

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA KALP-AYAK
BİLEĞİ VASKULER İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SEHER ALTINTAŞ KAŞIKÇI

DANIŞMAN
DOÇ.DR. EBRU NEVİN ÇETİN

DENİZLİ-2016

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA KALP-AYAK
BİLEĞİ VASKULER İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SEHER ALTINTAŞ KAŞIKÇI

DANIŞMAN
DOÇ.DR. EBRU NEVİN ÇETİN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01.03.2016 tarih ve 02 sayılı toplantısında 11 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN danışmanlığında Dr. Seher ALTINTAŞ KAŞIKÇI tarafından yapılan “Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kalp- Ayak Bileği Vasküler İndeksinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

: PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
M. Dr. Arif M. AYDIN
Göz Hast. A.B.D.
Dip. Tes. No: 6290

Üye

: PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN
Dip. No: 2765
Dip. Tes. No: 106280
Uzm. Tes. No: 61906
Göz Hastalıkları Uzmanı

Üye

ADNAN MENDERES UNIVERSİTESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doç. Dr. Harun ÇAKMAK
Göz Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tes. No: 112564

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

/ /

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Dekan a.
Prof. Dr. Yardımcısı...
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Ebru Nevin Çetin'e, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili aileme tüm kalbimle ve içtenlikle minnet ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ANATOMİ VE FİZYOLOJİ	3
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİSİ	6
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ	7
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU ETYOPATOGENEZ	10
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA KLİNİK SINIFLANDIRMA	15
KURU (ATROFİK / NONNEOVASKULER) TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	15
YAŞ TİP (EKSUDATİF / NEOVASKULER) YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	17
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	19

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ	21
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİ	21
KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ	21
YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TEDAVİSİ	23
ARTERİYEL SERTLİK VE KALP AYAK BİLEĞİ VASKULER İNDEKSİ	26
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	34
TARTIŞMA	44
SONUÇ	62
KAYNAKLAR	68
EKLER	101
EK-1 Pamukkale Üniversitesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgeleri.....	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

µm	Mikron
mm	Milimetre
ABI	Ankle - Brachial Index
CAVI	Cardio Ankle Vascular Index
DEGK	Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EDI	Enhanced Depth Imaging
GCL	Gangliyon Hücreleri Tabakası
GHK	Ganglion Hücre Kompleksi
Hs-CRP	High Sensivity C-Reaktif Protein
ILM	İnternal Limitan Membran
IMT	İntima Media Kalınlığı
INL	İç Nükleer Tabaka
IPL	İç Pleksiform Tabaka
IS, OS	Rod Ve Koni Hücrelerinin İç Ve Dış Segmentleri
ISYA	İndosiyanın Yeşili Anjiyografi
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
KNV	Koroid Neovaskularizasyonu
KNVM	Koroid Neovaskuler Membran
MMPs	Matriks Metalloproteinazlar
NFL	Sinir Lifi Tabakası

OKT	Optik Koherens Tomografi
OLM	Eksternal Limitan Membran
ONL	Dış Nükleer Tabaka
OPL	Dış Pleksiform Tabaka
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
PEDF	Pigment Epitelium Derive Faktörü
PWV	Pulse Wave Velocity
RNFL	Retina Sinir Lifi Tabakası
RPE	Retina Pigment Epiteli
SMK	Santral Makuler Kalınlık
TIMPs	Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 Age Related Eye Disease Study (AREDS) 1 Günlük Dozlar.....	23
Tablo 2 Age Related Eye Disease Study (AREDS) 2 Günlük Dozlar.....	23
Tablo 3 Gruplardaki Yaş Dağılımı.....	34
Tablo 4 Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı.....	34
Tablo 5 Gruplardaki Sağ/Sol Göz Dağılımı.....	35
Tablo 6 Gruplardaki Snellen Eşeli İle Ölçülmüş Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği (DEGK) Değerleri.....	35
Tablo 7 Gruplardaki Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Değerleri	36
Tablo 8 Gruplardaki Kalp - Ayak Bileği Vasküler İndeksi (Cardio – Ankle Vascular Index [CAVI]) Değerleri	37
Tablo 9 Gruplardaki Ayak Bileği - Kol İndeksi (Ankle - Brachial Index [ABI]) Değerleri	38
Tablo 10 Gruplardaki Santral Makuler Kalınlık (SMK) Değerleri	39
Tablo 11 Gruplardaki Subfoveal Koroid Kalınlığı Değerleri	40
Tablo 12 Gruplardaki Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Değerleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1 Anatomik Makula	3
Şekil 2 Retina Tabakaları	4
Şekil 3 Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL) Analizi Çıktısı	31
Şekil 4 Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümü	31
Şekil 5 Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Kalp Ayak Bileği Vasküler İndeks Ölçüm Çıktısı	32
Şekil 6 Kalp – Ayak Bileği Vasküler İndeks Ölçüm Cihazı	33

ÖZET

Yaş a baēlı makula dejenerasyonunda kalp-ayak bileēi vaskuler indeksinin deēerlendirilmesi

Dr. Seher ALTINTAŞ KAŞIKÇI

Bu çalışmada, yaş ve kuru tip yaş a baēlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarında arteriyel sertliēi kalp ayak bileēi vaskuler indeks (cardio - ankle vascular index [CAVI]) ile araştırarak hastalıēın etyoloji ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmak ve yaş ve kuru tip YBMD hastalarında optik koherens tomografi (OKT) parametrelerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

40 adet kontrol (Grup 1), 40 adet kuru tip YBMD'li (Grup 2) ve 40 adet yaş tip YBMD'li (Grup 3) olmak üzere toplam 120 göz çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara YBMD hastalarının tanı ve takibinde kullanılan Heidelberg optik koherens tomografi cihazı (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ile santral makula kalınlıēı, subfoveal koroid kalınlıēı ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlıēı (ortalama, nazal, inferonazal, superonazal, temporal, inferotemporal ve superotemporal) ölçölmüştür. Bununla birlikte tüm hastalara CAVI VaSera VS-1000 cihazı (Fukuda-Denshi Company, LTD, Tokyo, Japan) ile vaskuler indeks ölçömleri yapılmıştır.

