (2). Bu ozellikler SLO-IR teknigine kaliteli goruntu saglayarak RPE ve koroid duzeyindeki olusumlarin goruntulenmesini saglar (2). Subretinal KNV'Iarin tanisinda SLO-FFA ve SLO-ICG Anjiografi basariyla uygulanmaktadir (2). "Staurenghi ve ark.lari" 11 olgulu belirgin KNVM'li olgularda SLO-IR ve FFA goruntulerini planimetrik olarak karsilastirmis ve 10 olguda uyum saptamislardir (117). SLO-IR basit, kolay tekrarlanabilir, invaziv olmayan bir yontemdir (2). Hastalarca iyi tolere edilir ve ortam opasitelerinde bile kaliteli goruntu verir (2). Miyotik pupilladan incelemeye imkan tanir, ozellikle floresein boya maddesine karsi allerji veya kontrendikasyon bulunan durumlarda SLO-IR goruntuleme KNVM tanisinda yardimci olabilir (2).

Lipofuksin dagiliminin yarattigi otofloresansin SLO ile incelenmesinin, YMD progresyon riskinin belirlenmesinde yardimci olabilecegi gosterilmistir (118). Son calismalarda perifoveal alanda lipofuksin seviyelerinin artmasi ile YMD arasinda paralellik oldugu saptanmistir (2). Lipofuksin floresansinin azalmasiyla YMD ciddiyetinin arttigi bildirilmistir (119). FFA ile hipofloresan izlenen PED veya RPE degisikliklerinin SLO ile yogun otofloresans verdikleri bildirilmistir (2). 6 aydan uzun sureli PED'ler dekolle alana uyan orta derecede, diffuz artmis otofloresans gosterirler ve PED, yastiktan 2 ay sonra kadar orta derecede otofloresan gostermeye devam eder (2). KNVM varliginda otofloresans duzensizdir ve zemin otofloresansdan az veya daha cok floresans gosteren bolgeler mevcuttur (2). Yuksek otofloresans siklikla lezyon sinirlari boyunca izlenir (2). Cografik atrofi bolgelerinde otofloresans izlenmezken hemen komsulugunda izlenir (2).

KNVM varliginda fiksasyon merkezinin belirlenmesi gucluk gosterebilir (2). SLO, fundus muayenesini, floresein ve indosyanin angiografik goruntusu ile eszamanli olarak gostererek fiksasyon noktasini ve KNVM ile iliskisini net olarak ortaya koymamizi saglar ve böylece laser fotokoagülasyon (LFK) daha kesin ve guvenli olarak yapilabilir (2). Ayrica makuler morfolojinin normal olmadigi durumlarda, ortam opasitelerinden oturu fundus gorunumu bulanik oldugu veya santral avaskuler zonun kesin olarak sinirlanamadigi olgularda bile bize fiksasyon noktasinin net yerini belirler (2). Fiksasyon

noktasinin altinda veya saginda (sag gözde nazalinde ve sol gözde temporalinde) kalan KNM Iaser tedavisi sonucu daha çok okuma kolayligi saglamaktadır (2).

YMD veya juvenil maküler distrofi sonucu santral skotom gelisen hastalarda fiksasyon noktasi santral skotomun üst veya sol yanina dogru kayar (2).

2.1.4.1. Optical Coherence Tomografi (OCT)

Retinal yapıları değerlendirmede, duyarlı bir yöntemdir (2). Ultrason (150µm)151, analogu bu yeni teknikle “Hee ve ark.ları” YMD ve KNM olgularını inceleyerek; yumusak druzen, coğrafik atrofi, nörosensoryal retina ve RPE'nin değolmanı, RPE yırtığı, hemorajik PED, klasik KNM, fibrovasküler PED, gizli KNM bulgularını ve tedavi sonrası izlemde OCT bulgularını bildirmişlerdir (120).

OCT vitreus hemorajisi, kondansasyonu, lens opasiteleri gibi ortam opasiteleri ile kısıtlanmaktadır. Bununla birlikte infrared ışık kaynağı orta derecedeki kataraktlarda görüntülemeye izin vermektedir (2).

2.1.5. AYIRICI TANILAR

Kuru tip YMD için ayırıcı tanılar, RPE ve koryokapillarisini etkileyen diğer klinik durumları kapsar (1). Kuru tip YMD'nin ayırıcı tanıları aşağıda verilmiştir.

A- Herediter hastalıklar;

- ? patern distrofi
- ? Stargardt hastalığı
- ? Best hastağı
- ? anjioid streaks

B- Santral seröz koryoretinopati,

C- Bilateral idiyopatik jukstafoveal telenjektazi,

D- Multifokal koroiditis,

E- Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati,

F- Toksik lezyonlar;

- ? klorokin,
- ? fenotiyazinler,
- ? kantaksantin (1).

Koroidal neovaskularizasyon, farkli oftalmik durumların bir ogunda tanımlandı (1). KNV ile ilişkili sık görülen oftalmik durumların kısmi listesi aşağıda verilmistir (1,2).

- ? Senil makula dejeneresansı,
- ? Anjioid streaks,
- ? Best hastalığı,
- ? Koroidal osteoma,
- ? Fundus flavimakulatus,
- ? İdiyopatik sebepler,
- ? Multifokal koroiditis,
- ? Oküler histoplazmozis sendromu,
- ? Optik disk druzeni,
- ? Optik sinir basi pitleri,
- ? Patolojik (progresif) miyopi,
- ? Patern distrofiler,
- ? Fotokoagülasyon,
- ? Sarkoidozis,
- ? Serpijinöz veya jeograik koroiditis,
- ? Toksoplazmik retinokoroiditis,
- ? Travmatik koroidal rüptür.

YMD'den etkilenen hastalar tipik olarak 60 yas veya üstündedir ve etkilenen gözde veya diger gözde druzen vardır (1,2). KNV bulunduğunda, KNV'nin diger sebepleri, (oküler histoplazmozis sendromu veya patolojik miyopi gibi) tedavi kararlarını etkileyebilen farkli prognozlara sahip olduklarından, sebebin YMD olup olmadigi-na karar vermek önemlidir (1).

Subretinal hemorajinin diger sebepleri ki bunlar makroanevrizmalar (genellikle retinal arteriyol boyunca anevrizmadan floresan veya indosiyenin yesili sızıntısı gösterir) veya koroidal rüptürler (genellikle zamanla kaybolan peripapiller retinada kresentik floresan boya lekeleri gösterir) ekarte edilmelidir (1). Subretinal sıvının diger sebeplerinden en sık olarak görülen santral seröz retinopatinin de

ekarte edilmesi zorunludur (1,2).

Diskiform skar fazi, subretinal neovaskularizasyon yapmış pekçok hastalığın son fazından farklı olmayabilir (2). Bu nedenle ayırıcı taniyi yapabilmek için maküla hastalıklarının stereoskopik atlasına bakılarak bu hastalıkların çoğunun tanisi klinik görünümlerine bakılarak yapılabilirse de, daha önce belirttiğimiz tani yöntemleri ayırıcı tanıda önemli yer tutar (2).

Son yıllarda ise yapılan genetik çalışmalar ayırıcı tanıda kesinlik sağlayacak bir tani yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Edinsel bir dejenerasyon olduğu kabul edilmekle birlikte YMD'nin genetik bir komponenti de olabileceği araştırmalara konu edilmektedir (2).

2.1.6. PATOLOJİ

2.1.6.1. Druzen

Histopatolojik olarak druzen, RPE'nin bazal membrani ve Bruch membrani arasında, fokal eozinofilik materyal alanları gibi görünür (1). Druzenler, PAS (periyodik asit-schiff) boyasıyla pozitif boyanırlar (2). Ultrastrüktürel yapıları şu şekilde tanımlanır. Yumusak druzen daha genistir ve RPE ile Bruch membranının kalınlaşmış iç kenarı boyunca seröz bir dekolman gösterirler (1). Genellikle, druzene fotoreseptör dejenerasyonu çok az eşlik eder veya hiç eşlik etmez (1).

2.1.6.2. Bruch Membrani ve Koryokapillaris

Bruch membrani bes tabakalı bir yapıdır ve RPE'nin bazal membrani en iç tabakayı temsil eder (1). En dış tabaka da koryokapillarisin endoteli ile ilişkili ikinci bir bazal membrandır (1). Bu iki yapının arasındaki kısım her iki yandan gevsek kollajen lifleriyle desteklenmiş bir elastin zonudur (1). Yaşlanmayla ilişkili bir değişiklik de, tip IV kollajenden oluşan RPE plazma membrani ve RPE bazal membrani arasındaki bazal laminar depozitlerin görünümüdür (1). Bruch membranının bu iç kısmının progresif kalınlaşması, progresif RPE dejenerasyonu

ile iliskilidir (1). Bruch membraninin iç kollajenöz kısmi ve RPE bazal membrani arasında birleserek bir bütün haline gelmiş olan eozinofilik depozitler, bazal lineer depozitler olarak adlandırılırlar (1). Isik mikroskobuyla bu iki tip depoziti ayirt etmek zordur (1). Bir hipoteze göre bu materyalin birikmesinin nedeni hasarlı RPE hücreleridir (1). Bazal lineer depozitler, yumusak druzenli gözlerde en belirgin olarak ve neovasküler YMD'den etkilenen gözlerde ise daha yaygın olarak bulunur (1). Yaslanma sonucunda Bruch membranında lipid birikimi artmaktadır (1).

Bruch membrani sıklıkla, kalın ve ince arasında değişen kalsifikasyon alanları ve fragmantasyon gösterir, ki bu değişiklikler neovasküler YMD'li gözlerde daha yaygındır (1). Koryokapillarisin duvarlarında kalınlaşma ve hyalinizasyon görülür (1). Büyük koroidal damarlar normal görünümündedir (1).

2.1.6.3. Coğrafik Koryoretinal Atrofi

RPE kaybına, üzerindeki fotoreseptörlerin kaybı da eşlik eder (1). Coğrafik atrofi alanları altındaki koryokapillaris genellikle hyalinizedir (1). Bununla birlikte, üstteki dis nükleer tabaka sağlam kalır ki bu durum YMD'li gözlerde hipoksinin belirgin bir özellik olmadığını gösterir (1).

2.1.6.4. Koroidal Neovaskülarizasyon

KNV, koryokapillaristen dejener olmuş Bruch membranına doğru gelişen yeni kan damarlarını temsil eder (1,2). Histopatolojik olarak asikâr, KNV'nin en erken formu Bruch membranı içindeki ince damar oluşumlarıdır (1). Bazen KNV'ye düşük dereceli granümatöz inflamasyon eşlik eder (1). Klinik olarak KNV ilk tespit edildiğinde bile histopatolojik olarak belirgin bir fibrotik komponent içerir (1). Bu fibrotik komponent, kistoid maküler ödem ve retinal atrofi üzerindeki RPE'nin hiperplazisi ve/veya metaplazisi ile ilişkili olabilir (1). Önceki hemorajilerden kaynaklanan hemosiderin görülebilir (1).

2.1.7. TEDAVI

2.1.7.1. Laser Fotokoagülasyon Tedavisi (LFK)

Bazı risk faktörleri belirlenmiş olsa da YMD'nin önlenmesinde etkili bir yöntem ortaya konulamamıştır (1,2). Druzenlere ve bir gözünde RPE yırtığı gelişen olguların diğer gözüne profilaktik amaçlı LFK uygulamalarının kesin sonuçları ortaya konulmuş değildir (1,2).

YMD'nin klinik belirtilerine yol açan Bruch membrani değişiklikleri, lipofuksin birikimi, disk fagositozisi, fotoreseptör dis segmentinin yeniden yapılanmasındaki sürekliliği ile retina yaşlanmasının bazı ilişkisinin gösterilmiş olması; lipid peroksidasyonunu kontrol eden veya sınırlayan metabolik sistemlerin çok sayıda doğal antioksidanlar (superoksit dismutaz, askorbat, melanin, torin ve vitamin E gibi) ile değiştirilebileceği fikrini ortaya koymuştur (2). Diyet lipidlerinin kontrolü, potansiyel olarak hasar verici dalga boylarından gözün korunması, RPE'den melanin kaybının azaltılması gibi önleyici tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (2).

Atrofik veya kuru tip YMD'nin herhangi bir tedavi şekli yoktur (1,2). KNVM gelişmedikçe herhangi bir tedavi uygulanmaksızın YMD'li gözlerin 5 yıllık takiplerinde, metamorfopsi olmaksızın 4 sıra kaybi olmaktadır (2). Bilateral druzeni olan olguların %2.54'ü 10 yıl içinde, %6.31'i ise 25 yıl içinde kanuni körlükle sonuçlanmakta ve ne yazık ki güncel laser tedavi yöntemleri bu oranı 10 yıl için sadece %2.24'e, 25 yıl içinde ise %5.71'e düşürebilmektedir (121). YMD'li hastaların sadece %12'si yaş tipe dönüşmekle birlikte maalesef bunların %88'i kanuni körlükle sonuçlanmaktadır (122). Bu nedenle druzeni olan hastaların, KNVM belirtileri yönünden bilgilendirilmeleri ve kendilerini muayene yöntemleri açısından eğitmeleri son derece önemlidir (1,2). Ancak bazı KNVM'lerin asemptomatik geliştiği gözünde bulundurulursa, hasta eğitimi kadar hastanın düzenli aralıklarla takibinin de ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır (2).

2.1.7.1.1. Maküler Druzen Tedavisinde LFK

60 yas üzerinde son derece sik rastlanan druzenlerin; YMD'nin prekürsörü oldugu düşünölmekle birlikte, druzenli ve druzensiz alanlar arasında retinal duyarlilik farki olmamasi, santral görme alanı çalismalarında da patoloji saptanmaması, bunların normal retina yaslanma bulgusu olarak kabul edilmesine neden olmuştur (123,124). Ancak genis, kümelenmiş druzenlerin özellikle pigmenter degisikliklerle birlikte oldugunda, KNVM riskini arttirdigi ortaya konulmuştur (1,2).

1972'de maküler lezyonlarda uygulanan laser sonrası druzenlerin kayboldugunu bildirmesi ve daha sonra hayvan deneylerinde LFK yapilmasinin druzenlerin kaybolmasini sagladiginin gözlenmesine karsin YMD'nin öncü bulgularından olan ve KNVM gelistirme sansi daha yüksek oldugu bildirilen yumusak druzenlere bagli eksudatif degisiklikleri engellemek için ilk fotokoagülasyon tedavisi 1979 da yayinlanmistir (125-127). Bu tedavinin popölarite kazanmasi ve prospektif çalismaların baslamasi 1994'ten sonrasina rastlamaktadir (2).

Yumusak druzenler 50-100µ çapında iken kümeleserek 200-1500µ çapa ulaşabilirler (2). Bu tip bilateral olgularda 5 yilda yas tip makülopati (subretinal neovasküler membran, RPE dekolmani, RPE yirtigi, diskiform skar) gelistirme riski %14.5'tir (128). İlk göz tutulduğunda ise diger gözde yas tip makülopati gelistirme insidansi 3 yil içinde %17'den %29'a çıkmaktadır (129). Eger druzenlerin çapi 50µ'dan büyük ve RPE hiperpigmentasyonu mevcutsa ikinci gözde KNVM gelisme insidansi 5 yil içinde %58'dir (130). Hastalarda foveanın 1600 µm çevresi içindeki druzen sayisinin çoklugu ve kümelesmesi, fokal RPE hiperpigmentasyonu, KNVM gelismesi için yüksek risk kabul edilmektedir (1). Bu tip olgularda LFK tedavisinin uygulanabilir olması ve bunun profilaktik etkisinin gösterilebilmesi; yas tip makülopatili hastaların %25'inden daha azinin ilk göröldüklerinde tedavi edilebilir durumda oldugu ve ayrıca LFK ile tedavi edilen hastaların %50'sinin nüks göstererek kötü prognoz ile sonlandigi hatirlendiginda, KNVM gelistiginde hali hazırda uygulanabilecek tüm tedavilerden daha etkin ve güvenilir bir yol aranmalıdır (131,132).

Druzenin hipofloresan olması, lipidlerle özellikle de nötral yağlarla doldugunu ve su geçirgenliginin azaldigi anlamına gelmektedir (2). Böylece sivi birikimi artarak PED ve neovaskülarizasyon gelisimi siklasmaktadır (2). Diger yandan yapılan çalismalarda hiperfloresans gösterenlerde KNVM gelisimi daha sik olarak

bildirilmektedir (2).

Druzenin spontan kaybi bildirilmiş olmakla birlikte nadirdir ve 30 hastalık bir seride sadece 2 olguda bildirilmiştir (133). Yapılan prospektif bir çalışmada ise, druzenlerin ortalama 3.2 yıllık takibinde; 27 hastadan 5'inde total emilimi olduğu, 4'ünde ise kısmi emilim olduğu, 4'ünde değişmediği, 10' unda arttığı, 4'ünde ise KNVM geliştiği bildirilmiştir (134).

YMD için profilaktik laser tedavisi; makülda çok sayıda küçük lezyon oluşturulması sonucu, RPE ile Bruch membrani arasında yapışıklığın artırılarak dekolmanın önlenebileceği düşüncesi ile ilk kez "Gass" tarafından gündeme getirilmiştir (125,135). Yine KNVM için laser tedavisinden sonra tedavi edilmemiş alanlarda druzenin kaybolduğunu bildirmiştir (135). Bundan sonra pek çok araştırmacı tarafından laser ile profilaktik tedavi sonuçları, görme seviyesinin stabilizasyonu veya artması lehinde yayınlar bildirilmeye başlanmıştır (2).