Üç grupta ortalama CAVI deēerleri Grup 1'de $8,31 \pm 0,96$, Grup 2'de $8,92 \pm 1,32$, Grup 3'te $9,30 \pm 1,46$ olarak bulunmuştur. Grup 3'te ortalama CAVI deēerleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Grup 3'te ortalama CAVI deēerleri Grup 2'ye göre de daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,368$). Grup 2'deki ortalama CAVI deēerleri ise Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,034$). Grup 1'de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p= 0,112$; $r= 0,255$). Grup 2'de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,024$; $r= 0,357$). Grup 3'te yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,008$; $r= 0,416$).

Üç grupta ortalama subfoveal koroid kalınlıēı deēerleri Grup 1'de $262,45 \pm 63,96$ µm, Grup 2'de $215,20 \pm 72,25$ µm, Grup 3'te $196 \pm 79,57$ µm olarak bulunmuştur.

Grup 1'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). Grup 1'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 3'e göre de istatistiksel olarak anlamlı Şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Grup 1'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p= 0,945$; $r= - 0,011$). Grup 2'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,007$; $r= - 0,420$). Grup 3'te yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,001$; $r= - 0,522$).

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, kalp – ayak bileği vaskuler indeksi, arteriyel sertlik, subfoveal koroidal kalınlık

SUMMARY

Assessment of cardio-ankle vascular index in age-related macular degeneration

Dr. Seher ALTINTAŞ KAŞIKÇI

It is aimed to contribute to define the etiology and risk factors of age related macular degeneration by investigating the arterial stiffness of wet and dry type age-related macular degeneration (AMD) patients using cardio - ankle vascular index (CAVI) and also aimed to compare the optical coherence tomography (OCT) parameters of wet and dry type AMD patients.

120 eyes including 40 eyes as control group (Group 1), 40 eyes with dry type AMD (Group 2) and 40 eyes with wet type AMD (Group 3) 120 eyes were included in the study. Central macular thickness, subfoveal choroidal thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (mean, nasal, inferonasal, superonasal, temporal, inferotemporal and superotemporal) of all patients were measured using Heidelberg optical coherence tomography (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) that has been used for diagnosis and follow-up of AMD patients. In addition vascular index of all patients were measured using CAVI VaSera VS-1000 (Fukuda-Denshi Company, LTD, Tokyo, Japan).

Mean CAVI values were $8,31 \pm 0,96$ in Group 1, $8,92 \pm 1,32$ in Group 2 and $9,30 \pm 1,46$ in Group 3. Mean CAVI value of Group 3 were found to be significantly higher ($p=0,002$) than Group 1. Mean CAVI value of Group 3 also were found to be higher than Group 2 but this difference was not statistically significant ($p = 0,368$). Mean CAVI value of Group 2 were statistically significantly higher than Group 1 ($p = 0,034$). There was a positive correlation between age and CAVI in Group 1 that was not statistically significant ($p = 0,112$; $r = 0,255$). There was a statistically significant positive correlation between age and CAVI in group 2 ($p = 0,024$; $r = 0,357$). In group 3, there was a statistically significant positive intermediate correlation between age and CAVI ($p = 0,008$; $r = 0,416$).

Subfoveal choroidal thickness values were $262,45 \pm 63,96 \mu\text{m}$ in Group 1, $215,20 \pm 72,25 \mu\text{m}$ in Group 2 and $196 \pm 79,57 \mu\text{m}$ in Group 3. The mean subfoveal choroidal thickness value in Group 1 was statistically significantly higher than Group 2 ($p =$

0,009). The mean subfoveal choroidal thickness value in Group 1 was statistically significantly higher than Group 3 ($p < 0,001$).

A statistically insignificant negative correlation between age and subfoveal choroidal thickness ($p = 0,945$; $r = - 0,011$) was detected in Group 1. There was a statistically significant negative intermediate correlation between age and subfoveal choroidal thickness in Group 2 ($p = 0,007$; $r = - 0,420$). A statistically significant negative intermediate correlation was detected between age and subfoveal choroidal thickness in Group 3 ($p = 0,001$; $r = - 0,522$).

Keywords: Age-related macular degeneration, cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, subfoveal choroidal thickness.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) santral, kalıcı görme kaybına yol açmaktadır ve özellikle gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde körlüğün en yaygın sebebini oluşturmaktadır (1,2). Yaşla birlikte YBMD görülme sıklığı anlamlı oranda artmaktadır. YBMD oranı 66-74 yaşlarında % 10'larda görülmekte iken; 75-85 yaşlarında bu oran %30'lara yükselmektedir (3,4).

YBMD kuru (neovaskuler olmayan veya atrofik tip) ve yaş (neovaskuler veya eksudatif tip) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Kuru tip YBMD olguların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır ve YBMD'ye bağlı körlüklerin % 10'undan sorumludur. Yaş tip YBMD koroidal neovaskularizasyon gelişimi sonrası ortaya çıkmaktadır. Yaş tip YBMD olguların yaklaşık % 10'unu oluşturmasıyla birlikte YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin % 80-90'ından sorumludur. Kuru tip YBMD retina pigment epitelinde (RPE) değişiklikler, atrofi, druzen ile karakterizedir. Yaş tip YBMD ise koroidal neovaskularizasyon ile karakterizedir (1, 5-8).

YBMD'ye bağlı körlüklerin % 90'ının sebebi olan yaş tip YBMD patogenezinde bilinmeyen bir sebeple tetiklenen anjiyogenez, koroid neovaskuler membran (KNVM) oluşumuna neden olur. Kanıtlanmış en önemli iki risk faktörü ileri yaş ve sigaradır. Bununla birlikte genetik, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik özellikler, kırma kusuru, obesite, vitaminler, sistemik hastalıklar, hormonal faktörlerin de etyolojide etkili olabileceği düşünülmektedir (9). Etiyoloji ve risk faktörleri net olarak tanımlanamadığı gibi tedavi prensipleri de hastalığın kötü gidişini durdurmakta yetersiz kalabilmektedir. Daha önceleri kullanılan termal lazer ve fotodinamik tedavi yöntemleri günümüzde daha az kullanılıp yerini intravitreal olarak uygulanan anti-VEGF (anti-vaskuler endotelial growth faktör) antikorlarına bırakmıştır (10-14).