Metod: Semptom veren yumuşak druzenlere, sadece maküla temporalinde yerleşenlerinin üzerine 100µm spot büyüklüğünde, 0.1sn ve 0.1-0.2mw gücünde argon-yeşil LFK uygulanması önerilen bir yöntemdir (131,136). Temporal yaridaki bazı yumuşak druzenlerin LFK ile tedavisi sonucu sadece LFK uygulananların yanısıra uygulanmayanların da, zaman içerisinde subfoveal ve nazal yerleşimli bir kısım druzenlerinin kayboldukları izlenmiştir (2).

Daha sonra Koroid Neovaskülarizasyonu Önleme Çalışma Grubu (CNVPT) 3 değişik laser tedavi protokolü uygulamaya başlamıştır (137). Laser 20 olarak bilinen bunlardan ilki; maküla temporaline, hilal şeklinde 3 sıra 12-6 saat kadranları arasında 0.1 sn ve 100µm çapında, druzenler arasına 20 laser atım yapılmasıdır (137). İlk 7 atım foveadan 750-1000µm uzaktan başlayarak dizilmekte, buna paralel ve 300µm uzaklıktaki 2. sırada 6 atım, bu sıranın 300µm uzagındaki 3. sıra da ise 7 atım uygulanmaktadır (137). İlk seanstan 6 ay sonra, eğer foveolanın 3000µm çapındaki alanında bulunan druzen sayısı %50 azalmadıysa, 20 atım benzer şekilde nazal yarıya uygulanmaktadır (137).

İkinci protokol, 1996 Nisan'ında başlanan ve ilk grupta 2. seans laser yapılması ihtiyacının yüksek oranlarda olması sonucu ortaya konan Laser 24 protokolüdür (2). İlk foveadan 750µm diğeri bundan 200µm uzakta dairesel iki siraya 12'ser atım yapılmaktadır (2).

Üçüncü laser protokolü Laser 06 adı altında; foveadan 1000µm uzakta, 2

saat kadranı aralıklarla dizilen 6 atımlık dairesel pattern şeklinde 0.1 sn, 100 µm çapında ancak panretinal LFK'daki gibi beyaz lezyon elde edilecek tarzda uygulanmıştır (2). 6 ay sonra eğer 10 veya daha fazla geniş druzen kaldıysa ek tedavi uygulanır (2).

Yapılan bazı histopatolojik çalışmalarda LFK yapılan gözlerde makrofaj aktivitesinin artmasına bağlı olarak druzenin kaybolduğu bildirilmiştir (126,138). Etki mekanizmasını bu aktivite artmasına bağlayarak, LFK sonucu Bruch membranından invazyonları artan makrofajların druzen absorpsiyonuna yol açtığı savunulmaktadır (138). LFK'dan sonra tedavi edilmemiş druzenlerinde kaybolması böyle bir aktivite ile açıklanabilir (136). LFK ile hem Bruch membrani geçirgenliğinin, hemde RPE'nin metabolik aktivitesinin değiştiği düşünülmektedir (134). Bu druzenler gerilediği gibi foveolanın merkezinden 1000µmlik bir radius içinde yeni druzen de oluşmamaktadır (2). Elastin kümeleriyle kesintiye uğramış Bruch membranının orta katı ile RPE'nin bazal membrani arasındaki Bruch membranının iç kollajenöz katında, bazal lamina depozitleri ve ince granüler debriler toplanırlar (1). İşte yukarıda bahsedilen protokoller çerçevesinde uygulanan LFK, laser trabeküloplastikine benzer şekilde, hem elastin hem de kollajeni kontrakte ederek komşu alanların açılması ile rezistansı azaltarak bu artıkların atılımını kolaylaştırır (2). Mekanizmasına bakılmaksızın LFK'nin, vitreus kavitesinden koroide olan difüzyonu arttırdığı, peroksidaz difüzyonu ile gösterilmiştir (139). LFK ile RPE hücrelerinin stimülasyonu ile anjiogenezin inhibisyonu veya Bruch membranındaki RPE dekolmanının engellenmesinin KNVM riskini azalttığı gösterilmiştir (2).

Yayınlanan çalışmalarda kontrol grubuna göre profilaktik laser yapılan gözlerde görme artışı, metamorfopsi gibi şikayetlerin ortadan kalktığı bildirilirken, KNVM gelişmesi açısından çok anlamlı farklılıklar ortaya konulmamış ve bazı araştırmalarda tedavili gözlerde daha az oranlarda da olsa KNVM geliştiği bildirilmiştir (131,133). "CNVPT" çalışmalarında, diğer çalışmalara göre daha yüksek oranlarda KNVM gelişiminin olması, laserin doğrudan druzenler üzerine uygulanmamış olması olabilir (140).

30 vakalılık bir seride bir gözü tedavili diğer gözü tedavisiz bırakılarak uzun süreli takibi yapılan çalışmada kontrol grubunda %3.3 KNVM gelişirken tedavili gözlerde KNVM gelişmemiştir (133). İkinci bir grup olarak bir gözde KNVM olan hastaların diğer gözlerine LFK uygulanmış ancak bu gruptaki 16 hastanın 3'ünde

(%18) tedaviden ortalama 12.2 ay sonra, birinde laser skari komsulugunda, digerlerinde ise tedavi edilmemis alanlarda KNVM gelismistir (133). %33.2 hastada görmede 1 sira veya daha fazla görme artisi saglanmistir(133). Ancak 3 yil takip sonunda görme artisi saglanan 10 hastanin 5'inde görme tekrar eski seviyeye düsmüştür (133).

Birinci grup dikkate alindiginda daha önceki çalismalarda %8 olarak bildirilen KNVM gelisiminin bu çalismada %3.3 olarak bulunduğu ve LFK yapilan gözlerde KNVM gelismemesiyle LFK ile KNVM gelisiminde profilaksinin saglandigi söylenebilir (2). Bir gözünde KNVM olanlarin diger gözünde KNVM gelisimi yilda %10-30 arasinda olup bu çalismada LFK yapilmasina ragmen %18 KNVM gelisimi olmustur (130,134).

Laser uygulaması ile ortaya çikması beklenen komplikasyonlar; KNV'nin tetiklenmesi, skar genismemesi, preretinal ve subretinal fibrozis, Bruch membran rüptürü sonucu koroidal veya retinal hemorajiler, fovea yanigi olabilirse de simdiye kadar, profilaktik tedavi sonucu bu gibi komplikasyonlar bildirilmemistir (2). Bu da düşük laser dozlarinin kullanilmasiyla açıklanabilir (2). "R.Brancato ve ark.lari" ilk muayenesinde plak tarzinda belirgin olmayan bir indocyanin lezyonu saptadıkları bir olguda 7 ay sonra ayni bölgeden KNVM gelistigini bu nedenle profilaktik tedaviye alinacak olgularda bu tip bir lezyonun izlenmesinin bir kontrendikasyon olabilecegini savunmuşlardır (141).

LFK yapilan bir hastada subfoveal granüler deposit materyali gelisimi ile görme kaybi gelistigi bildirilmistir (142). Yapilan bu çalismalar, yas tip YMD'nin profilaktik bir tedavisi için ümit verici gözükmetedir.

2.1.7.1.2. KNVM'de LFK Tedavisi

YMD'de hastaların çoğunluğu atrofik formula yavas bir gelisme gösterirken, olgularin %10'unda hizlica gelisen KNVM, maküler dejeneransansa bagli körlüklerin %90'undan sorumlu olmaktadır (1,2). Etkinligi kanitlanmis tek tedavi yöntemi olan LFK, sadece hastaların bir kisminde ve sinirli bir fayda saglamaktadır (1,2).

Randomize kontrollü çalismalar, laser tedavisinin görme kaybının

azaltılmasında etkili olduğunu göstermekle birlikte argon ve kripton laser tedavilerinden sonra nüks oranı %54-60 olarak bildirilmektedir (132,143,144). Etiyolojiye bağlı olarak, laserle tedavi edilen ektrafoveal lezyonlu gözlerin %28-70' i, parafoveal lezyonların ise %31-66'si tedavinin ilk 24 ayı içinde nüks gösterir (144).

FFA ile sınırları iyi belirlenen ve fovea altına uzanmayan KNVM'nin tedavisinde ciddi görme kaybının azaltılmasında etkili tek yöntem LFK olarak bilinmektedir (1,2). Sınırları iyi belirlenen KNVM'nin tedavisinde, tüm KNVM alanının LFK ile tedavisinin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, yerleşim yerinin ve klinik görünümünün özellikleri KNVM tedavisinde çeşitli kısıtlamalar getirmektedir (2). Yapılmış pek çok çalışmaya rağmen özellikle sınırları net olarak belirlenemeyen gizli olgular basta olmak üzere, endikasyonları ve uygulama şekilleri hala tartışmalı kalmakta, gizli veya sınırları iyi belirlenemeyen ve güncel tedavi kriterlerine girmeyen olgular yeni tanınanların %85'inden fazlasını oluşturmaktadır (2). Ayrıca tedaviye rağmen damarlanmanın sebat etmesi veya nüksetmesi görme keskinliğinde azalmaların devamına neden olmaktadır (2).

Tedavisiz bırakılan jukstafoveal membranların 3/4'ünün 21 aylık bir sürede kanuni körlüğe neden olduğu bildirilmiştir (145). Fovea merkezinin dışında başlayan membranlar ise hızla FAZ altına ilerlemektedirler (146). Semptomların başlamasından itibaren 1 ay içinde neovasküler membranın tedavi edilebilir bir dönemi geçirdikten sonra ani görme kaybına neden oldukları bilinmektedir (2). Bu sürenin oldukça kısa olduğu konusunda çoğu araştırmacı hemfikirdir (2).

Günümüzde LFK tedavisi, YMD'nin sadece neovasküler formunun içinde olan küçük bir grupta görme kaybının azaltılmasında etkili olabilmektedir (147). Bu nedenle YMD'nin önlenmesi mümkün olduğunda, böyle bir profilaktik tedavi en önemli tedavi şekli olacaktır (2).

Fotokoagülasyon tedavisi için preoperatif hazırlık:

Maküler Fotokoagülasyon Çalışma (MPS) Grubu, KNVM büyüklüğünü disk çapı olarak ifade etmekte ve " 1 DD= 1. 77mm² "ye karşılık gelmektedir (2). KNVM günde 1-25 mikron metre ortalama 10 mikron metre hızla büyür (2). Bu nedenle son 72 saat içinde çekilmiş olan yüksek kaliteli FFA projekte edilerek yapılacak işlem hasta ve ailesine anlatılmalıdır (2). Bu esnada işlemin potansiyel faydaları, riskleri, sınırlamaları,

alternatifleri ve komplikasyonları söylenmelidir (1,2). Görmenin asla olay başlamadan önceki duruma geri dönmeyeceği, okuma rahatlığının asla normal olmayacağı, sürekli bir parasantral skotomun kalacağı, nöks sansinin yüksek olduğu açıklanmalıdır (2).

Operatif teknik:

LFK ile amaç; termal enerji ile KNVM'nin oblitere edilmesidir (2). Süresi 0.2-0.5sn arasında, büyüklüğü 100-200 μ m'lik spotlarla membran halka içine alınıp 200-500 μ m'lik spotlarla kapatılır (148,149). Süre bu esnada 0.5-1sn arasında olmalıdır, küçük spotla kısa süre tutularak yapılan uygulamalar, Bruch membrani çatlaklarına, hemorajilere neden olabilir, bundan dolayı 0.5sn ve üzeri süreler tercih edilmelidir (148,149). Güç 100 mw ile başlanıp membran beyazlanıncaya kadar arttırılabilir (148,149). Arzu edilen, üniform bir beyazlıkla tüm KNVM alanının kapatılmasıdır (148,149).

Laser seçimi:

Laser teknolojisindeki gelişmeler değişik dalga boylarının oküler tedavilerde kullanımını beraberinde getirmektedir (2). Kripton'un 630-647nm kırmızı, 595-600nm turuncu, 577nm sarı, 514nm yeşil, 488nm mavi dalga boyları KNVM tedavisinde kullanılmış olmakla birlikte KNVM için ideal dalga boyu yoktur (2).

Değişik dalga boyları ile yapılan çalışmalarda hepsinin birbirine göre avantaj ve dezavantajları olduğu görülmekte ve ortam opositeleri, subretinal hemoraji, İezyon depigmentasyonu, gibi bazı durumlarda çeşitli araştırmacılar farklı laser dalga boyu seçimini önermektedir (150). Görme sonuçları açısından önemli bir istatistiksel fark saptanmamıştır (2).

İlk zamanlarda yaygın olarak kullanılan argon mavi-yeşil laser; ksantofil tarafından doğrudan absorbe edildiğinden iç retina katlarının termal hasarını fazlaca ortaya çıkarması, iç limitan membran burusukluğu riskinin olması gibi nedenlerle, artık önerilmemektedir (2). Argon mavi-yeşil laser etkin olmakla birlikte 488nm mavi dalgası ilk tercih değildir (2). Çünkü; kısa dalga boyundan ötürü oküler ortamlarda saçılırlar ve argon yeşiline göre retinada benzer bir yanık elde etmek için, 3 kez daha fazla güç gerektirir, ksantofil tarafından emilir ve iç sensoryal retinada hasar oluşturarak laser tedavisinin devamını zorlaştırır (2). Yaslanmış lenslerdeki sarı ksantokrom pigmentleri tarafından emilerek kataraktöjenöz olabilir (2).

Argon yesil laser 514nm, iç retinal katlar ve normal retinal damarlarda hasar yaratacak şekilde hemoglobin tarafından emilirler (2). Ksantofil tarafından minimal emilirler (2). Subretinal hemoraji olduğunda, emilimi ve termal hasarı fazlasıyla olduğundan özellikle zarar vericidir (2). Hipopigmente gözlerde, RPE atrofisi ile birlikte olan veya atrofik skarlardan gelişen subretinal neovaskülarizasyon (SRNV)'larda, rekurrent SRNV'de, kırmızı SRNV'de, idiyopatik jukstafoveal telenjiektaziden doğan SRNV'de faydalıdır (2).

Kripton kırmızı laser 647nm, RPE ve koroidal dokulardaki melanin tarafından absorbe edilir (151). Bu nedenle hipopigmente gözlerde tedavi zordur (151). Jukstafoveal SRNV, fovea kenarında ve SRNV üzeri veya kenarında hemoraji görüldüğünde, SRNV ile birlikte bulanık dekolman varlığında, preretinal membran varlığında, nükleer katarakta ve bulanık vitrede özellikle tercih edilmektedir (151).

Tunable dye laserin KNVM için teorik faydaları çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (152,153). 570nm'lik sarı, 590nm'lik turuncu ile %93, 630nm'lik kırmızı ile %91 SRNV'nin kapatıldığı bildirilmiştir (152,153). Turuncu dalga boyu teorik olarak hemoglobin ve melanin tarafından absorbe edildiğinden KNVM tarafından en fazla tutulacağı düşünülmüştür (152,153). Ancak **turuncu dye** laser ile geniş kapiller nonperfüze alan ortaya çıkarak görme kaybına neden olması bu laserin fazla kullanım alanı bulunmamasına neden olmuştur (152,153).

Bazı araştırmacılar, ardisik kırmızı-sarı dye laser uygulamasını önermişlerdir; 630nm'lik kırmızı dalga boyu ile KNVM çevrelenip hemoglobin tarafından direkt absorbe edilen 577nm'lik sarı dye laser ile tedavinin tamamlanması şeklinde bir uygulama yapmışlardır (153). Böylece iki farklı dalga boyunun avantajları birleştirilerek, KNVM'nin sebat etmemesi için MPS grubu tarafından önerilen, optimal yoğunluk ve yaygınlığındaki tedavi sağlanmış olur (153).

Kırmızı dalga boyu; sinir lifleri hasarını en az yaparak en iyi geçen dalga boyu olduğundan, subretinal hemoraji tarafından membranın örtüldüğü durumlarda kripton veya dye kırmızı laser kullanılması önerilmektedir (154).

Sklerotik nükleer lens, bulanık subretinal sıvı, peripapiller retinal kan damarları olduğunda kırmızı dye laser önerileri yapılmıştır (153).

Sarı dalga boyu doğrudan hemoglobin tarafından emilir ve ksantofil pigmenti tarafından en az absorbe edilir (153). Membran ve RPE'nin atrofik olduğu alanlarda;

retinal koroidal vasküler anastomoz sözkonusu oldugunda, sari dye tercih edilirken, KNVM üzerinde retinal damarlarin oldugu durumlarda sari dye önerilmemektedir (153).

Yapilan arastirmalar, subfoveal KNVM için argon yesil laserin, kripton kirmizi lasere göre bazi görme fonksiyon testlerinde (okuma hizi, kontrast duyarlik testleri) nispi bir üstünlüğünü ortaya koymustur (2). Her iki grupta da persistans ve rekürrens ayni olup 3 yillik takipte %50 civarindadir (2). LFK bölgesindeki retinal damarlarin fokal daralmaları argon ile tedavi edilenlerde, kriptonu göre daha fazla olmakla birlikte bunun klinik bir önemi gösterilememistir (2). Subfoveal Iezyonlarda yapılan randomize çalışma sonuçları argon yesil ile kripton kirmizi arasında belirgin bir üstünlük göstermemistir (2).

Laser ayari:

Pek çok arastici çok yogun olmayan spotlarla baslayip istenilen yogunluktaki son noktaya ulasilincaya kadar üst üste atislar uygulayarak Bruch membrani yirtigi veya hemorajiden kaçınmak isterler (2). Ancak bu teknigin bir dezavantaji tekrar tekrar atimlar yapılması esnasında yanlışlıkla foveanın sutlanması, diğeri ise hafifçe beyazlanmış retinadan tekrar edilen laser absorpsiyonun güçlesmesidir (2).

İkinci teknikte, laser gücü istenilen son noktanın biraz daha azı ile, yogun yanıklarla doğrudan tedavi geçilir (2). Bu teknigin dezavantaji ise retinanın farklı bölgelerinde farklı laser absorpsiyonu olması nedeniyle bazı bölgelerde Bruch membran yirtigi ve hemoraji ortaya çıkabilmesidir (2).