Hastalığın hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda daha sık gözlenmesi bu parametreler ile hastalığın bir ilişkisi olup olmadığının sorgulanmasına neden olmuştur.

YBMD hastalarında Kalp - Ayak Bileği Vaskuler İndeksi (Cardio - Ankle Vascular Index [CAVI]) ölçümüyle ilgili literatürde sadece bir tane yaş tip YBMD ile ilgili çalışma bulunmaktadır (15).

YBMD'nin etyolojisinde vaskuler risk faktörlerinin varlığının gösterilmesi bu hastalığın tedavisi ile ilgili ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, YBMD hastalarında CAVI değerlerini araştırmak ve hastalığın etyolojisi ile risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmaktır.

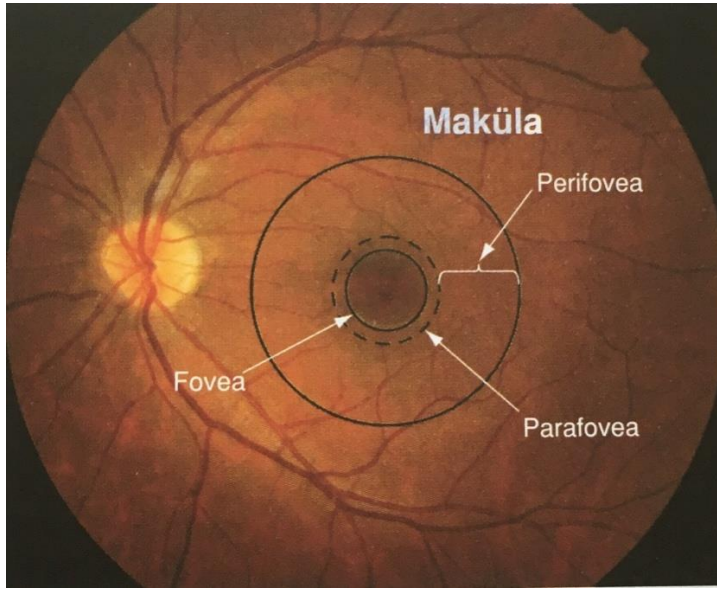
GENEL BİLGİLER

ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Nörosensöryal Retina

Anatomistler tarafından makula lutea veya sarı nokta olarak tanımlanan alan retinanın ksantofil içeren kısmıdır. Histolojik olarak makula 5-6 mm çapında iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan ve temporal damar arkuatları arasında dikey olarak yerleşmiş alandır. Başta lutein ve zeaksantin olmak üzere oksijenlenmiş karotenoidler, merkezi makula içinde birikir ve sarı rengi oluşturur. Bu karotenoidlerin antioksidan özellikleri vardır ve mavi dalga boyundaki ışığı süzerler. Böylece muhtemelen ışığa bağlı hasarı azaltırlar (16).

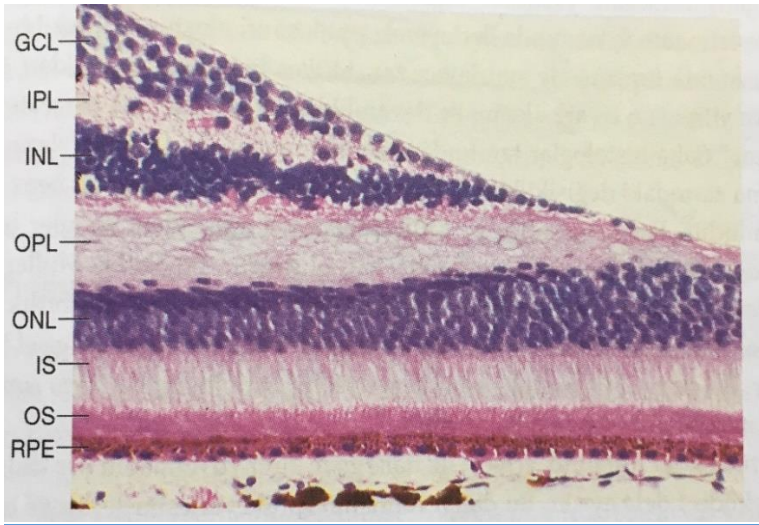
Makulanın renkli görme ve yüksek görme keskinliğinden sorumlu merkezi 1,5 mm'lik kısmı fovea olarak adlandırılır. Fovea içinde damarların bulunmadığı alana foveal avaskuler zon (FAZ) adı verilir. Fovea içinde 0,35 mm çaplı, kon hücrelerinin ince ve yoğun olarak bulunduğu foveola adı verilen bir çukur bulunur. Foveola içindeki küçük çukurlaşmaya umbo denir. Fovea çevresinde 0,5 mm genişliğindeki ganglion hücre, iç hücre ve dış pleksiform tabakalarının en kalın olduğu alan parafoveal alan olarak adlandırılır. Bu alanın çevresinde yaklaşık 1,5 mm çapında perifoveal alan adı verilen bir halka bulunur (16).



Şekil 1. Anatomik makula (arka kutup ya da area santralis olarak da adlandırılır) (17)

Retinanın tabakaları histolojik kesitlerde rahatlıkla görülebilir. İçten dışa doğru retina tabakaları:

1. İnternal limitan membran (ILM)
2. Sinir lifi tabakası (NFL)
3. Gangliyon hücreleri tabakası (GCL)
4. İç pleksiform tabaka (IPL)
5. İç nükleer tabaka (INL)
6. Dış pleksiform tabaka (OPL)
7. Dış nükleer tabaka (ONL)
8. Eksternal limitan membran (OLM)
9. Rod ve koni hücrelerinin iç ve dış segmentleri (IS, OS)
10. Retina pigment epiteli (RPE) (16)



Şekil 2. Retina tabakaları: Foveola bölgesinde, iç tabakalar bulunmaz (18).

Fotoreseptörlerin yerleşimi ve dağılımı retinadaki topografik yerleşimlere göre değişir. Fovea merkezinde sadece kon hücreleri ve bunları destekleyen müller hücreleri bulunurken rod hücreleri bulunmaz. Merkezden uzaklaştıkça kon fotoreseptörleri azalır. Fiksasyon noktasından itibaren 20 derece civarındaki bir alanda rod hücreleri yoğun olarak bulunur. Çevre retinaya doğru rod hücrelerinin yoğunluğu da azalır (16).

Retina Pigment Epiteli

Bruch zarı ile retina arasında bulunur. Nöroektoderm kökenli olan bu tabaka pigmente, tek katlı küboidal hücrelerden oluşur. Retina pigment epitelinin apikal kısmı, fotoreseptör hücre tabakası ile komşudur ve her bir RPE hücresinin apikal kısmındaki villöz çıkıntılar, fotoreseptör hücrelerinin dış segmentini sarar. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, dış kan-retina bariyerini oluşturur. (16)

RPE'nin retina işlevlerine katkıları;

- Işığın absorbe eder.
- Retina altı boşluğu devam ettirir.
- Rod ve kon hücrelerinin dış kısımlarını fagosite eder.
- Retinal ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasına katılır.
- Dış kan retina bariyerini oluşturur.
- İyileşme ve skar dokusu oluşturur (16).

Yaşlanma ve toksik mekanizmalar sonucu RPE hücre fonksiyonunda ve sayısında azalma meydana gelir. Dolayısıyla kalan RPE hücrelerinin üzerindeki yük artar. Tam metabolize edilemeyen artık materyaller zamanla RPE hücrelerinin stoplazmasında birikir. Biriken bu fagozomal partiküllere lipofussin granülleri denir. Artan lipofussin hücre stoplazmasını daraltarak ve metabolizmayı bozarak apoptozise yol açar. Bu şekilde oluşan RPE hücre hasarı ve sonuçta gelişen fotoreseptör hücre kaybı YBMD patofizyolojisinde rol oynamaktadır (16, 19).

Bruch Membranı

RPE'nin taban kısmını saran membrandır. İçten dışa doğru beş tabakası;

- RPE bazal zarı
- İç gevşek kollogen alan
- Esnek liflerin oluşturduğu orta tabaka
- Dış kollogen gevşek alan
- Koryokapillaris endotelinin bazal zarı

Yaşam boyunca, yağlar ve oksidatif hasara uğrayan maddeler bruch membranı içinde birikmektedir (16).

Koroid

Kan posterior silyer arterler ile koroide girer. Haller tabakası olarak bilinen koroid damarlarının dış tabakasındaki damarlar Sattler tabakası olarak bilinen tabakadaki daha küçük çaplı damarlarla birleşir. Bu şekilde arteriyel basıncın koroid seviyesine gelmesi düzenlenir. Arka kutupta koryokapillaris işlevsel olarak lobül oluşturan ağsı bir yapıya sahiptir. Bu ağsı yapı fovea altında 4-5 kat iken ora serrataya doğru gidildikçe azalır ve 1-2 kata kadar düşer. Kan koryokapillaris venüller içerisinde toplanır ve vorteks venleri ile üst oftalmik vene ulaşır. Ağırlığına göre metabolizması en yüksek dokulardan biri olan retinanın bir bölümü yoğun kan akımına sahip olan koroid tarafından beslenmektedir. Koroidi terk eden venöz kanda bile çok yüksek oranda oksijen bulunduğundan koryokapillaris üzerindeki RPE hücrelerinin oksidatif hasar olasılığı da yüksektir (16).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

YBMD, katarakt ve glokomdan sonra dünyada 3. sıklıkta körlüğe neden olan hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde ise geri dönüşsüz körlüğe yol açan başlıca sebep olarak tespit edilmiştir (20,21). Kirchberger ve arkadaşları çalışmasında YBMD %36,2 ile yaşlılarda en sık görülen görme bozukluğu nedeni olarak tespit edilmiştir (22). Li ve arkadaşları ise toplumun 65-75 yaş aralığındaki kesiminin en az %10'unun YBMD nedeniyle merkezi görmesini kaybettiğini, 75 yaşın üzerindekiilerin %30'unun görmesinin YBMD nedeniyle etkilendiğini bildirmişlerdir (23).

YBMD genellikle bilateral görülür ancak tutulum zamanı ve şiddeti açısından gözler arasında farklılıklar olabilir. Gözlerden birinde KNV (koroid neovaskularizasyonu) varlığı durumunda diğer gözde 5 yıl içerisinde KNV gelişme riski %50-60 civarındadır (24).

YBMD Asyalılarda %7,4 Afrikalılarda %7,1 Avrupalılarda %12,3 sıklığında saptanırken geç YBMD'nin en sık Beyaz ırkta görüldüğü, en az ise Siyah ırkta

görüldüğü bildirilmiştir (23, 25, 26). YBMD'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterirken cinsiyetler arasında fark saptanmadığı çeşitli prevalans çalışmalarında gösterilmiştir (27,28).

Beaver Dam çalışmasında yaşla ilişkili makulopati lezyonlarının yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, 75 yaş ve üzeri bireylerde 43-54 yaş grubundaki bireylere göre daha fazla insidansa sahip olduğu gösterilmiştir (29).