LFK esnasında dikkat edilecek durumlar ve teknik:

Kontakt Iense hafif bir bası uygulamak koroidal sirkülasyonu azaltması ve gözü stabilize etmesi nedeniyle uygundur (2). Hastaya diğeri gözü ile fiksasyon isigina bakması söylenirken yapılan bu bası ile göz tamamen stabilize edilebilir (2). Eger besleyici damar FFA ile tesbit edilmişse ilk bu damar argon yesil ile tedavi edilmeli, sonra foveal kenardan devam edilerek Iezyon kenarındaki sağlam kısma hafifçe tasmalıdır (2).

Tedavi sonunda kontakt Iense yapılan basının azaltılması ile membran renginin aktif perfüzyon gösterecek şekilde koyulaştığı izlenirse ek fotokoagülasyon uygulanmalıdır (2).

Tedaviye; erken veya orta (25.sn) faz anjiogramda tespit edilen KNVM sınırlarının küçük spotlarla çevrilmesiyle başlanır(2). Foveal sınırda spot büyüklüğü 50µ'a

düsürülebilirken, diger taraflarda 100µ'la bu sinirlendirilma yapildiktan sonra 200µ'luk spotlar ile KNVM tamamen ve üniform bir beyazlik alincaya kadar koagüle edilir (2).

Major retinal damarlar altındaki KNVM tedavi edilirken, Iaser yaniklari retinal damarların her iki yanına atılarak hemoraji ve termal vaskülit riski azaltılmalıdır (2).

Optik disk komsulugundaki KNVM tedavisinde optik sinire direkt atis yapilmasinin disk dokulari ve sinir liflerinin termal nekrozisine neden olacağı bilinmektedir (155). Bu nedenle optik diske 100-200µ'dan daha fazla yaklasilmamalıdır. Bazi arastiricilar papillomaküler demetin kismende olsa korunmasi taraftaridir (2).

Tedavi protokolu

- 96 saat içinde alınmis FFA,
- Retrobulber anestezi istege bagli, ancak önerilir,
- Sinirlara 200-500µm spot büyüklüğü, 0.2-0.5 sn süre ile, sinirlar içindeki bölgelere ise 200-500µm spot büyüklüğü ve 0.5-1.0 sn süre ile uygulama,
- Son nokta üniform olarak beyaz Iezyon, en azından standart minimal tedavi yogunlugundaki beyazlik kadar olmalı (2).

Neovasküler membran alanı komsulugunda daha süpheli hiperfloresan spotların veya RPE kabarıkliginin olması, buralarada neovaskülarizasyonun yayildigi seklinde yorumlanarak tedavisini gerektirir (156). Diger yandan seröz PED ile birlikte olan ve geç dönemde sızıntı gösteren alanlar ise neovaskülarizasyonun gerçek bir yayilimi degildir ve tedavi gerektirmez (2). Siklikla membrani çevreleyen bir pigment halkasi veya hipofloresan bir sinir vardır ki bu da membran sinirlarini belirlemede yardımcıdır (2).

Bazi arastirmalarda Iaser tedavisi esnasında normotansif olan hastaların fayda gördüğü, buna karsin hipertansif hastaların tedaviden yarar görmediği ortaya konulurken, bazı çalışmalar ise bu veriyi desteklememistir (2). Hastaya antikoagülan almaması, valsalva manevralarından kaçınması, olası hemorajiyi engellemek için söylenmelidir (2). Medikasyona ihtiyaç yoktur (2).

Ekstrafoveal (sinirlari FAZ merkezinden 200-2500µ uzaklıkta olan) KNVM tedavisi

Randomize klinik çalışmalarda, argon Iaser tedavisinin, YMD'ye sekonder ekstrafoveal KNV'lerde ciddi görme kaybını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir

(143,147). Ancak 5 yıllık takiplerde nüks oranı %54 olarak belirlenmiştir. Nükslerin %75'i ilk bir yıl içinde ve orjinal neovasküler lezyonun foveal kısmında ortaya çıkarak belirgin görme kaybı ile sonlanmaktadır (2). İkinci yıl içinde ise ek olarak %17'lik nüks izlenir (2).

1982 de MPS grubu 18 aylık takip sonucu tedavisiz bırakılan gözlerin %60'ünün 6 veya daha fazla sıra kaybına maruz kaldıklarını buna karşın tedavi edilen gözlerin yalnızca %25'inde böyle ciddi görme kaybı olduğunu bildirmiştir (147).

Daha sonraki raporlarda; 1 yıllık takipte tedavisiz bırakılan gözlerin %41'inin, tedavi gözlerin ise %24'ünün ciddi görme (6 veya daha fazla sıra) kaybına maruz kaldığı; 3 yılda bu oranların %63 ve %45, 5 yılda ise %64 ve %46 olduğu bulunmuştur (157). 5 yıl sonunda tedavisiz gözlerde ortalama 7.1 sıra kaybı olurken, tedavi gözlerde kayıp 5.2 sıradır (2).

Jukstafoveal (sınırları FAZ merkezinden 1-199µ uzaklıkta olan) KNVM tedavisi

Randomize klinik çalışmalarda, argon lazer tedavisinin, YMD'ye sekonder jukstafoveal KNV'lerde hiçbir gözde görme artışı sağlamadığı ama görme kaybını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (148,158).

Jukstafoveal lezyonlarda, fovea sınırı haricinde neovasküler lezyon dışına 100µ tasacak şekilde uygulanmalı; foveal kenarda hemoraji varsa, eğer neovasküler lezyonun kendisi 100µ veya foveal merkez de hiperfloresans ise bunlara doğru 100µ'lık alana tedavi genişletilmelidir (2).

1 yıllık takipte tedavisiz, grupta %45, tedavi grupta %31 ciddi görme kaybı olmaktadır (2). 5 yıllık takipte son görme açısından iki grup arasında son derece düşük bir farklılık varken, tedavi edilen gözlerde 0.4 ve üzerinde görmenin korunduğu olgular 2 misli fazladır (2). Görme seviyesi 0.05 veya daha altında kalanlar ise tedavi gözlerde %25 iken tedavisiz gözlerde %40 olmuştur (2).

Tedavi edilen gözlerde ilk görme seviyesi azalmadan korunan olgu %25 iken, tedavisiz kalan gözlerde bu oran %15 olarak bulunmuştur (158). Her iki grupta da devam eden görme kaybı 5 yıllık takip sonunda tedavi grupta %52, tedavisiz grupta %61, ciddi görme kaybına neden olmuştur (158). Farklılığın fazla olmamasındaki en büyük neden; 5 yıllık takiplerde %32 oranında KNVM'nin sebat etmesi, nüks oranının ise %42 olarak belirlenmesi yani tedavinin %78 oranında başarısız kalmasıdır (158). Nükslerin çoğu ilk iki

yil içinde ve orjinal neovasküler Iezyonun foveal kısmında ortaya çıkarak belirgin görme kaybı ile sonlanmaktadır (158). Bu nedenle nökslerin hemen saptanması için bu hastaların çok yakından takibi gereklidir (2). Nökslerdeki sıklığın nedeni, ektrafoveal Iezyonlarda benimsenmiş olan, Iezyonun 100µ çevresinde kapatılmasının, jukstafoveal Iezyonlarda foveal kenar haricindeki bölgelerin 100µ çevresinin kapatılması ve foveal kenarda Iezyon sınırlarının kapatılmasıyla tedavinin sınırlandırılması, ancak foveal kısımda kan varsa; kan içine 100µ tedavinin uzatılması şeklindeki protokol olabilir (148). Subretinal neovasküler membranın tam olmayan kapatılması, hiç tedavi uygulanmamasından daha kötü sonuç vermektedir fikri mevcut olmakla birlikte, subfoveal nöks ile gelen ektrafoveal ve jukstafoveal olgularda yapılan randomize çalışmanın 3 yıllık sonuçları ise bu gözlerin tekrar tedavi edilmesi Iehinedir (159,160).

Subfoveal (FAZ'ın geometrik merkezi altında) KNVM tedavisi

KNVM, FAZ'ın merkezine uzandığında, hem dogal gidiste, hem de fotokoagülasyonda sonuçlar kötüdür (2). Subfoveal KNVM'li gözler , dogal seyirlerine bırakıldığında, %70'i 2 yıl içinde 0.1 veya daha kötü bir görme keskinliği ile sonlanırlar (2). 1986 yılında baslatılan subfoveal KNVM tedavisi için MPS çalışmasında tedavisiz gözlerin 2 yıl sonra görme keskinliğinin ortalama 3mps olduğu ve başlangıca göre ortalama 6 Snellen sıra kaybı olduğu saptanmıştır (2). Sadece %5 göz 0.2 veya daha iyi görmeye sahip kalırken, %88'i 0.1 ve altında görme ile sonlanır (2). Eger retinadaki seröz kabarıklık yatisirsa görme artışı olabilmektedir (2). Geçici bir süre için maküler fonksiyonların korunabilmesi retinanın primer olarak tutulmaması ile açıklanmıştır (2). Görme, uzayan dekolman ve fibroz doku büyümesi sonucunda retinanın sekonder olarak etkilenmesi ile bozulmaktadır (2).

Tedavi edilen gözlerde kısa zamanda 3 Snellen sıra kaybı olur (150). Gözlerin sadece %1'inde 0.2 den daha iyi görme sağlanırken, %82'sinde 0.1 veya daha kötüdür (150). Bazı çalışmalarda tedavi ile %27-31 görme artışı, %32-37 degismeme; bildirilmiştir (2). MPS grubu, 3.5 disk alanından geniş subfoveal Iezyonların Iaserden istifade etmeyeceğini ve daha geniş Iezyonların tedavisi sonucu yararlı bir görme sağlayacak pek az perifoveal fotoreseptör kalacağını bildirmektedir (2). Son çalışma grubunda; iyi görme keskinliği ile tedaviye alınanlarda daha iyi sonuçların alınması görme keskinliği limitinin 0.5'e

yükseltilmesine neden olmuştur (161). Tedavinin faydası, İezyonun çapı büyüdükçe ve tedaviye alınma esnasındaki görme seviyesinin düşük olduğu nispette azalmaktadır (161).

Baslangıç İezyonun büyüklüğü 2 disk alanından büyük ve görmesi 0.1 ve altında olan, vakalardaki LFK tedavisi en kötü vakalar olarak belirlenmiştir (2). Tedavi edilen gözlerde ilk görme kaybindan sonra 3. ayda bir stabilizasyon olmaktadır, tedavi edilmeyenlerde görme kaybı en azından 24 ay devam etmektedir (2).

Laser sonrası görme keskinliğini etkileyen faktörlerin irdelendiği bir araştırmada KNVM çapından ziyade foveaya olan KNVM kenar uzaklığının daha önemli olduğu vurgulanmıştır (162). Laser öncesi fiksasyon noktasında iyi bir retinal duyarlılık (ör. 10dB ve üstü) olması önemli bir prognostik faktördür (162). KNVM nedeniyle fiksasyon noktasının dekolle veya hemoraji ile kaplı olmasına rağmen iyi bir retinal duyarlılık gösteren gözlerde İaser sonrası dekolman yatışması veya hemorajinin emilimi ile iyi bir görme sağlanabilmektedir (162).

Laser öncesi ve sonrası fundus fotoğraflarının dikkatli olarak karşılaştırılması ve tam kapanmanın olup olmadığının ortaya konulması son derece önemlidir (2). Son yıllarda bu işlemlerin yapılması için zaman alıcı olan manuel teknikler yerine kompüterize digital görüntü değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır (2).

Rekürren İaser tedavili gözlerin %13'ünde neovaskülarizasyonun sebat ettiği ve 2 yıl içinde %31'inin tekrar nöks gösterdiği bulunmuştur (2). Ayrıca 2 yıl içinde, %3 gözde yeni veya fiziksel olarak bağımsız neovaskülarizasyon ortaya çıkmaktadır (2). Ancak bu nökslerin zaten düsmüş olan görme keskinliklerine çok etkisi olmamaktadır (2). Sebat eden veya nöks olguların yarısının tekrar İaser tedavisi için uygun kriterlere sahip olduğu bildirilmiştir (2). Diğer gözde sebat veya nöks etmiş KNVM olması tedaviye alınacak gözün de sebat veya nöksü için bir risk faktörü iken, diğer gözde doğal skarlaşmanın olduğu gözlerde risk azalmaktadır (2). %25'inden fazla fibröz doku kapsayan gözlerde nöks gelişmesi daha düşüktür (2).

Peripapiller Subretinal Neovasküler Membranlar (PSNM) Tedavisi

Peripapiller veya fovea nazalindeki, idiyopatik ve oküler histoplazmozis nedeniyle genis KNVM'li hastalara İaser uygulamasında araştırma konusu yapılmış ve İaser yapılması İehine sonuçlar alınmıştır (2).

PSNM; geniş gizli komponent göstermeye meyillidir ve %93 olguda kenarları belirgin olmayan, geç düzensiz hiperfloresans verir (2). Yavaş büyüme gösteren ve 1 yıl kadar nisbeten iyi bir santral görmenin korunduğu bu lezyonlar; kripton kırmızı ve argon yeşil LFK tedavisinden sonra başarı ile kapatıldıkları bildirilmiştir de, %50 rekürrens göstermektedir (2). PSNM'ler KNVM şeklinde tek odaktan ve subretinal olarak başlayıp, skar kontraksiyonu esnasında oluşan Bruch membranı yırtıklarından tekrar yapılanma göstererek, yeni köklerle 360 derece peripapiller yayılım yaparlar (2). Bu tip geniş lezyonların komple kapatılması için gereken yüksek miktardaki lazer enerjisi; iskemik veya termal etkilerle geniş bir parasantral skotom ile sonuçlanabilmektedir (2). Bazı araştırmacılar; 180° papillayı çevreleyen, 3.5 disk alanından büyük lezyonlarda, aktif lezyonun foveayı tehdit eden temporal kısmına, parsiyel lazer ablasyonunu önermişlerdir (2).

Randomize çalışmada peripapiller lezyonlarda tedavinin yararlığı istatistiksel olarak belirgin değildir (2). 3 yıl sonunda tedavi edilen gözlerin %50'si tedavisiz bırakılanların ise %43'ü 0.5 veya daha iyi bir görme keskinliğine sahiptir (2). Fovea nazalinde geniş KNVM lezyonlarında ise anlamlı farklılık vardır (2). Tedavili gözlerin %44'ünde 0.5 ve üzerinde görme kalırken, tedavisiz gözlerde bu %29'dur (2). 6 veya daha fazla sıra kaybı fovea merkezine lezyon ilerlemesi sonucu olup, tedavili grupta %9 iken tedavisizde %29'dur (2).

Gizli Koroidal Neovasküler Membran (GKNM) Tedavisi

Gizli veya sınırları tam belirlenemeyen neovaskülarizasyonlar, eksudatif maküler dejenerasyon seyri sırasında en sık görülen koroid neovaskülarizasyon şeklidir (163). Aktif membranı olan olgular yaş tiplerin %53-63'ü olarak bildirilmektedir (2). Gizli KNVM'ler tüm yaş tip olguların %40-50'sinde izlenmektedir (163). "NM. Bressler" aktif membran tespit ettiklerinin %30'unun gizli, %11'inin ise gizli yanısıra asikar komponenti olduğunu bildirmiştir (163). Bunlarda KNVM, %70 subfoveal, %16-24 jukstafoveal, %6-14 ektrafoveal yerleşimlidir (2). Bu olgular MPS grubu kriterlerine uygunluk göstermediklerinden tedavi şanslarını kaybetmiş gözükmektedir (2). Asikar membranlı olgulara göre, gizli membranlı olguların doğal seyirleri görme kaybı açısından daha yavaş olmakta ve bu olgularda LFK ile gizli membranların başarılı bir şekilde kapatılabilmesi daha zor olmaktadır (163).

Semptomların başlamasıyla hemen Iaser uygulamasının gizli membranlarda faydalı olmadığı retrospektif çalışmalarda bildirilmiştir (2).

Tedavi edilen ektrafoveal ve jukstafoveal GKNM'li gözlerin sadece %34'ünde başarılı anatomik sonuç elde edilmiştir (2). Nüks %46'dır (2). Subfoveal GKNM'li gözlerin ise doğal seyirleri gibi tedavi sonuçlarında son derece kötüdür (2).

Pigment epitel dekolmanı (PED) Tedavisi

Değişik klinik görünümler göstermesi ve eslik eden SRNVM'nin ayırımının yapılmasında zorluklar nedeniyle PED tedavisi tartışmalı kalmaktadır (2). MPS grubu klinik veya angiografik PED varlığını LFK için dışlamıştır (2). Retrospektif çalışmalarda, KNVM'li seröz veya nonseröz PED'li gözlerin doğal seyirlerinin kötü olduğu bildirilmiştir (2). Özellikle geniş PED'li olanlar spontan yatismaya gitse bile bu duruma belirgin görme azalması eslik etmektedir (2). Bu hastaların 1 yıllık takiplerinde %65'inde görme keskinliği 0.1'in altına düşmekte ve %26'sında bu seviyenin 5/200'den daha düşük olduğu saptanmaktadır (2). Seröz PED'lerin 1.5-2 yıllık takiplerinde; %28-32'inde anjiografik olarak subretinal neovaskülarizasyon geliştirdiğinin gözlemlendiği ve 2 yıl içinde %30'unun fibrovasküler skar ile sonlandığı bildirilmiştir (2).