POLA çalışmasında (30) ise YBMD'nin 3 yıllık insidansı % 0.49 olarak saptanırken insidansın yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı ve 80 yaş ve üstü katılımcılarda % 3.41'e ulaştığı bildirilmiştir.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ

Sabit Risk Faktörleri

1. Yaş: 60-80 yaş arasındaki 1000 kişiyle yapılan epidemiyolojik çalışmada YBMD prevalansının her iki cinsiyette yaş arttıkça arttığı 60-64 yaş arasında % 2,3; 65-69 yaş arasında % 5,9; 70-74 yaş arasında % 12,1 ve 75-80 yaş arasında ise % 27,3 olduğu bildirilmiştir (3). Yapılan başka çeşitli epidemiyolojik çalışmalar da YBMD insidans, prevalans ve progresyonun yaşla birlikte arttığını göstermiştir (31-37).

2. Cinsiyet: Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstü populasyonda erken YBMD insidansı kadınlarda iki kat fazla bulunmuştur (29). Ancak yapılan birçok çalışma YBMD sıklığı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında bir fark olmadığını göstermiştir (37-39).

3. Irk/Etnik Köken: YBMD prevalansı ırk ve etnik kökenlere göre farklılıklar göstermektedir. YBMD tipleri beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yaygın olarak görülür (40,41). Neovasküler YBMD, Amerika, Avustralya ve Hollanda'daki beyazların çoğunda İzlanda ve Norveç'teki benzer nüfus tabanlı çalışmalarda görülen coğrafik atrofiye göre daha sıktır (41).

4. Genetik Yatkınlık: Genetik yatkınlık YBMD gelişimi üzerinde önemli bir role sahiptir. Erken ve geç YBMD prevalansının, geç YBMD'li hastaların akrabalarında anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (42). Utah

populasyonunda YBMD'li 4764 hastada yapılan populasyon temelli vaka-kontrol çalışmasında YBMD'nin ailesel dağılımı ve riski araştırılmıştır. YBMD için nüfusa atfedilebilir risk (PAR) 0,34 olarak bildirilmiştir. Akrabalarda tekrarlama riski, kardeşlerde 2,95; birinci kuzenlerde 1,29; ikinci kuzenlerde 1,13; ve ailelerde 5,66 olarak bildirilmiştir (43). Yapılan çalışmalarda 1q25-31 ve10q26 lokusları YBMD ile en sık ilişkili lokuslar olarak bildirilmiştir (44,45).

5. Oküler Risk Faktörleri:

- a. **Hipermetropi:** Yapılan çalışmalarda hipermetropik kişilerde druzen ve yaş tip YBMD gelişiminin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (46,47).
- b. **İris Rengi:** Melaninin; serbest radikalleri temizlemesi nedeni ile oksidatif hasarı azalttığı ve antianjiyojenik özelliğinin olabileceği dolayısı ile de YBMD gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle koyu iris renginin YBMD riskini azalttığına dair yayınlar mevcuttur (48).
- c. **Katarakt cerrahisi:** Cerrahi sonrası hem ultraviyole ışık koruyucu 'kalkan'ın ortadan kalkması hem de cerrahi inflamasyon nedeni ile YBMD progresyonu (daha sık olarak coğrafik atrofiye) olabileceği bildirilmiştir (49,50).
- d. **Optik Diskte Çukur / Disk (c/d) Oranı:** Cup/Disk oranının yüksek olduğu kişilerde eksudatif tip YBMD gelişme riskinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (51).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1. **Sosyoekonomik Durum:** Ekonomik durum, eğitim düzeyi, medeni durum ve meslek gibi faktörlerin YBMD ile ilişkisi epidemiyolojik çalışmalar ile henüz teyit edilmemiştir. Düşük eğitim düzeyi ile YBMD sıklığının ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (52), YBMD ile eğitim düzeyinin ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (53). YBMD riski için ilişkili olan hayat stili açısından eğitimin önemi olabilir (54).

2. **Sigara:** Yapılan çalışmalar, sigaranın YBMD riskini arttırdığını ve sigara içenlerde YBMD gelişiminin en az 5 - 10 yıl öne çekildiğini göstermiştir (29, 55-57).

3. **Antioksidan, Vitamin ve Mineral Desteği:** C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeaksantin), antioksidan enzimler (glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz) ve selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi mineraller YBMD patogenezinde önemlidir. Bu maddelerin eksikliklerinin YBMD ile ilişkili olabileceğini ve bu maddelerin diyetle alınmasının YBMD riskini azaltacağını düşündürmüştür (54). Bu maddelerin uygun formülasyonla preparat halinde alınmasının erken YBMD sıklığı üzerine olan etkisi belirlenemese de orta evre YBMD olgularının ileri evre YBMD'ye ilerlemesini geciktirdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (46, 58-63). AREDS 22 No'lu çalışmasında lutein ve zeaksantin alımının YBMD gelişim olasılığını azalttığı bildirilmiştir (64). Çinko RPE'de süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerin kofaktörü olarak görevlidir ve erken ve geç YBMD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (65). Diyetle balık ve balık yağının alınması YBMD riskini azaltır. Kolesterol ve doymuş yağ asitlerinin fazla miktarda alınması ise YBMD sıklığını ve progresyonunu artırır (66).

4. **Alkol:** Alkol ile YBMD arasındaki ilişki üzerine çelişkili sonuçlar bildirilse de mevcut bilgiler alkolün YBMD üzerinde önemli etkisi olmadığını düşündürmektedir (54,67).

5. **Obesite ve Fiziksel Aktivite:** Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve abdominal obesite ile YBMD arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenmenin YBMD'den koruyucu olduğu bildirilmektedir (58, 61, 62, 66, 67).

6. **Güneş Işığı:** Yaz aylarında açık havada kalma süresi ile ileri YBMD ilişkisini ve güneş ışığına maruziyet ile 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (68,69).

7. **İlaçlar:** İlaçların YBMD ile ilişkisini saptamaya yönelik birçok çalışma mevcuttur. Statin gibi kolesterol düşürücü ilaçların yaş tip YBMD

riskini azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca beta-blokörlerin erken YBMD riskini düşürdüğü söylenmektedir. Son olarak aspirin kuru tip YBMD'nin yaş tipe dönüşümüyle ilişkili olabilir. Ancak ilgili çalışmalar tam uyum içinde değildir (54, 67, 70-72).