"JDM. Gass" ve daha sonra "LJ. Singerman" tarafından KNVM ile birlikte olan PED'lerin Iaser tedavisi ile yatismasının sağlanabileceği ve görmenin korunabileceği gösterilmiştir (164,165). Seröz PED'in foveal merkezi tuttuğu ancak KNVM yerlesiminin ektrafoveal olduğu tiplerde klasik KNVM'nin LFK tedavisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır (2). KNVM'nin FAZ'dan 200µm uzakta ve FFA ile foveayı tutan PED sınırları içinde kaldığı saptanan olgular LFK için uygun hastalar kabul edilmekle birlikte bu tip olgular YMD'li hastaların %1.6'si kadar küçük bir grubu oluşturmaktadır (2). Bu grupta başarılı tedavi oranı %43 olarak bildirilmiştir (2). Tedaviden ortalama 37 gün sonra PED yatismaktadır (2).

Aynı zamanda Seröz PED'li hastalarda LFK'nin yararlı olmadığını bildiren yayınlar da vardır (2). Bu nedenle hala tartışmaların sürdüğü bu konuda farklı yöntemleri önerilmiştir (2). KNVM'nin direkt LFK ile kapatılması %57 olguda yatisma sağlamaktadır (2). Ancak vaskülarize PED'lerde LFK'nin iyi bilinen bir riski RPE yırtığı geliştirebilmesidir (2). Bu durum, yırtık oluşmadan önceki özellikleri dikkatlice incelendiğinde ortaya konulabilir ve LFK için karara varılabilir (2). Yırtığın akut fazında

hastaların çoğu hızlı görme azalmasına maruz kalır ve görme 0.1 veya daha kötü olur (2). Bununla birlikte 2 öğüde geniş RPE yırtığı ile birlikte 0.5'lik görmenin kaldığı da bildirilmiştir (2).

Özellikle PED ile birlikte olan gizli KNVM'lerde membranın yerinin tam olarak tespit edilebilmesi ve Iaser tedavisinin etkin olarak uygulanabilmesi için ICG anjiyografi kullanılmaktadır (2). ICG için kullanılan iki ayrı sistem dijital fundus kamera (DFC) ve scanning Iaser oftalmoskopi (SLO) dur (2). DFC'de, tespit edilen fokal spotların tedavisi, SLO'da erken fazda ortaya konulan damar yapısına LFK uygulanır (2). İdeal olarak LFK uygulanabilmesi için belirgin damar yapısının gösterilmesinin gerekli olduğu savunulmaktadır (2).

Bir gözünde pigment epiteli yırtığı gelişen olguların diğer gözlerinde 1 yıl içinde %37, 3 yıl içinde ise %80 oranlarında görme kaybı ortaya çıkması bu hastaların diğer gözlerinin dikkatli takibini, PED geliştiğinde ise etkili bir tedavi yönteminin olmaması profilaktik tedavisini gündeme getirmiştir (2). Yapılan 12 hastalık bir çalışma grubunda, 0.2sn, 200µm çapında, retinada soluk bir beyazlık oluşturabilecek en düşük enerji seviyesinde, foveoladan 600-1000µm uzaklıkta 12 atım halka şeklinde profilaktik Iaser uygulanmıştır (2). 2 yıllık takip sonucu bu gözlerde daha önceki çalışmada saptanan %59'luk kayıp %25'e düşürülmüştür (2). Bu profilaktik Iaser tedavisinde dayandırıldığı etki yolu, druzenlere profilaktik Iaser tedavisindekinden farklı değildir (2). Yapılan tedavinin Bruch membranında depolanan artık maddelerin kısmen yıkımına, makrofaj aktivitesinin artmasıyla bunların emilimine ve hidrolik değişikliklerin ortaya çıkması ile açıklanmaktadır (2).

LFK Sonrası Takip

Hemen tedavi sonrası, 12-48 saat içinde, 1-3 hafta içinde ve 1. ve 5. ayda FFA çekilerek, 3 er aylık aralarla renkli fotoğraf ve amsler grid ile takip edilmelidir (2). Subretinal sıvı ve/veya hemorajilerin varlığı ve yayılımı oftalmoskopik olarak dikkatle irdelenmeli, herhangi bir artma veya yeni lezyon izlendiğinde lezyon aktif kabul edilmelidir. Anjiyografik olarak geç arteriovenöz fazda floresein kaçağı olması neovasküler aktivitenin indikatörü kabul edilmelidir (2).

1.hafta: Görme keskinliği bu dönemde önemli değildir (2). Subretinal sıvı azalmaya başlamış hatta kaybolmuş olmalıdır (2). Ancak lipid veya hemorajilerin emilimi uzun

sürebilir (2). Tedavi edilmiş alanın sınırlarının kontrolüne dikkat edilmelidir (2). Eğer sınırlarda kalınlaşma veya elevasyon varsa rezidü olabilir ve FFA tekrarlanmalıdır, renkli fotoğraf alınabilir (2).

2. hafta: SRNV skari, tedavi edilmiş alanın kenarında atrofi ve pigment değişiklikleri ile kendini göstermelidir (2). FFA tekrarlanmalıdır (2). Rezidü ve gizli SRNV ancak bu yolla ortaya konabilir ve hemen tedavi edilebilir (2). Görme keskinliği artabilir veya stabilize olabilir (2). Görme artmasa bile hasta metamorfopsi şikayetinin azaldığını belirtir (2). FFA ile, fotokoagülasyonun neden olduğu RPE hiperplazisi, erken sub-RPE neovaskülarizasyonun granüler görünümünden daha kesin olarak ayrılabilir (2). İlki bloke hiperfloresan kenar ikincisi sızıntı gösterir (2).

4-6. hafta: 6. haftada FFA tekrarlanır (2). Eğer 2. ve 6. haftalarda rekürrens yoksa anatomik başarı sağlanmıştır (2). Görme ise; eslik eden PED, RPE yırtığı, sensoryal retina dekolmanı, rezidü subretinal kan ve lipid, kistoid maküler ödem, kistik foveal dejenerasyon, perifoveal RPE atrofi ve kümeleşmiş druzene bağlı olarak farklılık gösterecektir (2).

10. hafta: Tedavi alanı tamamen yatışmış ve subretinal fibrozis kontrakte olmuştur (2). Başarılı tedavi, kollajen üretimiyle birlikte fibroblast proliferasyonu ve RPE hiperplazisi ile skarlaşmaz ve kapillerler sadece Bruch membranı üzerinde izlenir (2). Klinik olarak RPE atrofisinin bir halkası izlenebilir (2).

LFK Komplikasyonları

SRNV'nin LFK'sına bağlı doğrudan ilişkili komplikasyonlar %7 olmakla birlikte görme açısından sadece %3.6 olarak bildirilmiştir (2). İstenmeden yapılan foveal ablasyon, iç limitan membran kırışıklıkları, subretinal hemoraji, RPE yırtığı yeni KNVM odacı yaratması, progresif laser skari genişlemesi, bildirilen komplikasyonlar arasındadır (1,2).

Yüksek yoğunlukta LFK'nin SRNV'ye neden olduğunda bilinmektedir (2). Histopatolojik çalışmalarda %75 oranında LFK'ya bağlı neovaskülarizasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (2).

Etkinliğinin kanıtlanmasına karşın LFK'da 2 ana kısıtlamadan ilki; komsu nörosensoryal retinanın, proteinlerinin termal koagülasyonu ile derhal ortaya çıkan hasar ve zamanla laser skarının gelişmesidir (2). Gerçekten MPS grubu protokoluna göre yeterli laser tedavisinin son noktası, neovasküler membran üzerindeki retinanın üniform

beyazlaşmasıdır (2). Bu da çevredeki normal dokulara büyük hasar vermektedir (2). Özellikle membran fovea altında olduğunda, bu hasar nedeniyle santral görme, çoğu olguda belirgin olarak azalacaktır (2). Bu hasarı bertaraf etmek ve sadece damarları oblitere edebilmek amacıyla, sistemik olarak verilen isiya duyarlı lipozomlarla kaplanmış, alüminyum phthalocyanine tetrasulphonate sarı lazer ile damar isisi 41 dereceye çıkarılıp lazer uygulanmış ve hayvanlarda başarı sağlanmıştır (121).

Lazer skarlarının %70'inin genişlediği ve %3'ünde fovea altına ilerleyen genişlemenin santral görme kaybı ile sonlandığı bildirilmiştir (2). Patolojik miyopide tek seansta başarı ile tedavi edilmiş olgularda lazer skarının genişlemesi araştırıldığında %97 olguda lazer skarı genişlemesinin 3 ayda en fazla olmakla birlikte 12 aylık takipte devam ettiği ve ortalama artmanın %103 olduğu bildirilmiştir (2). Bu genişlemede; lazer dalga boyunun, aksiyel uzunluğun, KNVM çapı büyüklüğünün ve hasta yaşına bağlı olmadığı vurgulanmıştır (2). Yine miyopik gözlerde lazer skar çapının %200 oranında, buna karşı YMD'de skarın %16 kadar genişlediği vurgulanmıştır (2).

İkinci kısıtlama ise, fotokoagülasyonu takiben neovaskülarizasyonun devamının ve nüksünün sıklığıdır (2). Lazer enerjisini absorbe eden RPE'dir (1,2). Yine neovaskülarizasyon kompleksinin sürekli büyümesini de engelleyen RPE'dir (1,2). Bu nedenle RPE bozukluğu olan yaşlılarda LFK tedavisini takiben ortaya çıkan nüksler daha sık olurken, gençlerde daha iyi sonuçlar alınmaktadır (2). Nüksler sıklıkla skarın foveal kenarında ve ilk 2 ayda ortaya çıkar (160). Çok dikkatli lazer uygulamalarına rağmen, anjiyografik olarak tespit edilmiş olan membranın özellikle foveal kenarında, tam olarak kapatılamaması bunda en büyük etkidir (160). Bunun önüne geçilmesi için dijital sistemlerin bu işlemde kullanılması tavsiye edilmektedir (2). Tekrarlayan KNV'ler lazer sonrası ilk 3 ayda ortaya çıkan görme kaybının en önemli nedenidir (2). Bu neovaskülarizasyonların erken tespit edilip tedavi edilmesi, damarların fovea altına ilerlemesini durdurarak görme prognozunu iyileştirmektedir (2).

SRNM'nin tam olmayan kapatılması, hiç tedavi uygulanmamasından daha kötü sonuç vermektedir (160).

Persistan ve Rekürren KNVM

Tedaviden sonra 6 hafta içinde lazer lezyonu periferinde florese in kaçağı olması persistan, 6 haftadan sonra ise rekürren KNVM olarak kabul edilmekte ve jukstafoveal ve

ekstrafoveal lezyonlar için 2 yıl içinde yarısından fazlasının böyle bir gelişim gösterdiği bildirilmektedir (147,148). Genellikle bunlar fovea santrale ilerleyerek ciddi görme kaybına neden olmaktadır (2).

Etyolojiye bağlı olarak; Iaserle tedavi edilen ekstrafoveal lezyonlu gözlerin %28-70'i, parafoveal lezyonların ise %31-66'si tedavinin 24 ayı içinde nüks gösterir (2). Jukstafoveal lezyonlarda persistans %32, rekürrens %42 olarak tespit edilmiştir ki 5 yıl içinde FAZ'ı tutma oranı %78 olarak bildirilmiştir (158).

Yeni subfoveal KNVM lezyonlarında ise ilk tedaviden sonra 2 yıl içinde persistansın %13, rekürrens %31 olduğu, 3 yıl içinde ise %3 oranında yeni bir KNVM geliştiği; bunların yarısının yeniden tedaviye uygun olduğu bildirilmiştir (2). Bunlar için gözönünde bulundurulmuş kriterler, sınırların belirgin olması, tekrar tedavi uygulandığında FAZ santraline 1500µm içinde retinanın bir kısmında tedavi edilmemiş bir alan bırakılabilecek bir KNVM olması, eski ve yeni tedavi alanı toplam 6 MPS disk alanını geçmeyecek olmasıdır (2).

Diğer gözde KNVM veya diskiform skar olması persistans veya rekürrens sansini arttıracaktır (2).

KNVM içinde doğal skarlaşma izlenmesi rekürrens sansini azaltacaktır (2). KNVM %25'den daha fazla fibröz doku kapsiyorsa, kapsamayanlara göre nüks sansi iki misli daha fazla olmaktadır (2).

Rekürrens, termal vaskülit ve retinal revaskülarizasyondan ayırtedilmelidir (2). Retinal vaskülitte, Iaser tedavisinden ötürü hasarlanan retinal damarlar, proliferasyon varlığı olmaksızın anjio esasında göllenme gösterirler (2). Retinal revaskülarizasyon ise olguların %7'sinde 2-8. haftalarda retinal sirkülasyondan yeni damarların büyümesiyle oluşur, 10 hafta devam ederler ve sonra gerilerler (2).

Tekrarlayan KNV'ler Iaser sonrası ilk 3 ayda ortaya çıkan görme kaybının en önemli nedenidir (2). Rekürrens çoğu ilk 2 ay içinde ve %60'i 1 yıl içinde olmakta ve %30'u tedavi edilebilir hudutlardadır (2). Nüks olayının çok yüksek oranlarda olması, bu hastaların çok yakın takiplerini gerektirmektedir (2). Görme keskinliği, kontakt lens biomikroskopi, 1. ay, 3-4. ay, 6-8. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylarda FFA uygulanmalı ve herhangi bir tedavi edilebilir nüks izlendiğinde mümkün olduğunca erken tespit edilmelidir (2). Bu neovaskülarizasyonların erken tesbit edilmesi, damarların fovea altına ilerlemesini durdurarak görme prognozunu iyilestirmektedir (1,2).

ICG videoanjiografi ile Iaserin yeterli olup olmadigini, klinik ve FFA ile belirlenemeyen tekrarlayan KNV'leri göstermek mümkündür (2). "JA. Sorenson ve ark.lari" klinik ve FFA ile tekrarlayan gizli KNV'den süphelendikleri 66 olgunun %97'sinde ICG videoanjiografi ile KNV saptamislardir (166). 66 olgunun %44'ü Iaser için uygun bulunmus, Iaser uygulanan olgularin %62.5'inde basarili sonuçlar elde edilmistir (136).

Ilk Iezyondan 250µ uzakta veya 6. aydan sonra ortaya çıkan Iezyonlar nüks kabul edilmeyip yeni KNM kabul edilmektedir (2).

Nüks belirtileri: Primer klinik bulgular geçerlidir ve %80 yanik kenarında olur (132). Ancak pigment granülaritesi veya hiperplazisi ile karistirilmamalidir (2). Lezyon kenarında kalınlaşma veya pigmenter elevasyon, erken dantelali hiperfloresans veya geç belli-belirsiz, silik göllenme nüks belirtisi olarak kabul edilmektedir (2).

Yeniden tedavi kriterleri: Skarin kenarındaki RPE atrofisine karsilik olmayan, yeni veya persistan hiperfloresan alanı; daha önceden olmayan RPE kalınlaşması veya elevasyonu; anjiogramda hiperfloresans olmasa bile eksudatif degisikliklerle birlikte RPE kalınlaşmasının olması yeniden tedavi kriterleridir (2).

Tekrar tedavi edilen nükslerde de %26 oranında 2 yılda tekrar nüks görülmektedir (150). Tekrar tedavi edilen gözler, nüks olupta edilmeyen gözlerle karsilastirildiginda; 3 yıllık kontrolde tedavi edilenlerin 0.1 den daha iyi görmeye iki misli daha fazla sahip olduklari ve 20/400 veya daha kötü görme ise yarisından azında ortaya çıktigi, ayrıca okuma hizi, kontrast duyarlik esiginin tedavi edilmiş grupta edilmeyenlere göre daha iyi olduğu görülmüştür (159). Laserle tedavi edilmiş tekrarlayan subfoveal KNVM'li hastaların %14'ünde kalici neovaskülarizasyon, ayrıca 2 yıl içinde de %25'inde tekrar neovaskülarizasyon gelişimi bildirilmistir (2). 2 yıllık takipte ayrıca %5 oranında da yeni bagimsiz KNV gelişmiştir (2).

5 yıllık takiplerde tedavi edilmiş jukstafoveal lezyonların %25'i ilk görmelerini korurken, tedavi edilmeyen grupta bu oran %15'tir (158). Ortalama görme keskinligi dikkate alındiginda tedavi edilmiş grup ortalamasi 0.1 seviyesinde iken, tedavi edilmemiş grupta 20/250 seviyesinde bulunmus olup aradaki farklılık çok azdır, ancak tedavi edilmiş grupta 0.5 ve üzerinde görmeye sahip hastaların sayısı tedavi edilmemiş grubun 2 misli kadaridir (158). 20/400 veya altında görme tedavi edilmiş grupta %25 iken, edilmemiş

grupta %40'tir (158). Ciddi görme kaybı, tedavi edilmiş grubun %52'sinde, edilmemiş grubun %61'inde saptanmıştır (158).

Ayrıca LFK'nin ekstrafoveal ve jukstafoveal SRNM'lerde faydalı olabilmesine rağmen, subfoveal neovaskülarizasyonlarda görmeyi koruyamadığı, bununla birlikte tedavi yapılmayanlara göre uzun süreli takiplerde nisbeten daha iyi kaldığı bildirilmiştir (150,161). Subfoveal lezyonlarda hastaların çoğu MPS grubu tedavi kriterlerine girmemektedir (2). Bir araştırmada bu nedenle hastaların %87'sinin tedaviye alınmadığı bildirilmiştir (2).

Bu sonuçlara bakılarak LFK tedavisinin, YMD tedavisinde kullanılmasının çok etkin bir yaklaşım şekli olduğu söylenemez (2). Bu nedenle KNV tedavisinde arayışlar sürmektedir (2). LFK erken uygulanabildiğinde ve nüks görülmediğinde oldukça iyi görme sonuçları alınmakta en azından daha sonraki az görenlere yardımcı lenslere katkı sağlamaktadır (2). LFK sonrası yoğun maküler skotomlu hastalarda, skotoma yakın bir psödofovea noktasında 20 ay sonra fiksasyon için retina bölgesi belirlenir (2). Skotom çapı 20 dereceden küçük santral skotomlarda ise kabullenilebilir bir fiksasyon sağlanabilmektedir (2).

2.1.7.2. YMD'de Cerrahi Yaklaşımlar

1980'li yıllarda YMD'de tedavi yaklaşımı son derece sınırlı kalmakta ve "konvansiyonel" laser tedavisi hemen hemen tek seçenek olarak gösterilmekte idi (167). Son on yıl içerisindeki teknolojik ve farmakolojik buluşların ve hastalık hakkındaki bilgilerimizin artması ile cerrahiye de içeren yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır (167). YMD'de uygulanabilecek cerrahi seçeneklerin belli başlıları aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Submaküler cerrahi,
2. Retina pigment epitel transplantasyonu,
3. Maküla translokasyonu,
4. Subfoveal hemoraji drenajı,
5. Pnevmatik yer değiştirme (167).

2.1.7.2.1. Submaküler Cerrahi

Submaküler cerrahi maküla altında yerlesimli KNVM'nin cerrahi olarak çıkartilmasini ifade eder (167). 1990'li yillarin basindaki yayinlarin, bazi hastalarda iyi sonuç vermesi ile bu yillarda oldukça siklikla uygulanmistir (167). Ancak daha sonraki yillarda bu ameliyatin sanildigi kadar yüz güldürücü olmadigi gösterilmistir (167). Ameliyat teknik olarak nispeten kolay ve komplikasyonu düşük de olsa, ameliyat sonrasi görme artisinin son derece az saglanabilmesi hayal kirici olmustur (167). İlk yayinlari takiben, daha çok sayida hasta grubunu içeren yayinlar YMD'de submaküler cerrahi sonrasi görme artisini ortalama %10, stabillesmeyi ise %75 olarak vermektedirler (167). Ameliyat sonrasi hastalarin ancak %5 kadari 0.5'den daha iyi görebilmekte, %90' i ise 0.1'den kötü görmektedirler (167).

Hastalarin yaklasik %90'inin 0.1 veya daha kötü ameliyat sonrasi görme ile sonlandigi gözönüne alinarak submaküler cerrahi baslangi görmesi 0.1 civari veya daha alti olan hastalarda düşünölmelidir (167). Teknik, esasen subfoveal yerlesimli membranlar içindir (167). Juxtafoveal yerlesimli membranlarin submaküler cerrahi ile çıkarilmasini çalisan fazla tecrübe olmamakla beraber nadir vakalarda iyi sonuçlar elde edilebilir (167). Ancak, genellikle juxtafoveal membranin eksizyonu sirasinda çevresine yapisik "saglikli" subfoveal RPE dokusunun da ameliyatta membran ile beraber gelmesi sonucu genellikle görme artisi sansinin yine düşük olacagini hatirlatmakta yarar vardir (167). YMD'de çıkarilan KNVM'nin gerek klinik muayenede, gerekse floresan anjiografide görülenden daha büyük ve RPE ile son derece yapisik ve içiçe bir doku oldugu histopatolojik olarak da gösterilmistir (167). "Gass" bu tip membranlari Tip I membran olarak adlandirmistir (167).

Cerrahi teknik standart üç girisli pars plana vitrektomi gerektirir (167). Bunu takiben posterior hyaloid membraninin eger halihazirda dekole degilse alınmasi daha sonraki basamaklari kolaylastiracaktır (167). Daha sonra, submaküler bölgeye ince bir kanülle (genellikle 33 gauge) sivi verilerek lokal dekolman olusturulur (167). Enjeksiyon sirasinda açilmis son derece küçük retinotomi, membranin submaküler forseps ile çıkarilmasi için yeterli olacak ve ameliyat sonrasi sadece göziçi tamponadinin yardimi ile kapanacak ve laser gerektirmeyecektir (167). Membranin çıkarilmasi sirasinda hemostaz son derece önemlidir (167). Hemostaz genellikle infüzyon sivisinin göz seviyesinden yaklasik 130-

150cm kadar üzerine çıkarılması ile sağlanabilir (167). Bu esnada retinal damarların perfüzyonu izlenerek daha iyi fikir edinilebilir (167). Ameliyat sıvı-hava değişimi ile sonlandırılır ve hasta 1 gün kadar yüzükoyun pozisyonunda kalır (167).

Submaküler cerrahi her ne kadar pek çok vakada iyi sonuç vermese de elde edilen sonuçlar en azından seçilmiş vakalarda hastalığın doğal seyrinden daha iyi görme elde edilebileceğine işaret etmektedir (167). Bu nedenle “Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsü” (NEI) 1997’den bu yana tanımlanan hasta grubunda kontrollü bir çalışmayı amaçlayan “Submaküler Cerrahi Çalışması” (SST: Submacular Surgery Trial) başlatmıştır (167). Bu çalışmanın YMD kolu KNVM’yi 9 disk alanından küçük, görmesi 0.2 veya daha kötü olan hastaları kontrol veya ameliyat grubuna randomize etmekte ve sonuçlarını incelemektedir (167). Çalışmanın sonuçlarının birkaç yıl sonra çıkması beklenmektedir (167).

2.1.7.2.2. Retina Pigment Epitel Transplantasyonu

Submaküler cerrahi ile görmenin son derece düşük sonlanması fovea altındaki RPE’nin ve bunu takiben koryokapillaris dokusunun 1-2 hafta içerisinde atrofiye olması ile açıklanmaktadır (167). Bu sırayı takiben de fotoreseptörlerin irreversible hasarı gelmektedir (167).

Ameliyat sonrası foveal fotoreseptörlere sağlıklı RPE’i sağlamayı amaçlayan cerrahi yöntemlerden bir tanesi RPE transplantasyonudur (167). Yöntem submaküler cerrahi ile KNVM çıkartıldıktan sonra önceden donörden alınmış ve hazırlanmış RPE preparatının subretinal alana yerleştirilmesini amaçlar (167). Transplant dokusu sofistike teknikler gerektirmekte, serbest hücreler veya tabakalar halinde kadavra gözlerden veya fetal hücrelerden hazırlanabilmektedir (167).

Düşünüs olarak ümit verici görünmüş ise de RPE transplantasyonu gerek donör preparatın hazırlanma güçlüğü, gerekse klinik vakalarda izlenen immün reaksiyonun transplantı başarısız sonlandırması nedeniyle simdilik deneysel kalmakta, klinik olarak uygulanmamaktadır (167).

2.1.7.2.3. Maküla Translokasyonu

Yine foveal reseptörlere “saglikli” RPE saglayabilecek diger bir yöntem de maküla translokasyonudur (167). Maküla translokasyonunda foveal reseptörlere RPE getirilmesi yerine foveal reseptörlerin “saglikli” RPE üzerine kaydirilmesi amaçlanır (167). Maküla translokasyonu için esasen üç degisik yöntem tarif edilmistir:

1. Ekvatoryal bölgede 180 derece retinotomi ile maküla translokasyonu,
2. Ora serratada 360 derece retinotomi ile maküla translokasyonu,
3. Skleral indentasyon ile maküla translokasyonu (167).

Ilk yöntem komplikasyonlarının yüksek olması nedeniyle artık uygulanmamaktadır (167). Bu nedenle sadece son iki yöntemden bahsedilecektir (167).

Ora serratada 360 derece retinotomi ile maküla translokasyonunu hastalarda ilk kez Machemer uygulamış ise de, Eckardt en çok sayıda hasta içeren seriyi yayınlamıştır (167). Teknik oldukça komplikedir (167). Ancak ilk günlerdekine kıyasla, pek çok cerrahi enstrümanın sahneye çıkmasıyla ilk günlere göre kolaylaşmıştır (167). Bu teknik de standart üç girişli pars plana vitrektomi ile başlar (167). Fakik vakalarda ora serrataya ulaşmak için kristalin lensin alınması gerekmektedir (167). Ardından retinanın total dekolmanının sağlanması gerekmektedir (167). Bu basamakta genellikle 39 gauge'den aşağı olmayan son derece ince kanül kullanılması ve subretinal sıvı enjeksiyonunun bu kanülle tek bir retinotomiden yapılması büyük avantaj sağlayacaktır (167). Total dekolman sonrası retina ora serratadan 360 derece boyunca kesilerek ayrılır (167). Daha sonra genellikle KNVM alınır (167). Retinanın istenilen miktarda rotasyonu yapıldıktan sonra sıvı perflorokarbon ile retina yatıştırılır ve ora serrata yakınından periferik retina laserlenir (167). Sıvı-hava değişimi yapıldıktan sonra göz içine silikon oil verilerek ameliyat bitirilir (167). Rotasyonun çok olacağı planlanan diğer gözü iyi gören hastalarda kaslara müdahale ile global counter-rotasyon yaptırılması da düşünülebilir (167). Böylece ameliyat sonrası diplopi riski azaltılmış olur (167).

Diğer yöntem ise “DeJuan” tarafından popüler hale getirilmiş skleral indentasyon ile maküla translokasyonudur (167). İlk olarak retina dekolmanı cerrahisindekilere benzer

şekilde skleral sütürler konur (167). Retinanin asagi rotasyonu düşünülüyorsa sütürler üst temporal kadrana, üst rektusun hemen nazaline ve dis rektusun hemen altına konurken, yukari rotasyon düşünülüyorsa da alt temporal kadrana, alt rektusun hemen nazaline ve dis rektusun hemen üstüne konur (167). Sütürler nde kas insersiyonu hizasına ve arkada bunun 4-8 mm (ogunlukla 6 mm) gerisine yerlestirilir (167). Daha sonra pars plana vitrektomi sonrası özellikle temporal retinanin dekolmanı gerekir (167). Nazal retinanin teknik için gerekmesi de bazen kaçınılmaz olarak temporal retina dekole edilirken total dekolman gelisebilmektedir (167). Total dekolman sonrası göz hipoton tutularak yerlestirilmis skleral sütürler sikica baglanır (167). Böylece skleral indentasyon saglanır (167). Ameliyat sonrası hasta yavas ve istenilen kontrollü pozisyonda manple edilerek dekole edilen retinanin havanın yardımıyla istenilen yöne rotasyonu saglanır (167). Bu her ne kadar göz i yüzeyinde bir kismalma saglamasa da vakaların yarısından fazlasında foveanın 500 mikrondan fazla yer değistirmesini saglayabilecek retina rotasyonu olusturulmaktadır (167).

Yukarıda bahsedilen maküla translokasyonu yöntemlerinin disında radial sütürler konularak veya skleral klips ya da sütür ile skleral disa kese (outpouching) olusturularak skleral kismalma ile maküla translokasyonu, dekole etme-gerdirme-yatistirma veya maküler tampon ile maküler translokasyonu da tarif edilmistir (167).

2.1.7.2.4. Subfoveal Hemoraji Drenajı

YMD'ye bagli KNVM'nin bilinen bir komplikasyonu da fovea altına olan masif hemorajidir (167). Subretinal dokuların gözlemlenmesini engellemeyen hemorajiler müdahale gerektirmeyip genellikle kendiliginden absorbe olsa da, subretinal dokuların gözlemlenmesini engelleyen kalın hemorajilere cerrahi yöntemlerle müdahale önerilir (167). Hemoraji uzun süre subfoveal bölgede kaldığında fotoreseptörlerde kalıcı hasar meydana gelmektedir (167). Kalıcı hasarın ne kadar sürede geliştigi her ne kadar kesin olarak açıklığa kavusmuş değilse de sürenin uzunlugunun ve hemoraji miktarının kalın olmasının prognoza olumsuz etkisi olduğu klinik gözlemler ve yapılan araştırmalarla bilinmektedir (167). Yapılacak müdahale ne kadar erken olursa o kadar iyi sonuç verebilmekte olup ilk 2-3 hafta

içerisinde yakalandığı takdirde klinik müdahale önerilmektedir (167).

Önceleri bu tür hemorajilerin submaküler cerrahiye benzer bir yöntemle alınması tariflenmiştir (167). Bu tür ameliyatlarda kullanılacak doku plasminojen aktivatörü (TPA: Tissue plasminogen activator) plasminojeni plasmine çevirecek ve daha sonra da oluşmuş pıhtıyı parçalayacaktır (167). TPA retinotomi sonrası retina altına enjekte edilir ve 30-45 dakika beklendikten sonra aspire edilir (167). Ancak böyle ameliyatlarda pıhtının lizeksiyonu sınırlı olduğundan çoğunlukla pıhtının bir kısmının da mekanik yöntemlerle alınması gerekmektedir (167). Ameliyat sonrası görmenin masif hemoraji öncesi hastanın görme seviyesinin üzerine çıkması beklenmemelidir (167). Pıhtı mekanik olarak çıkarıldığında beraberinde subfoveal KNVM ve RPE dokusu da beraberinde gelebileceğinden ve böyle olduğu takdirde ameliyat sonrası görmenin 0.1'in üzerine çıkması son derece nadir olduğundan ameliyat öncesi görmesi 0.1'den iyi olan olgularda pıhtının mekanik olarak çıkarılmasından sakınmak önerilir (167).

2.1.7.2.5. Pnevmatik Yer Değistirme

Masif subretinal hemorajide son yıllarda tanımlanmış metodlardan bir tanesi de pnevmatik yer değistirmedir (167). Bu teknik önceleri vitreus içerisine TPA enjeksiyonunu takiben vitreus içerisine 0.5cc kadar gaz enjeksiyonu ile hastanın 1-5 gün kadar yüzükoyun durmasını önermiştir (167). Böylece TPA etkisi ile lizeksiyeye olmuş hemorajinin gazın basisi ile foveadan uzaya gitmesi beklenmektedir (167). Daha sonraki yayınlarda ve "L. Akduman ve ark.larının" tecrübelerinde de TPA kullanmadan da benzer etki gözlemlendiği bildirilmiştir (167).

2.1.7.3. YMD'de Diğer Tedavi Yöntemleri

2.1.7.3.1. Medikal Tedavi

1988 yılında oral çinko kullanımının olası koruyuculuğunun ileri sürülmesi ile çinko ve diğer antioksidanlar ile kombinasyonlarını üreten yeni bir endüstri alanı doğmuştur (2). Bu ürünlerin kullanımındaki patlama, yan etkilerinin görülmesinde beraberinde getirmiştir (2). Bu nedenle hangi antioksidanların koruyucu etkisi olduğunun belirlenmesi için, "Eye Disease Case-Control Study Group" (EDCCSG) tarafından bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir (2).

Antioksidan ve eser elementlerin rolü

Kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte bu konudaki çalışmalar sürdürülmektedir (168-170). Yaşlı bireylerde antioksidan özellikteki besinlerden yoksun beslenme veya bu maddelerin absorpsiyonlarındaki azalma sonucu dokuların oksidatif strese maruz kalması ile etyopatogeneizde vitamin ve mineral eksikliğinin rolü olabileceğinin ileri sürülmesinden sonra antioksidanların nutrisyonel yolla verilmesinin YMD önlenmesinde ve progresyonunun yavaşlatılmasında etkili olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır (168-170).

Serum karotenoidleri seviyelerinin yüksek olması ve kadınlarda postmenopozal ekzojen östrojenlerin kullanımının yaş tip YMD riskinin azaltılmasında rolü vardır (168). Çeşitli çalışmalarda, diyetlerinde zengin A ve C vitamini olan, serum antioksidan, karotenoid (lutein-zeaxanthin, beta-karoten, alfa-karoten, cryptoxanthin, lycopene) ve selenyum seviyeleri yüksek olan bireylerde özellikle yaş tip YMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır (2). Ancak bulgular nutrisyonel destek önerebilmek için henüz yeterli değildir (2). Bu konuda prospektif randomize çalışmalar başlatılmıştır (2). Bu ve benzeri klinik çalışmaların sonuçları alınmadan antioksidanların yararlı ve risksiz olduklarını söylemek ve hastalara önermek doğru değildir (2). Antioksidanların hangi süre ve dozda kullanılması gerektiği bilinmemekte ve yan etkilerinden sadece bir kısmı bilinmektedir (2). Bu özellikler kesinleştirilinceye kadar, epidemiyolojik çalışmalarda YMD ile pozitif ilişkisi gösterilmiş olan sigara kullanımı, hipertansiyon, serum kolesterol seviyelerinin yüksekliği, kardiyovasküler hastalıklar gibi faktörlerin önlenmesine, yönelik yağ ve şekerden fakir, meyve ve sebzeden zengin diyetle beslenme önerilebilir (2).

Çinko tedavisi

Antioksidanlar arasında en çok üzerinde durulan çinko olmuştur (2). PE içindeki, enzimatik yolların arttırılmasına yardımcı olarak fagositoze fotoresptör artıklarını azalttığı düşünülerek, diyetsel tedavi olarak çinko kullanımının etkinliği kesin olarak gösterilmemiş olmakla birlikte zararsız bir tedavi olarak uzun yıllardır önerilmektedir (2).

Çinko, oküler dokularda özellikle retina, PE ve koroidde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (2). Retinol dehidrogenaz ve katalaz basta olmak üzere pek çok metalloenzimlerin kofaktörü olarak rol oynayan çinko, retina metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır (2). Bu nedenle yaşlılarda yetersiz alımı sonucu maküler dejenerasyondaki rolü randomize çalışmalar ile araştırılmıştır (2). Çinko tedavisi alan grupta plasebo grubuna göre daha az görme keskinliği azalması olduğu gösterilmekle birlikte, bazı tedavi alan hastalarda da ağır görme kayıpları ortaya çıkmıştır (2).

Çinko, özellikle bakir olmak üzere diğer eser elementlerle GIS'te interaksiyona girdiğinden emilimini azaltır ve bakir eksikliği anemisine neden olabilir (2).