8. Kardiovasküler Hastalık: Druzen depolanması ile ateroskleroz gelişimi arasında benzerlikler bulunmaktadır. Kardiovasküler hastalıklardaki klasik risk faktörleri aynı zamanda YBMD için de risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda YBMD hastalarında felç ve koroner kalp hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak YBMD ile kardiovasküler hastalık risk faktörleri arasında tutarlı veya güçlü ilişkiler olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (40, 54, 67, 73).

9. Kan Basıncı ve Hipertansiyon: Yaş tip YBMD ile tedavisiz hipertansiyon ve 95 mm Hg'den büyük diastolik kan basıncı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67, 70, 74).

10. Kolesterol Seviyesi ve Diyetle Yağ Alınması: Diyetle bilhassa bitkisel veya tekli-çoklu doymamış yağ olmak üzere fazla miktarda alınan yağın YBMD ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir. Ayrıca lipit metabolizmasını kodlayan LIPC ve CETP genleri de YBMD ile ilişkilidir (54, 67).

11. Hormonal Faktörler: Kadınlarda postmenapozal östrojen kullanımının neovasküler YBMD riskini azalttığına dair çalışmalar vardır. Östrojenin YBMD açısından koruyucu etkisi olabilir; ancak aralarında bir ilişki olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (59, 75, 76).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU ETYOPATOGENEZ

Retina Pigmet Epiteli (RPE) ve Fotoreseptörler

Koryokapillaris, RPE ve Bruch membranındaki değişimler YBMD patogenezindeki ilk değişikliklerdir. RPE hücreleri fotoreseptörlerin atılmış dış segment disklerini fagosite ederler. Serbest radikal oluşumu çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin fotoreseptör dış segmentlerinde yer alan bazı moleküllerde hasar oluşturabilir. Fagositoz sonrası lizozomal enzimler bu hasar görmüş anormal molekülleri tanıyamaz ve moleküler parçalanma gerçekleşmez. Sonuç olarak

sindirilemeyen diskler RPE hücresinde lipofussin şeklinde birikir. Lizozomal proteaz olan katepsin D gibi enzimler, rod dış segmentlerinin sindiriminden sorumludur ve bu süreçte inaktive olur. Sonuçta melanolizozom ve melanolipofussin gibi kompleks granüller artar. Lipofussin birikimi sitoplazma hacminin azalmasına neden olarak hücre organellerine yer bırakmaz ve sonuç olarak fotoreseptörlerin yenilenme süreci bozulur. Lipofussin birikimi RPE hücrelerinde otofajiye neden olur. Otofajiye uğrayan RPE hücrelerinin yerleri komşu RPE hücreleri ile doldurulur. Bunun sonucunda RPE tabakasındaki hücreler daha kısa ve daha geniş yüzeyli bir hal alır. Böylece yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinde kayıp başlar. Bu kayba rağmen her bir RPE hücresinin görevli olduğu fotoreseptör sayısı değişmez (fovea merkezde bu oran 24:1'dir). Böylelikle fotoreseptör hücre sayısında da kayıp gelişir. RPE hücrelerinin bazal yüzeylerindeki katlantıların kaybolması ve akabinde anormal bazal membran birikimi gerçekleşen önemli diğer değişikliklerdendir. RPE hasarı ve daha ileri patogenetik süreç hem kalıtsal risk faktörleri hem de sigara başta olmak üzere çevresel faktörlerden etkilenir (31-34, 54, 67, 77-81).

Bruch Membranı

Bruch membranı ekstrasellüler matriksten (ECM) oluşan ve matriks metalloproteinazlar ile (MMPs) metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMPs) aracılığıyla sürekli kendini yenileyen bir yapıdır. Bruch membranı yaşlanma ile kalınlaşır. Bu kalınlaşmaya TIMPs artışı ile ECM yenilenmesinde azalma da katkıda bulunur. Yaşamın ilk dekadında 2 µm olan Bruch membran kalınlığı 10. dekatta 4,7 µm kalınlığa yükselmektedir. Bu kalınlaşma başlıca kollajenöz tabakada liflerin sayıca artışıyla olur. Buna ek olarak çapraz bağdaki artış nedeniyle kollajen çözünürlüğünde azalma da görülür. Ayrıca elastik laminada mineralize depozit ve lipit içeriği artar, bazal laminar ve bazal lineer depozit gelişimi olur. Son olarak peroksidize lipitler yaşla orantılı olarak bruch membranında artar.

Fotoreseptör dış segmentlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinden türemiş olan peroksidize lipitlerin anjiyojenik sitokin aracılığı ile neovaskularizasyonu uyardıkları gösterilmiştir. Bruch membranında kalınlaşma hidrolik ileticiliğin azalmasına ve sıvı geçirgenliğine karşı direnç gelişmesine neden olur. Kollajen çapraz bağdaki artış ile bruch membranı rijiditesi artar. Ayrıca gözenekler daralır ve protein molekülleri geçişi zorlaşır. Bruch membranındaki debris birikimi ve

kalınlaşma RPE dejenerasyonunun bir sonucu olduğu gibi, RPE hücrelerinin ileri hasarının da nedenidir. Bruch membran kalınlaşması ile dış retinal tabakaların oksijenlenmesini bozar (31-34, 54, 67, 77-81).

Koroidal Perfüzyon

Koroid kan akımı yaşlanma ile azalır. Koroid kalınlığı doğuştan 200µm iken orta tabakadaki orta boy damarların azalması ile 90 yaşlarında 80µm'ye düşer. Büyük koroid damarlarının belirginleşmesi senil tigröid fundus görünümüne neden olur; bu duruma RPE kaybı yanısıra koroidal atrofi neden olur. YBMD ara ve ileri evrelerinde koroid perfüzyon bozuklukları olur. RPE'den salınan büyüme faktörleri koroid damarlarının modülasyonunda rol oynar. RPE dejenerasyonu ve bruch membranı kalınlaşması salınan büyüme faktörlerinin koryokapillaris geçişini azaltır. (31, 32, 34, 54, 67, 77-79).