Farmakolojik Tedavi

YMD'nin özellikle LFK tedavisi kriterlerine uygunluk göstermeyen KNVM'lerin farmakolojik tedavisi bir alternatif olarak gündeme gelmiş ve potansiyel antianjiogenetik ajanlar (interferon alfa-2a, thalidomide, fumagillin, kortikosteroid-heparin kombinasyonları, retinoidler, amiloride) bu amaçla denenmiştir (2). Platelet faktör IV, AGM 1470, trombosporin, transforming growth factor beta, vasküler endothelial growth faktörü (VEGF) nötralize eden antikorlar araştırma konularıdır (2).

Interferon Alfa-2a (IF- a - 2a)

İlk olarak 1991 yılında "WE. Fung'un" YMD'de sistemik olarak verilen IF- α -2a tedavisi ile başarılı sonuç aldığını bildirmesi üzerine, KNV'lerin tedavisinde IF- α -2a kullanımı ile ilgili çeşitli yayınlar yapılmıştır (2). Çeşitli çalışmalarla antiviral, antiproliferatif ve antianjiogenik etkisi gösterilmiş olan IF- α -2a; %96 oranında saflaştırılmış, spesifik aktivitesi 2×10^8 Ü/mg ve molekül ağırlığı 20.000 dalton olan 165 amino asitten oluşmuş bir proteindir (2). "WE. Fung'un" cilt altı yoluyla 3 milyon Ü/m², haftada 3 kez, 8 hafta süresince uyguladığı IF- α -2a ile YMD'li 7 olgunun 6'sında, görmede iyileşme ve skotomda azalma tesbit ettiğini bildirmesi, YMD'de IF kullanımına dikkatleri çekmiştir (171). "WE. Fung", 1 disk çapından küçük subretinal neovaskülerizasyonu olan,

başlangıç görmeleri 0.2 ve 0.5 arasında bulunan hastalarında, tedavi sonrası görmenin 0.3 ve 0.8 düzeylerine çıktığını ve hastalarda skotom miktarında azalmanın meydana geldiğini bildirmiştir (171). Bir disk çapından büyük olan bir hastada ise Iezyonda büyüme ve görmede azalma saptamıştır (171).

“Poliner ve ark.ları” görme keskinlikleri 0.1 ve daha fazla olan, subfoveal KNM’li 20 gözü kontrol ve tedavi grubu olarak ikiye ayırarak yaptıkları araştırmada; Fung’un önerdiği tedaviyi uyguladıkları hastaların %67’sinde sistemik yan etki bildirmişlerdir (172). En az 6 ay takip edilen hastalarda, iki grup arasında görme keskinliği, ortalama maküler sensitivite, membran boyutlarında artma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir (172). Yapılan başka bir çalışmada, 24 gözden 5’inin yani %21’inin anatomik olarak iyileştiğini, bunlardan da sadece 3 tanesinde görme artışı sağlandığını, 2’sinde ise rekürrens olduğu bildirilmiştir (2). %80 olguda sistemik ilacın yan etkisi olarak performans kaybı ortaya çıkmış, olguların çoğunda görme kötüleşmiştir (2).

“Sarks ve ark.ları” IF- α -2a ve 2b ile yaptıkları çalışmada, 4 haftalık tedavi sonunda %17 membran küçülmesi, %39 deşismeme, %44 boyutlarda artma; %17 gözde görme artışı, %66 gözde deşismeme ve %17 de azalma bildirmişlerdir (2). On aylık takip sonunda ise %51 olguda görme kötüleşmesi olduğunu ve yan etkilerinin sıklığından bahsetmişlerdir (2).

KNV’lerin tedavisinde IF- α -2a ‘nin etkinliğini araştırarak, az sayıda hasta gruplarını kapsayan pek çok klinik çalışmada tedavinin uzun süreli etkinliği gösterilememiş olup, uzun süreli ve pahalı bu yöntemin, sistemik ve oküler yan etkilerine ait yayınlar artmıştır.

Sonuç olarak YMD’li olgulardaki KNV’lerin tedavisinde IF- α -2a ‘nin uzun süreli etkinliği gösterilememiş ve yapılan son bir araştırmada tamamen etkisiz olduğu kabul edilmiştir (2).

Betacyclodextrin

Heparin analogu olup, steroidlerle birlikte bariz neovaskülarizasyon inhibisyonu sağladığı bilinmekle birlikte toksiktir (2).

Thalidomide

Thalidomide basic fibroblast growth faktörü etkileyerek anjiogenezisi inhibe eden bir potent teratojendir (2).

Amiloride

Kornea neovaskularizasyonlarında antianjiogenetik ajan olarak etkili oldugu gösterilmis ve gözdeki diger etkileri incelemeye alınmistir (2).

Son yillarda kalsiyum kanal blokörleri, glukokortikoidler ve büyüme faktörü basta olmak üzere bir grup ilacin fotoreseptör hücrelerinin iyilemesinde yardımcı oldugu öne sürülmekte ve kalsiyum kanal blokörü olan Flunarizine'in fotoreseptör hücre kaybini azalttigi bildirilmektedir (2).

2.1.7.3.2. Radyasyon Tedavisi

Gözde yeni damarların radyasyonla tedavisi ilk kez 1948'de Eales hastalığında kullanilmistir (2). 12.5-20 Gy dozların kullanimi ile, seröz retina dekolmanin eslik ettigi koroid hemanjiomlarında olumlu etkisi bildirilmistir (2). Düşük doz radyoterapinin fibroblast proliferasyonunu engelledigi ve böylece skar olusumunu inhibe ettigi bilinmektedir (2).

Etki yöntemi tartismali kalmakla birlikte, düşük doz radyoterapinin neovaskularizasyonu inhibe ettigi gösterilmis ve etkisinin, doğrudan neovasküler endotelial hücreleri ve sitokin üreten makrofajları tahrip ederek ve/veya indirekt olarak endotelial growth regulating sitokinleri üreten hücreler içindeki genlerin regülasyonu yoluyla olabilecegi ileri sürülmüştür (2). Iyonizan radyasyon, neovaskularizasyon için gerekli endotel hücrelerinin proliferasyonunu önleyebilir ve aberran damarların tıkanmasını indükleyebilir, ancak yeni damar olusumuna zemin hazırlayan uyaranları ve patolojiyi ortadan kaldırmadigi, nükslerin devam ettigi düşünöldüğünde bu tedavi şekilleri tartismali kalmaya devam edecektir (2).

Disaridan radyoterapi (teleterapi) ve episkleral radyoaktif plak tedavisi (brakiterapi) şeklinde iki farklı yöntem ve çeşitli radyoaktif maddelerin kullanimi uygulama alanı bulmustur (2). Bunların çoğu 12 aydan daha kısa süreli veya kontrol grubu olmayan çalışmalardır (2).

Teleterapide, isinların yönlendirildikleri esnada geçtikleri dokular sirasi ile orbita kemik ve yumusak dokular, hedef doku (KNM) , sinüsler, karsi orbita dokuları ve frontal lobtur (2). Bu esnada verilen dozun, %81'i karsi arka kutup ve %58'i karsi taraf Iensi tarafından alınmaktadır (2).

Matür retina, küçük tedavi fraksiyonlarında uygulandığında, düşük doz iyonize radyasyona (10-15Gy) nisbeten dirençliyen, aynı düzeydeki enerjinin etkisi proliferasyon gösteren vasküler hücreler üzerine daha bariz olmaktadır (2). Bu enerjinin, retina, PE, lens ve optik sinir gibi diğer oküler yapılar üzerine uzun süredeki fonksiyonel etkileri gösterilebilmiş değildir(2). Böyle bir tedavide gözün en hassas kısmı lensdir ve 5.5 Gy ile %50 sansla katarakt gelişir (2). 4-10 Gy ile kataraktin latent dönemi 6.5 yıldır (2). Radyasyona bağlı sekonder malignite riski %0.25 olup tedavi 65 yaş ve üzeri hasta grubuna yapıldığı için ve sekonder malignensi için gerekli latent periyodun 15- 20 yıl olduğu gözönüne alındığında bu risk göz ardı edilmelidir (2). Önerilen doz tek veya tercihen bölünmüş dozlarda total 12 Gy veya üzeri olup lensi koruma tekniklerinin kullanılması katarakt gelişim riskini azaltacaktır (2).

Brakiterapide isinlar doğrudan skleradan geçerek KNM'ye ulaşmakta ve karşı taraf lens dozunun yalnızca %1'ini almaktadır (2). Teleterapiye olan bu üstünlüğüne karşı pahalı, ağrılı bir yöntem olması, makula altına plajin yerleştirilmesindeki güçlükler ve 2 kez cerrahi gerektirmesi dezavantajlarıdır (2).

Laser tedavisine ek olarak radyoterapi uygulanmasının nüksleri azaltabileceği düşünülmekte ve araştırmaları sürdürülmektedir (2).

Radyoterapi uygulamaları invaziv yöntemler olup, prospektif, randomize klinik çalışmaları başlatılmış fakat sonuçları alınmamış yöntemler olarak kalmaktadır (2). Günümüze kadar yapılmış çalışmalardan alınan sonuçlar, radyasyon tedavisinin KNV'yi tam olarak kapatmadığını göstermiş, bu nedenle palyatif bir tedavi olarak kalacağı düşünülmektedir.

2.1.7.3.3. Fotodinamik Tedavi

Fotosensitize boyaların intravenöz olarak verildiğinde neovaskülarizasyonlar, tümörler içinde biriktikleri bilinmektedir (2). Bu boyaları spesifik dalga boyunun düşük intansitesindeki ışıkla aktive ederek vasküler endotelyuma sitotoksik etki sağlanabilmektedir (2). "Miller ve ark.ları" benzeoporphyrin derivativesi (Verteporfin) kullanarak deneysel olarak KNV içindeki damarların kapandığını, KNV ve komşu koryokapillerlerin endotelinin hasarlandığını göstermişlerdir(173). Ayrıca RPE ve

fotoreseptör hasarında ortaya çıkmıştır (173). Tedaviden sonraki ilk ay içinde anjiyografik olarak sızıntının azaltıldığı gösterilmiş, ancak tedavinin 3 ay aralarla tekrarı gerekeceği anlaşılmış, 540 hastada sürdürülen randomize çalışma devam ettirilmekte olup uzun takiplerde alınacak sonucun ne olacağı ortaya konulmamıştır (173).

Fotodinamik diğer ajanlardaki çalışmalar farklı aşamalarda devam etmektedir (2).

Bu sonuçlara bakılarak tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen YMD'li hastalarda tamamen başarılı bir yöntem hala ortaya konulamamış ve hala istenilen görme sonuçlarına ulaşılamamıştır. LFK tedavisinin, yarar sağladığı az sayıda hasta dışında, sadece daha sonraki az görenlere yardım çalışmalarına olacak katkısı amacı dışında YMD tedavisinde, LFK'nin kullanılmasının etkin bir yaklaşım şekli olmadığı ortadadır. Yas tip YMD'nin de IF- α -2a ile medikal tedavisinin etkili bir yöntem olmadığı gösterilmiştir. Antioksidan ve eser elementlerin rolü kesin, olarak ortaya konulamamakla birlikte özellikle karotenoidlerin koruyucu rol oynadığı, ilaç yerine doğal gıdaların dengeli ve yeterli alınmasının profilaktik değerinin daha fazla olacağı düşünülmektedir. Radyasyon tedavisinin yardımı olmamıştır. Başlangıçlarında büyük ümitler bağlanılan mucizevi cerrahiler uzun süre takiplerde görme stabilizasyonu sağlayamamaktadır.

Sonuç olarak şu an ki tedavi yöntemlerimizin hastaların çok az kısmında fayda sağladığı göz önüne alınarak, oldukça sık karşılaşılan ve körlüğe götüren bu hastalığa karşı koruyucu yöntemlerin ve alternatif tedavi yöntemlerinin siddetle araştırılması gerekmektedir. Benzoporfirin gibi maddeler yardımıyla laser ışınlarının doğrudan koroidea tabakasında, neovaskülarizasyon tarafından tutularak retinaya olan hasarın azaltılmasına çalışılmaktadır. Cerrahi eksizyon esnasında RPE'nin neovasküler kompleksten disseksiyonu, rejenerasyonu veya implantasyonuna yönelik girişimler, gelişen vitreoretinal teknolojiyle yakın gelecekte rutin olarak uygulanabilecektir. Nihayet genetik faktörler üzerine olan yoğun çalışmalarla hastalığın seyri etkilenebilecektir.

3. MATERYAL VE METOD

Ekim 2001 ile Ekim 2002 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları poliklinigine müracaat eden olgular arasından YMD'den süphelenilenlerin retina biriminde pupillalari dilate edilerek yapılan indirekt fundus oftalmoskopi ve Goldmann'in üç aynali kontakt lensli muayeneleri ve FFA ile tanisi konulan 65 YMD olgusu (44 kadin, 21 erkek) çalismaya alindi. Bu olgulardan 28 tanesi yas tip ve 37 tanesi de kuru tip YMD idi, bu olgularin görme keskinlikleri el hareketleri seviyesinden 0.8 arasinda degismekteydi. YMD olgularinin ve kontrol grubunun özellikleri asagida Tablo-1'de verilmistir. Kontrol grubu olarak da yine bu tarihler arasinda poliklinigimize refraksiyon kusuru sikayetleriyle gelen olgular arasindan, çalisma grubuna yas ve cinsiyet olarak benzer olgular alindi. Her iki grubun refraksiyonlari ayni otorefrakto-keratometre (Topcon KR-7000B) ile belirlendi ve sferik esdegeri +1.00 ile -1.00 arasinda olanlar emetropi, -1.00'den küçük olanlar miyopi ve +1.00'den büyük olanlar hipermetropi olarak degerlendirildi. Olgularin görme keskinlikleri Snellen eselli chart projektör ile degerlendirildi. Kontrol grubundaki olgularin refraksiyon kusurlari düzeltildikten sonra 10/10 görenlerin pupillalari dilate edilerek yapılan indirekt oftalmoskopi, Goldmann'in üç aynali kontakt lensli muayenesi ve FFA'si normal olarak degerlendirilen 32 Kadin ve 20 Erkek toplam 52 kisi çalismaya alindi. Bu her iki grup olgular sistemik hastaliklar yönünden dahiliye bölümünce konsülte edildi.

Bu her iki gruptan 12 saatlik açlik sonrasında sabah saat 9-10 arasinda antekubital venden venöz kan numuneleri; Potasyum EDTA'li, Sodyum Sitrat'li ve düz olmak üzere üç ayri tüpe alindi. EDTA'li tüpe alinan kan örneklerinden hemen hemogram, Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Htc), Trombosit (Plt) çalisildi (ADVIA 120 Hematology system, Bayer Corporation diagnostic Division, Tarrytown, NY USA) geri kalan kısmi santrifüje edildi. Plazmalari ayrildikten sonra kalinti üç kez %09 NaCl çözeltisi ile yikanarak eritrositler ayristirildi. Eritrositler hemen 1:5 oraninda soguk bidistile su ile hemolize edildi ve elde edilen hemolizat ve düz tüpe alinan kanlarin serumlari ayristirilerek -70 °C'de derin dondurucuda saklandi. Fibrinojen (Fib) için alinan numune (Dade Behring, BCS Coagulation system, 2000, Germany) hemen çalisildi. Derin dondurucuda bekletilen bütün numuneler

daha sonra birlikte alisildi. Antioksidan parametreler eritrosit hemolizatından ve diğer biyokimyasal parametreler serumdan alisildi. Süperoksid Dismutas (SOD) (174), Katalaz (CAT) (175), Malondialdehid (MDA) (176), Glutatyon Peroksidaz (GPx) (177), (Shimadzu UV 120-0.1 Japan) spektrofotometrik olarak alisildi. Serum; Glukoz (Glu), Demir (Fe), Magnezyum (Mg), Kalsiyum (Ca), Trigliserit (Trig), Total Kolesterol (Tchol), Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-C), Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-C) seviyeleri Abbott Aeroset (Abbott Park, IL, USA) otoanalizörü ile ölçüldü. İstatistikler SPSS 9.0 for Windows ile yapıldı.

4. BULGULAR

Olgu özelliklerine ait bilgiler Tablo-1'de verilmistir.

Tablo-1: Olgu özellikleri

	Kuru Tip	Yas Tip	YMD	Kontrol	p
Yas (yil)	67,8±7,3	70,5±7,4	69,3±7,4	66,4±6,3	>0,05
Cins (K/E)	25/12	19/9	44/21	32/20	0,047*
HT (var/yok)	14/23	9/19	23/42	9/43	0,048°
DM (var/yok)	0/37	0/28	0/65	0/52	>0,05
Sigara (+/-)	4/33	2/26	6/61	6/46	>0,05
Miyopi	10	7	17	17	>0,05
Hipermetropi	23	17	40	21	0,037?
Emetropi	4	4	8	14	>0,05

* Kadınlarda YMD riski erkeklere oranla yaklaşık 2 kat fazla bulundu.

° YMD olgularında HT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

?Hipermetropi, YMD olgularında kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulundu.

Olgularımızın serum lipid profili ile ilişkili sonuçlar Tablo-2'de verilmistir.

Tablo-2: Serum lipid profili

	Kuru Tip	Yas Tip	YMD	Kontrol	p
Trig (mg/dl)	115,1±35,0	116,6±52,5	116,1±45,5	121,3±42,3	>0,05
Tchol (mg/dl)	204,7±40,9	206,8±39,2	205,3±39,7	191,6±35,5	0,045¹
HDL- C (mg/dl)	60,9±37,2	55,7±15,8	58,7±29,9	54,5±14,5	>0,05
LDL- C (mg/dl)	123,6±36,3	125,4±34,7	124,8±35,5	119,8±26,9	>0,05

¹ Serum Tchol düzeyleri YMD olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu.