Retina Pigment Epiteli Hipo-Hiperpigmentasyonu

Pigmenter değişiklikler fundusta görülebilen ve YBMD patogenezinde önemli olan değişikliklerdendir. RPE içinde biriken lipofussin ve melanolipofussin RPE hücrelerinin genişlemesine ve normal şekillerini kaybetmesine neden olur. Aynı zamanda RPE'nin bazal yüzeyindeki katlantılar kaybolur ve yüzey alanı azalır. Bir kısım RPE'de ise lipoidal dejenerasyon ortaya çıkar. Aşırı fagositoz yükü RPE hücrelerinin şişmesine, apikal yüzeylerindeki mikrovillusların silinmesine ve fagositozun iyice bozulmasına neden olur. Bu değişiklikler fundusta benekli küçük pigment kümelenmeleri şeklindeki pigment değişiklikleri olarak görülebilir. Lokal RPE hipertrofisi alanları fundusta fokal hiperpigmentasyon alanları olarak görülür. RPE altında, retina altında veya dış nükleer tabaka içinde hiperpigmente hücre kümeleri bulunabilir. Ön retinal katlara da pigment göçü olabilir. Bu hiperpigmente alanlar optik koherens tomografide (OKT) hiperreflektif noktalar olarak görülür. Canlılığını kaybeden RPE hücrelerinin yerini komşu RPE hücrelerinin genişleyerek doldurması incelmış hipopigmente hücrelerin ortaya çıkmasına neden olur. RPE hücrelerinin boşlukları kompanze edemez hale gelmesi atrofiye neden olur. Sonuçta hiperpigmentasyon, sonrasında hipopigmentasyon ve en sonunda atrofi gelişir. Bu değişikliklere druzen eşlik edebilir veya etmeyebilir. İlerleyici RPE bozukluğuna fotoreseptör kaybı eklenir ve dış nükleer tabakadaki nükleus sayısı azalır. İç

segmentler daha kısa ve şişkin hale gelir; dış segmentler, RPE apeksi üstündeki membran birikintileri ile sonlanmaya başlar (31-34, 54, 67, 77-81).

Druzen

RPE bazal membranı ile bruch membranının iç kollajen tabakası arasında kollajen ve RPE hücre artıklarını içeren bazal membran benzeri materyal ve membranöz debris birikimi olur ve müteakip druzen gelişir. Bruch membranı ile RPE arasındaki ekstrasellüler debrislerin fokal birikintileri olan druzen ve RPE değişiklikleri makulada görülen en erken YBMD bulgularıdır. Druzen büyüklüğü 63 µm'dan azsa küçük druzen, 63 µm ile 125 µm arasında ise orta ya da intermediyer druzen, 125 µm'dan fazla ise büyük druzen olarak adlandırılır. Küçük druzen YBMD göstergesi değildir büyük druzen ise makula merkezinde yerleşmişse YBMD göstergesi sayılır. Druzen içeriği apolipoprotein E, immünglobulinler, amiloid P, kompleman C5, C5b-9n (membran atak kompleksi - MAC), fibrinojen, trombosponin, vitronektinden oluşur (31-34, 54, 67, 77-81).

Bazal Laminer Depozit

RPE hücresi membranı ile bazal membran arasında kollajenöz ve amorf bir materyalden oluşan bu birikim bazal laminer druzen ya da kutikuler druzen olarak da adlandırılır. Genellikle kalınlaşmış bazofilik bruch membran segmentleri üzerinde yer alır. Bazal laminer depozit YBMD ile ilişkili olabilir ya da normal yaşlanma sürecinde de ortaya çıkabilir. Anjiyografide çok sayıdaki küçük sert druzenin oluşturduğu yıldızlı gökyüzü manzarasına benzer (31-34, 54, 67, 77-82).

Bazal Lineer Depozit

Bruch membran iç kollogen tabakasıyla RPE bazal membranı arasında oluşan membranöz birikintilerdir. Bazal lineer depozit druzene benzer bir şekilde bazal membran altında gelişir ancak tabaka halindedir ve bazen bruch membranının kollajen tabakasına sızabilir. Bu birikintiler sonrasında fundusta görülebilen yumuşak druzeni oluşturabilir. Druzen fokal bir birikintidir. Bazal lineer depozit druzenin aksine diffüz birikintidir ve RPE ile bruch membranı arasındaki yapışıklığı bozar. Bunun sonucunda ileri YBMD evresinde RPE ile bruch membranı arasında serum ve kan birikerek PED (pigment epitel dekolmanı) oluşturabilir ya da neovasküler damarlar bu aralığa ilerleyebilir (31-34, 54, 67, 77-81, 83).

Retiküler Psödodruzen

Sarımsı renkte yaklaşık 250 µm çapında yumuşak druzene benzeyen ama retina altında olan ve druzene benzer bir şekilde membranöz atık, kolesterol, kolesterol esterleri ve kompleman gibi maddelerden oluşan birikintilerdir. OKT’de daha fazla sayıda oluşu ve retina altı yerleşimi ile druzenden ayrımı yapılabilir. Retiküler psödodruzen YBMD için bağımsız risk faktörüdür. Yumuşak druzenle karşılaştırıldığında daha geç yaşlarda görülür ve ileri yaş YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31, 35, 54, 67).

Lipofussin Birikimi

Retinaya otofloresans özellik veren ve yaşlanma ile retinada artan lipofussin içindeki en önemli florofor A2E retinoididir. Işığa duyarlılaştırıcı etkiye sahip A2E molekülü mavi ışık kaynaklı apoptozise aracılık yapmaktadır. Ayrıca A2E molekülünün kompleman sistemini uyardığı, RPE üzerinde hücre ölümü ve atrofi ile sonuçlanan toksik etkisinin olduğu gösterilmiştir (31-36, 54, 67, 77-83).