Olgularımızın eritrosit oksidan-antioksidan enzim seviyeleri Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: Eritrosit içi oksidan-antioksidan enzimler

	Kuru Tip	Yas Tip	YMD	Kontrol	p
SOD (U/g Hb)	2259±363	2321±355	2285±358	2247±336	>0,05
GSH-Px (U/g Hb)	48,0±8,1	49,9±9,7	48,8±8,8	47,4±9,0	>0,05
CAT (k/g Hb)	695±61	719±78	705±70	710±61	>0,05
MDA (nmol/gHb)	97,2±4,8	99,5±5,8	98,2±5,3	87,3±5,9	0,01*

*MDA düzeyleri istatistiksel olarak YMD olgularında yüksek ve anlamlı bulundu.

Olgularımızın bazı hematolojik parametreleri ile ilgili sonuçlar Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo-4: Hematolojik parametreler

	Kuru Tip	Yas Tip	YMD	Kontrol	p
Hb (g/dl)	14,5±1,2	14,8±5,8	14,7±3,8	15,0±1,5	>0,05
Htc (%)	42,8±3,4	39,2±4,1	41,3±4,1	43,7±3,7	>0,05
Plt (x.10 ³ /mm ³)	264,9±65,9	249,3±50,9	258,9±60,3	291,9±84,7	>0,05
Fib (g/L)	3,8±0,8	4,1±0,6	3,9±0,4	3,3±0,3	0,021?

?Plazma fibrinojen düzeyi YMD olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Hb, Htc, Plt seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Olgularımızın serum Glu, Ca, Fe ve Mg parametreleri ile ilgili bulgular Tablo-

5'de verilmistir.

Tablo-5: Serum Glu, Ca, Fe ve Mg düzeyleri

	Kuru Tip	Yas Tip	YMD	Kontrol	P
Glu (mg/dl)	86,5±12,2	87,9±9,9	87,1±11,1	94,7±10,5	>0,05
Ca (mg/dl)	9,13±0,46	9,11±0,34	9,12±0,41	9,44±0,46	>0,05
Fe (µg/dl)	104,2±31,7	93,7±23,1	99,8±28,5	105,3±22,9	>0,05
Mg (mEq/L)	2,63±,40	2,66±,32	2,64±,36	2,45±,52	>0,05

Serum; Glu, Ca, Fe ve Mg düzeyleri açisindan YMD ve kontrol grubu arasinda bir farklilik görülmedi. Kuru tip ve yas tip YMD olgulari arasinda da anlamlı bir fark görülmedi.

5. TARTISMA ve SONUÇ

YMD, 55 yas ve üzeri geriye dönüsümsüz görme kaybina yolaçan sebeplerdendir (1,178). Yasla birlikte YMD insidansi da artmaktadır, 55-64 yas arasinda altida bir iken 65-74 arasinda dörtte bir oranindadir (1).

YMD insidansi kadınlarda erkeklere oranla daha fazla gibi görünmekte, bunun da nedeninin kadınların daha uzun ömürlü olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (179). Eger 50 yas üstü toplumda kadın erkek oranini esit kabul edersek anlamlı bir şekilde YMD kadınlarda fazla görüldüğünü söyleye biliriz. Biz çalışmamızda YMD'nin kadınlarda erkeklere oranla 2:1 gibi daha fazla olduğunu gördük.

Sigara içmek YMD insidansını arttıran değiştirilebilir bir risk faktörüdür (180). Çalışmaların büyük kısmında sigara içme ile YMD gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (181-184). Bazı çalışmalarda da sigara içme ile YMD arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (6,185). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı her iki grupta da çok azdı.

Hipertansiyonun da YMD için artmış bir risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (179,180). Bir çalışmada da sistemik hipertansiyon ile YMD arasında küçük bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (41). 'Age-Related Eye Disease Study' grup da hipertansiyon ve sigara içiciliğinin YMD gelişimi açısından değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (186). Biz de çalışmamızda YMD olgularında hipertansiyonu istatistiksel olarak kontrol grubuna göre fazla bulduk. Yas ve kuru tip YMD arasında HT'un varlığı yönünden bir fark bulamadık.

Açlık serum kolesterol düzeyleri yüksek (≥ 6.749 mm/l) olanlarda neovasküler hastalık, serum kolesterol düzeyi düşük (≤ 4.888 mm/l) olanlara göre artmış bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (46). Diğer bazı araştırmacılar da kolesterol ve YMD arasında ilişki bulunmadığını karşıt bir görüş olarak bildirmişlerdir (187,188). İspanya'dan bildirilen bir çalışmada da serum total kolesterol düzeyi yüksekliğinin YMD'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (189). Bizim yaptığımız çalışmada da YMD'li olgularda kontrol grubuna göre serum total kolesterol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yas ve kuru tip YMD arasında bir fark yoktu. Serum Trig, HDL-C ve LDL-C düzeyleri arasında gruplar arasında

anlamli bir fark yoktu.

Oküler faktörlerden hipermetropi de YMD gelişiminde bir risk faktörü olarak çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (186,43). 'The Blue Mountains Eye Study'nin 1998 yılında yapmış olduğu geniş serili çalışmasında da sferik esdegere göre değerlendirildiğinde erken YMD ile hipermetropi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmiştir (190). Biz de olgularımızda sferik esdeger üzerinden yapılan değerlendirmede kontrol grubuna göre hipermetropiyi YMD olgularında istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Hematolojik faktörlerden fibrinojen ve plazma viskozitesi kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında YMD'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (191,192). 'The Blue Mountains Eye Study' grubunun yaptığı bir çalışmada plazma fibrinojen düzeyi 4.5 g/L'den yüksek olanlar ile 3.4 g/L'den düşük olanlar karşılaştırıldığında fibrinojen düzeyi yüksek olan grupta geç tip YMD insidansının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (47). Yine bu konuda bir görüş olarak 'The Eye Disease Case-Control Study Group' artmış plazma fibrinojen düzeylerinin YMD riskini arttırdığına yönelik belirgin olmayan bir ilişki bulunmuştur (46). Yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltilmesinden sonra yüksek hematokrit volümü ve lökosit sayısının yaş tip YMD ile ilişkisi belirtilmiştir (193). Baska bir çalışmada, hematokrit, plazma viskozitesi ve trombosit sayısının YMD ile ilişkisi gösterilememiş (194). Bizim bulgularımız da fibrinojen düzeyi ile YMD'nin ilişkili olduğunu gösterdi.

YMD ile ilişkili olabileceği düşünülen eritrosit içi antioksidan enzimlerden SOD ve GPx yapılan çalışmalarda kontrol grubuna oranla YMD'li olgularda bu her iki enzimin de aktivitelerinin belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (195). Yine yapılan bir çalışmada kan glutatyon redüktaz ve GPx aktivitelerinin YMD olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (196). Bazı araştırmacılara göre de oksidatif hasarın YMD patogeneğinde rollerinin olduğunu belirtmekle birlikte yaptıkları çalışmada YMD'nin şiddeti ile antioksidatif enzim aktiviteleri arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir (197). Yine Çin'de yapılan birkaç çalışmada SOD ve katalaz aktivitelerinin YMD'li olgularda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (198,199). Baska bir çalışmada çeşitli düzeltmelerden sonra yüksek plazma GPx düzeyi geç YMD prevalansının dokuz kat artışı ile ilişkili bulunmuştur aynı çalışmada eritrosit SOD düzeylerinin YMD ile

iliskisi tespit edilememistir (200). Türkiye kaynakli bir çalismada lipid peroksidasyon ürünlerinden serum MDA düzeyleri yas tip YMD'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmustur (201). Bizim çalismamizda eritrosit içi MDA düzeyleri YMD olgularında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulduk. SOD, GPx ve CAT yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadik.

YMD ile DM arasında iliski olup olmadigi arastirilmis yapilan çalismalarda DM'un YMD insidansini arttirdigina yönelik bir bulgu gösterilememistir (46,47,202). The Beaver Dam Eye Study DM'u olan YMD olgulari ile DM'u olmayan YMD'li olgular karsilastirildiginda DM'li grupta yas tip YMD insidansinin fazla oldugunu bildirmektedir (203). Bizim çalismamizda YMD olgularında ve kontrol grubunda DM yoktu. Serum Glu düzeyleri açısından YMD ve kontrol grubu arasında ve YMD tipleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Açlık yüksek serum trigliserit düzeyleri YMD ile iliskili bulunmus (46,204). Karsit görüs olarak iki farklı merkezden yayinlanan çalismalarda YMD olgulari ve kontrol grubu arasında serum Trig, Tchol, fosfolipidler, HDL-C, LDL-C düzeyleri arasında bir iliski gözlenmemis (188,205). Bizim çalismamizda serum Trig, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri yönünden her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

YMD ile serum demiri iliskisinin arastirildigi bir çalismada tek ölçüm ile bir iliskinin olmadigi ancak yillar boyunca çok ölçümlerin anlamlı bir iliskinin olabilecegi yönde fikir bildirilmistir (206). Bizim çalismamizda da serum Fe seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Serum kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin, YMD ile iliskisine yönelik literatürde bir kaynaga rastlanmadi. Bizim çalismamizda da serum Ca ve Mg düzeyleri ile YMD arasında bir iliski görmedik.

YMD, 50 yasin üzerindeki kisiler arasında geriye dönüşümsüz santral görme kaybinin en basta gelen nedenidir ve tedavisinde etkili bir yöntem yoktur. Günümüzde; YMD için en etkili tedavi yöntemi bu hastaliktan korunmak olacaktır. Bunun için de hastaligin etyopatogenezinde rol oynayan nedenlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Biz de bu çalismamizda etyopatogenezinde rol aynadigi düşünölen risk faktörlerinden bir kismini arastirdik. Epidemiyolojik açıdan inceledigimizde

YMD'nin kadınlari erkeklerden yaklasik olarak 2 kat daha fazla etkiledigini gördük. Sistemik HT'u olanların YMD açısından HT'u olmayanlara göre belirgin derecede risk faktörü olduğu görüldü. Ayrıca oküler bir faktör olarak hipermetropiyi YMD'si olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla gördük.

Serum lipid profiline baktığımızda YMD ve kontrol grubu arasında Tchol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde YMD olgularında daha yüksekti, Trig, HDL-C ve LDL-C düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Eritrosit içi oksidan-antioksidan sistem enzimlerinden MDA düzeyleri YMD olgularında kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu. Bununla birlikte diğer enzimlerden SOD, CAT ve GPx düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hematolojik faktörlere baktığımızda Hb, Htc, Plt açısından YMD ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu fakat serum Fib düzeyleri YMD olgularında kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.

Serum Glu, Fe, Ca ve Mg düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Yukarıda belirttiğimiz anlamlı bulunan faktörlerin YMD etyopatogenezi açısından gözönünde bulundurulmasının ve kontrol edilebilir olanlarının kontrol altına alınmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, YMD'nin etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülen faktörlerin YMD ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamızda YMD tanisi indirekt fundus oftalmoskopi, üç aynalı kontakt lens muayeneleri ve FFA tetkiki yapılarak konuldu. 28'i yas tip ve 37'si kuru tip toplam 65 YMD olgusu (44 kadın, 21 erkek) vardı. Kontrol grubu olarak da yas ve cinsiyet olarak benzer özellikleri olan ve kirma kusuru haricinde oküler patolojisi olmayan olgular alındı. Bunlardan 32'si kadın ve 20'si erkek toplam 52 olgu çalışmaya alındı. Bu her iki grubun HT, DM'un varlığı, sigara kullanma ve kirma kusurları belirlendi. Her iki gruptan 12 saat açlıktan sonra biyokimyasal ve hematolojik parametreler için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Bunlardan; serum lipid profili (Trig, Tchol, HDL-C, LDL-C), oksidan-antioksidan sistemden (MDA, SOD, CAT, GPx) bir kısmına, serum Glu, Fe, Mg, Ca ve hematolojik parametrelerden (Fib, Hb, Htc, Plt) bir kısmına bakıldı.

BULGULAR: YMD olgularında; kadın cinsiyeti, HT ve hipermetropinin varlığının YMD açısından belirgin şekilde artmış risk faktörü olduğunu gördük. Ayrıca serum Tchol düzeylerini YMD olgularında anlamlı yüksek bulduk. Trig, HDL-C ve LDL-C düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Oksidan-antioksidan sistemden, eritrosit içi enzimlerden MDA, YMD olgularında anlamlı yüksekti. SOD, CAT ve GPx açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Hematolojik parametrelerden plazma Fib düzeyi yüksekliği YMD olgularında, kontrol grubundan anlamlı bulundu. Serum Glu, Fe, Mg, Ca düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

SONUÇ: HT, kadın cinsiyet ve hipermetropinin var olması, Tchol yüksekliği, MDA yüksekliği, Fib yüksekliği YMD riskini artırır.

SUMMARY

AIM: In this study, possible risk factors (age, sex, hypertension, and lipid particles, oxidant and antioxidant activity, hematologic factors, glucose, Fe, Mg, Ca) for the AMD were investigated.

MATERIALS AND METHODS: In our study, AMD was diagnosed by using indirect retinal ophthalmoscopy, three mirror contact lens examination and FFA. Our study included 65 cases (44 women, 21 men) 28 of them wet type and 37 of them dry type AMD. As a control group we selected the cases having the similar properties of age and sex with no ocular pathology, except refractive error. Our control group: 32 women and 20 men, total 52 cases were included in the study. HT, DM, cigarette smoking and refractive errors were investigated in all cases. After 12 hours of fasting blood samples of these two groups were taken for analyses for biochemical and hematological parameters. Serum lipid profiles (Trig, Tchol, HDL-C, LDL-C), oxidant-antioxidant system (SOD, CAT, GPx, MDA), serum Glu, Fe, Ca, Mg and some of the hematological parameters (Hb, Htc, Plt, Fib) were studied.

RESULTS: We found that female gender, HT, hypermetropia as relatively risk factors for AMD. Also, the serum Tchol levels were statistically significantly high in AMD cases. There were no statistically significant difference between the groups and the serum levels of Trig, HDL-C and LDL-C. MDA level was significantly high in AMD cases. There was no significant difference between groups according to SOD, CAT and GPx. Significantly high plasma Fib levels were observed in AMD cases. There was not any significant difference for Hb, Htc and Plt found of AMD. The differences of serum Glu, Fe, Ca and Mg levels between the groups were not significant.

CONCLUSION: Female gender, HT, hypermetropia, high serum Tchol levels, high levels of MDA and high plasma Fibrinogen levels were detected as increased risk factors of AMD.

KAYNAKLAR

1. Edwards MG, Bressler NM, Raja SC. Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology (M Yanoff, J Duker edit) Mosby, London; 1999; 8:28.1-10
2. Akbatur HH, Sengün A. Yasa Bagli Maküla Dejenerasyonu. Ankara 1998.
3. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, Sommer A. The cause specific prevalence of visual impairment in an Urban population. The Baltimore Eye Survey. Ophthalmol. 1996;103:1721-6.
4. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmol. 1996;103:357-64.
5. Klaver CCW, Wolfs R, Vingerling JR, Hofmann A, De Jong P. Age specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol. 1998;116:653-8.
6. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy a population 70 years of age or older. Ophthalmol. 1996; 103: 871-877.
7. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults 1973-1975 Surv Ophthalmol. 1980; 24(suppl)335-610.
8. Klein R, Wang Q, Klein BEK. The relationship of age related maculopathy, cataract and glaucoma to visual acuity invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36: 182-91.
9. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, et al: Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senil macular degeneration and open angle glaucoma in the Framingham Eye Study. Am J Ophthalmol. 1978; 85:28-34.
10. Vinding T: Age related macular degeneration. Macular changes prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. Acta Ophthalmol. 1989; 67: 609-16.
11. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five year incidence and progression of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmol. 1997; 104: 7-21.
12. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. Ophthalmology. 1992; 99:933-43.
13. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration.

Am J Ophthalmol. 1995;120:757-66.

14. Klein BE, Mauldin WM, Stoumbos VD: Heredity and age-related macular degeneration: Observations in monozygotic twins. Arch Ophthalmol.1994; 112:932-7.

15. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD: Familial aggregation of age-related maculopathy Am J Ophthalmol.1997;123:199-206.

16. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, et al: Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 1998; 63:200-6.

17. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, et al: Age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1998; 116:1082-8.

18. Weiter JJ, Delori FC, Wing GI, Fitch KA: Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. Am J Ophthalmol.1985; 99:185-7.

19. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A: Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35: 2734-40.

20. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al: The grading and prevalence of macular degeneration in Chisapeake Bay watermen. Arch Ophthalmol.1989; 107:847-52.

21. Schachat AP, Hyman L, Leske C, et al: Features of age-related macular degeneration in a black population. Arch Ophthalmol.1995; 113:728-35.

22. Hoshino M, Mizuno K, Ichikawa H: Aging alterations of retina and choroid of Japanese; light microscopic study of macular region of 176 eyes. Jpn J Ophthalmol.1984;28:89-102.

23. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickhanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol.1998;116: 506-13.

24. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al: Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. Br J Ophthalmol. 1994; 78: 441-5.

25. Sandberg MA, et al: Hyperopia and neovascularisation in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1993; 100:1009-13.

26. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: atrophic form. In Ryan pp:149-

27. Macular photocoagulation study group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1997;115: 741-747.
28. Taylor HR, West S, Munoz B, et al: The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 99-104.
29. Suhci Li, Lam TT, Fu J, et al: Systemic hypertension exaggerates retinal photic injury. *Arch Ophthalmol.*1995; 113: 521-6.
30. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK: Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111: 514-8.
31. Darzins P, Mitchell P, Heller RF. Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case control study *Ophthalmol.*1997;104:770-776.
32. Perlman JAM, Klein R, Klein BEK, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of Zinc and Antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114: 991-997.
33. Anderson AR, Kastl PR, Karcioğlu ZA. Comparison of aqueous humour and serum levels in humans. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71:212-4.
34. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al: Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 743-8.
35. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al: Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based, case-control study. *Arch Ophthalmol.* 113: 1518-23.
36. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK: Association of zinc and antioxidant nutrient age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.*1996; 114: 991-7.
37. Abbanoglu F, Bayraktar Z, Bayer A: Yasa bagli makula dejeneresansi tedavisinde ginkgo biloba sonuclari. *Ret Vit.* 1993; 1: 152-5.
38. Silverstone BZ, Landau L, Berson D: Zinc and copper metabolism in patients with senil macular degeneration. *Ann Ophthalmol.* 1985; 17: 419-22.
39. Stur M, Tittl M, Reitner A: Oral zinc and the second eye in age-related macular

degeneration. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1996; 37:1225-35.

40. Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM: Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 1998;105: 789-94.

41. Sperduto RD, Hiller R: Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol*.1986; 104: 216-9.

42. Delany WV, Oates RP. Senile macular degeneration: A preliminary study. *Ann Ophthalmol*.1982;14: 21-4.

43. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration. A case control study. *Am J Epidemiol*.1983; 118: 213-227.

44. Klein R, Klein BEK, 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 *Ophthalmol*.1997; 104:1804-1812.

45. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis The Rotterdam Study. *Am. J Epidemiology*. 1995; 142: 404-409.

46. The Eye Disease Case control study group Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol*. 1992; 110: 1701-1708.

47. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol*. 1998; 116: 583-587.

48. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*.1996; 114:1193-6.

49. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107: 875-879.

50. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(6): 535-547.

51. Klein R, Klein BEK, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: The relation age-related maculopathy to smoking. *Am. J Epidemiology* 1993; 137: 190-200.

52. Delcourt C, Diaz JL, Panton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related macular

degeneration, The POLA study. *Arch Ophthalmol.*1998;116:1031-5.

53. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G: Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 1992; 70: 66-72.

54. Bettman JW, Fellows V, Chao P: The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. *Arch Ophthalmol.*1958; 59: 481-3.

55. Torczynski E, Tso MOM: The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole- *Am J Ophthalmol* 1976: 81; 428-40.

56. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, et al: Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularisation and systemic vascular disease in patient with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*1998; 125: 71-80.

57. Hayreh SS: In vivo choroidal circulation and its watershed zone. *Eye* 1990; 4: 273-289.

58. Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging macular degeneration. *Ophthalmol* 1985; 92: 628-35.

59. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J: Effect of Aging on FoveaJ Choroidal Circulation. *Arch Ophthlmol* 1998; 116:150-4.

60. Young RW: Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 1987; 31: 291-306.

61. Sarks SH: Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol.*1980; 8: 117-30.

62. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM: Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol.*1979; 88:643.

63. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH: Pathologic features of senil macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 615-27.

64. Korte GE, Reppucci V, Henkind P: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 1984; 25:1135-45.

65. Pollack A, Korte GE: Report of retinal pigment epithelium and its relationship with capillary endothelium after krypton laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1990; 31: 890-8.

66. Campochiaro P: Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int. Rev Cytol* 1993;146: 75-82.
67. Korte GE, Perlman JI, Pollack A: Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium *Int Rev Cytol.*1994; 152: 223-63.
68. Marshall J: The aging retina; physiology or pathology. *Eye* 1987;1: 282-95.
69. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI: Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J ophthalmol.*1990; 90: 265-78.
70. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and periperal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25:195-200.
71. Friedman E: A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*1997;124: 677-82.
72. Funk RW, Rohen JW: Comparative morphological studies on blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Eye Res.* 1985; 40:191-203.
73. McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluorescein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch ophthalmol.*1993;11: 704-705.
74. Broekhuysse RN: The lipid composition of aging sclera and cornea. *Ophthalmologica* 1975; 171: 82-85.
75. Friedman E, Ivry M, Ebert E, et al: Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96: 104-8.
76. Nakaizumi Y: Ultrastructure of Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol.*1964; 72:380.
77. Feeney-Burns L, Ellersieck MR: Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol.*1985; 100: 686-7.
78. Sarks SH: Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol.* 1976; 60:324-41.
79. Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC: Aging changes in Bruch's membrane: A histochemical and morphological correlation. *Ophthalmology* 1990; 97: 171-8.
80. Bird AC, Pauliekhoff D, Oliver J, et al: Correlation of choriocapillaris and Bruch's

membrane change with aging. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)1990; 31:47.

81. Grindle CFJ, Marshall J: Aging changes in Bruch's membrane and their functional implications. Trans Ophthalmol Soc UK 1978; 98: 172-5.

82. Sarks JS, Sarks SH, Killingworth MC: Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye 1988; 2:552-77.

83. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH: Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. Eye 1990;4:613-21.

84. Hewitt TA, Nakazawa K, Newsome DA: Analysis of newly synthesized Bruch membrane proteoglycans. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 478-86.

85. Burns RP, Feeney-Burns L: Clinico-morphological correlations of drusen and Bruch membrane. Trans Am Ophthalmol Soc 1980; 78:206-25.

86. Barondes M, Pauleikhoff D, Chisholm IC, Minassian D, Bird AC: Bilaterality of Drusen. Br J Ophthalmol 1990; 74:180-82.

87. Young RW: Visual cells and the concept of renewal. Invest Ophthalmol Vis Sci 1976;15:42-75.

88. Foulds W: Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. Trans Ophthalmol Soc UK 1980; 100: 72-77.

89. Gartner S, Henkind P: Aging and degeneration of the human macula 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. Br J Ophthalmol 1981 ; 65:23-8.

90. Boulton M, Marshall J: Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. Br J Ophthalmol 1986; 70: 808-15.

91. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. Invest ophthalmol Vis Sci. 1997; 38; 478-486.

92. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 43:561- 73.

93. Keno DD, Green WR: Retinal pigment epithelial window defect. Arch Ophthalmol 1978; 96: 854.

94. Feeney-Burns L, Malinow MR, Klein ML, Neuringer M: Maculopathy in cynomolgus monkeys. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 664.
95. Fine BS: Lipoidal degeneration of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 469.
96. Smiddy WE, Fine SL: Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984; 91: 271-7.
97. Hartnett EM, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;113:1392-8
98. Elman MJ; Fine SL, Murphy RP, et al: The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1986; 93: 224.
99. Gass JDM. Pathogenesis of the tears of the retinal pigment epithelium. *BrJ Ophthalmol* 1984; 68: 513-9.
100. Bird AC, Marshall J. Retina pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1986;105: 674-82.
101. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch: a sign of occult choroidal neovascularisation. *Retina* 1984; 4: 205-20.
102. Yeo JH, Marcus S, Murphy RP: Retinal pigment epithelial tears. *Ophthalmology* 1998; 95: 8-13.
103. P Aydogan, YA Akova (edit): *Temel Göz Hastalıkları*; Günes Kitapevi Ankara, 2001; 319-324.
104. Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, Inomata H, Ryan SJ: Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol* 1986;101:342-53.
105. Deutmann AF, Jansen LMA: Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 373-82.
106. Green WR, Wilson DJ: Choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 1986; 93: 1169-76.
107. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret Vit* 1998; 6:74-9.
108. Cohen SY, Laroche A, Leaugen Y, Soubrane G, Coscas GJ: Etiology of Choroidal

Neovascularisation in Young Patients. *Ophthalmology* 1996; 103:1241-4.

109. Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, et al: Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 88-95.

110. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kervliet S Paulus TVM. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 154-162.

111. Weels JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM. Levels of vascular endothelial growth factors are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80: 363-366.

112. Frank NR, Amin RH, Elliot D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in the epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am. J. Ophthalmol* 1996; 122: 393-403.

113. Pavan PR, Margo CE. Submacular neovascular membrane and focal granulomaous inflammation. *Ophthalmol* 1996; 103: 586-589.

114. Olsen TW, Capone A, Sternberg P, Grossniklaus HE, Martin DF, Aaberg TM. Subfoveal choroidal neovascularisation in punctate inner choroidopathy. *Ophthalmol.* 1996; 103: 2061-9.

115. Gass JDM: Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118: 285-98.

116. Jack J. Kanski: Klinik Oftalmoloji, dördüncü baskı, Türkçesi, Kadri Mustafa Oragli. Nobel Tip Kitapevleri, İstanbul, 2001; 403-418.

117. Staurengi G, Aschero M, La Capria A, Gonnella P, Orzalesi N: Infrared Imaging of Choroidal Neovascular Membrane. A Comparison with Fluorescein Angiography. *ARVO Abstracts, Supplement to Invest Ophthalmol Vis Sci, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1994; Vol: 35 p: 1502.*

118. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J ophthalmol* 1995; 79: 407-12.

119. Delori FC, Arend O, Staurengi G, et al: Lipofuscin and drusen fluorescence in aging and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2145 A.

120. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, et al: Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103:1260-70.
121. Lanchoney DM, Maguire MG, Fine SL: A model of the incidence and consequences of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Comparative effects of current treatment and potential prophylaxis on visual outcomes in high-risk patients. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1045-52.
122. Ferris FL, Fine SL, Hyman L: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2
123. Sunness JS, Johnson MA, Massof RW, Marcus S: Retinal sensitivity over drusen and non-drusen areas: a study using fundus perimetry. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1081-4.
124. Atchinson DA, Lovie-Kitchin JE, Swann PG: Investigation of central visual fields in patients with age-related macular changes. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 79-83.
125. Gass JDM: Photocoagulation of macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971; 75: 580-608.
126. Duvall J, Tso MOM: Resolution of macular drusen in rhesus monkeys after green argon laser photocoagulation. *Invest Ophthalm Vis Sci* 1984;25: 89
127. Cleasby GW, Nakanishi AS, Norris JL: Prophylactic photocoagulation of the fellow eye in exudative senile maculopathy. A preliminary report. *Mod Probl Ophthalmol* 1979; 20:141-7.
128. Smiddy WE, Fine SL: Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984; 91: 271-7.
129. Strahlman E, Fine SL, Hillis A: The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:191-3.
130. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, et al: Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1442-7.
131. Jalk AE, Avila MP, Trempe CL, et al: Choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with advanced senile macular degeneration: role of laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1194-7.

132. Sorenson JA, Yannuzzi LA, Shakin JL: Recurrent subretinal neovascularisation. *Ophthalmology*. 1985, 92: 1059-75.
133. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J et al: Laser photocoagulation to treat soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina* 1997; 17:378-84.
134. Little HL, Showman JM, Brown BW: A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology*. 1997; 104:623-31.
135. Gass JDM: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 206-17.
136. Figueroa MS, Regueras A, Bertran J: Laser photocoagulation to treat soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14: 391-6.
137. The Choroidal Neovascularisation Prevention Trial Research Group: Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998; 105:11-23.
138. Duvall J, Tso MOM: Cellular mechanism of resolution of drusen after photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 695-703.
139. Peyman GA, Spitznas M, Straatsma BR: Chorioretinal diffusion of peroxidase before and after photocoagulation. *Invest Ophthalmol*.1971;10:489.
140. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Choroidal neovascularization in the choroidal neovascularization prevention trial. *Ophthalmology* 1998; 105:1364-72.
141. Brancato R, Trabucchi G, Intraini U, Avanza P: Hyperfluorescent plaque lesions in the late phase of indocyanine green angiography: a possible contraindication to the laser treatment of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 554-7.
142. Hyver SW, Schat H, McDonald HR, Johnson RN: A case of visual acuity loss following laser photocoagulation for macular drusen. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 554.
143. Moorfields Macular Study Group: Argon laser photocoagulation for senil macular degeneration: results of a clinical randomized trial. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 745-53.
144. Macular Photocoagulation Study Group: Recurrent choroidal neovascularization after

argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1986; 104: 503-12.

145. Bressler SB, et al: Natural course of choroidal neovascular membranes with the foveal avascular zone in senile macular degeneration. Am J Ophthalmol 1979; 63: 85.

146. Bressler SB, et al: Subfoveal neovascular membranes in senile macular degeneration, relationship between size and visual prognosis. Retina 1983; 3: 7-11.

147. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1991; 109:1109-14.

148. Macular Photocoagulation Study Group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesion of age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1990; 108: 816-24.

149. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesion of age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1991; 109:1242-57.

150. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesion in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1232-41.

151. Yannuzzi LA, Shakin JL: Krypton red laser photocoagulation of the ocular fundus. Retina 1982; 2: 1-14.

152. Smiddy WE, Patz A, Quigley HA, Dunkelberger GR: Histopathology of the effects of tuneable dye laser on monkey retina. Ophthalmology 1988; 95: 956-63.

153. Singerman LJ, Kalski RS: Tuneable dye laser photocoagulation for choroidal neovascularization complicating age-related degeneration. Retina 1989; 9: 247-57.

154. Singerman LJ: Red krypton laser therapy of macular and retinal vascular diseases. Retina 1982; 2: 15-28.

155. Goldberg MF, Herbst RW: Acute complication of argon laser photocoagulation. Arch ophthalmol 1973; 89: 311-18.

156. Bressler NM, Frost LA, Bressler SB et al: Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. Arch Ophthalmol 1988; 106:1537-

42.

157. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for ocular histoplasmosis: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1347-57.

158. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 500-9.

159. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200-9.

160. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 344-52.

161. Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 480-88.

162. Yuzawa M, Tamakoshi A, Ueha M, et al: Factors influencing visual acuity after photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1996; 103: 2037-41.

163. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas EG: Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 209-13.

164. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984; 4:205-20.

165. Singerman LJ: Laser photocoagulation for choroidal new vessel membrane complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. *Retina* 1988; 8: 115.

166. Sorenson JA, Yannuzzi LA, Slakter S, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA: A pilot study of digital indocyanine green videoangiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 473-9.

167. Akduman L: Yasa Bagli Makula Dejeneresansinda Cerrahi Yaklasimlar. *Retina-Vitreus* 2001; 9: 1-7.
168. Eye disease case-control study group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-8.
169. Eye disease case-control study group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 104-9.
170. Newsome DA: Medical treatment of macular disease. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 291-306.
171. Fung WE: Interferon Alfa-2a, for treatment of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 112: 349-50.
172. Poliner LS, Tornambe PE, Heitzmann JG: Interferon Alfa-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1417-24.
173. Miler JW, Walsh AW, Kramer M, et al: Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-18.
174. Wolliam JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the blood in various breed crosses of sheep. *Res. Vet. Sci.* 253-56; 1983
175. Aebi H. Catalase in vitro. *Enzymol.* 105:121-26; 1984.
176. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186: 421-31; 1990.
177. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 70(9):158-69; 1967.
178. Prevent Blindness America. Vision problems in the U.S. Schaumburg, IL: Prevent Blindness America, 1994.
179. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Mar; 20(2): 227-53.
180. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an

update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Jun;13(3):171-5.

181. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, et al. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200.

182. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276:1141-6

183. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276:1147-51.

184. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103-10.

185. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, and Taylor HR. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol*. 1989; 107:875-879.

186. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors with age-related macular degeneration, Report no:3. *Ophthalmology*. 2000;107:2224-2232.

187. Klein, B. E. and Klein, R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch. Ophthalmol*. 1982;100: 571-573.

188. Jean-Hervé Abalain, Jean-Luc Carre, Dominique Leglise, Anne Robinet, Françoise Legall, Ahmed Meskar, Hervé-Henri Floch and Joseph Colin. Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels? *Clinica Chimica Acta*, 2002; 326: 97-104.

189. Belda Sanchis JI, Quijada Gonzalez A, Munoz Ruiz G, Rodriguez-Galietero A, Romero Gomez FJ, Diaz-Llopis M. Are blood lipids a risk factor for age-related macular degeneration? *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2001;76: 13-17.

190. J.J. Wang, P. Mitchell and W. Smith. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2167–2171.

191. Lip PL, Lip GY. Further pathophysiological insights into age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85(5): 510-2.

192. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross MW, et al. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial

dysfunction. *Ophthalmology* 2001;108:705-710.

193. Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993 Mar;100(3):406-14.

194. Inhoffen W, Nussgens Z. Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228 (4): 316-20.

195. Prashar S, Pandav SS, Gupta A, Nath R. Antioxidant enzymes in RBCs as a biological index of age related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.*1993;71:214-8

196. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L, Keen CL, Morse LS. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78: 791-4.

197. De La Paz MA, Zhang J, Fridovich I. Red blood cell antioxidant enzymes in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1996 May;80(5):445-50.

198. Wu L, Wu DZ, Cao X, Chen Y, Chen H, Pan S, Lu L, Gao R. Study of pathogenesis of age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao* 1996; 12: 58-63.

199. Wu L, Cao XY, Chen Y, Wu DZ. Metabolic disturbance in age-related macular degeneration. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1994;17(1-4):38-40.

200. Delcourt C, Cristol JP, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age.* *Ophthalmology.* 1999 Feb;106(2):215-22.

201. Totan Y, Cekic O, Borazan M, Uz E, Sogut S, Akyol O. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001 Dec;85(12):1426-8.

202. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999 Jun-Aug;27(3-4):197-9.

203. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:1527-34.

204. Hiller R, Seigel D, Sperduto RD, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES,

Gunter EW, Haller J, Seddon JM, et al. Serum zinc and serum lipid profiles in 778 adults
Ann Epidemiol 1995 Nov;5(6):490-6.

205. Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Imamura Y, Koizumi K, Kinoshita S. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2001 Aug;132(2):191-5.

206. Richer S, Rudy D, Statkute L, Karofsky K, Frankowski J. Serum iron, transferrin saturation, ferritin, and dietary data in age-related macular degeneration. Am J Ther. 2002 Jan-Feb;9(1):25-8.