Amiloid Birikimi

YBMD’de amiloid beta ve apolipoprotein E birikimi görülür. Normal lipit metabolizması ve transportunda görevli apolipoprotein E druzenin içeriğindeki başlıca proteindir. Druzenin önemli içeriklerinden olan amiloid beta YBMD’deki inflamasyona bağlı RPE fonksiyonu bozulmasında rol oynar. Ayrıca vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonunu uyarıp pigment epitelium derive faktörü (PEDF) salınımını azaltarak proanjiojenik özellik gösterir (31,32, 54, 67, 77-79).

İnflamasyon ve İmmün Cevap

Dejenerasyona uğramış RPE hücreleri kaynaklı membranöz debriler, bruch membranındaki çatlaklara yakın koroid içinde de etki gösteren düşük seviyede kronik inflamatuvar cevaba yol açarak KNV’ye kadar giden olaylar zincirine katkıda bulunur. Bazal laminer depozit ve bazal lineer depozit oluşumuna yol açan lipoproteinler ve amiloid beta birikimi kronik inflamasyonu uyarır. MMPs ve TIMPs aracılı ECM fonksiyon kaybı bruch membranında değişikliklere ve druzen oluşumuna neden olur ve kompleman sistemi aktive olur. Sonuç olarak RPE bazal membranında MAC oluşur ve C5b, C6, C7, C8 ve polimerize C9’un bağlanması ile membranda gözenekler açılır. MAC RPE’de fonksiyon bozukluğuna neden olur

ayrıca dış retinal tabakalarda atrofiye sebep olur. C5a proanjiyojenik etkiler gösterir KNV gelişimine katkıda bulunur (31-36, 54, 67, 77-85).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA KLİNİK SINIFLANDIRMA

YBMD klinik olarak iki tipe ayrılır: Kuru tip; atrofik tip ya da neovaskuler olmayan tip olarak da adlandırılır. Yaş tip; eksüdatif tip ya da neovaskuler tip olarak da adlandırılır.

Erken YBMD makulada RPE değişikliği ve yumuşak druzen bulunması iken; geç YBMD ise coğrafik atrofi ve eksüdatif YBMD'nin gelişmiş olmasına denir (29). Age- Related Eye Disease Study (AREDS) grubu YBMD'yi düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere progresyon açısından kategorilere ayırmıştır (86).

1- Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

- a) ***Düşük riskli non-neovaskuler YBMD:*** Makulada sert druzene pigment epitel değişikliğinin eşlik edebildiği ve normal görme keskinliği ile karakterizedir.
- b) ***Orta riskli non-neovaskuler YBMD:*** Unilateral ya da bilateral orta boy ve büyük boy druzenle birlikte merkezi tutmayan coğrafik atrofi ile karakterizedir.
- c) ***Yüksek riskli non-neovaskuler YBMD:*** Bir gözde pigment epitel değişikliği, yumuşak druzen ve konfluent druzen ile birlikte bir gözde ya da her iki gözde foveayı içine alan coğrafik atrofi ile karakterizedir. 5 yıl içinde KNV gelişme riski yaklaşık %10 olarak saptanmıştır.

2- Geç Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Geç evre YBMD iki bulgu ile karakterizedir

- a) ***Coğrafik atrofi***
- b) ***Neovaskuler YBMD***

KURU (ATROFİK / NONNEOVASKULER) TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

Kuru tip YBMD'nin karakteristik bulguları druzen, RPE değişikliği, coğrafik atrofi ve fokal hiperpigmentasyondur. YBMD hastalarının %85-90'ı kuru tiptir. Kuru

tipte ağır görme kaybı % 10'dur. Kuru tipte görme kaybı yıllar içinde yavaş yavaş ilerler ancak yaş tipe dönüşürse ani görme azalması da gerçekleşebilir (87).

Druzen

Küçük, yuvarlak ve sarı renkte olan druzen histolojik olarak bruch membranının iç kısmındaki bazal membranın anormal şekilde kalınlaşmasıdır. YBMD'nin en önemli başlangıç bulgusu olan druzenler genellikle üzerindeki fotoreseptörleri etkilemezler dolayısıyla görme şikayetlerine yol açmazlar (87).

Druzenler boyuta göre;

1- Küçük druzen: <64 µm

2- Orta druzen: 63- 124 µm

3- Büyük druzen: >124 µm şeklinde sınıflandırılır.

Druzenler klinik görünümüne göre ise;

Sert Druzen: Çapı 64 mikrondan küçük olan belirgin sınırlı ve en sık görülen druzen tipidir. Fundus floresein anjiografide (FFA) sert druzen erken ve parlak hiperfloresans verir (87).

Yumuşak Druzen: Bruch membranının iç katmanında yaygın kalınlaşma ile birlikte olup çapı 64 mikrondan büyük druzenlerdir. Bir araya gelerek konfluent druzen oluştururlar. FFA'da geç dönemde boyanır veya yaygın kalınlaşma bölgelerinde göllenme görülür. Konfluent ve büyük yumuşak druzende atrofi ve KNV gelişme riski sert druzene göre daha yüksektir (24, 87).

Gerileyen ve Kalsifik Druzen: RPE incilmesi veya atrofisinin eşlik edebildiği sınırları keskin, kalsifiye lezyonlardır. FFA'da pencere defektleri hiperfloresan görünürken kalsifik druzen hipofloresan izlenir. (24).

Retiküler Psödodruzen: 125-250 µm çapında, sınırları belirsiz, yuvarlak lezyonlardır. En çok üst temporal ark çevresinde görülür. FFA'da genellikle görülmez. İSYA'da erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolurken, geç fazda ise hipofloresan noktalar görülür. KNV geliştirme riski yüksektir (88).

Kuru tip YBMD druzenlerin varlığına ve boyutuna göre evrelendirilir.

Evre 1: Bir gözde druzen yoktur ya da birkaç adet küçük druzen (<63 mikron) mevcuttur. Bu evrede YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir.

Evre 2: Birkaç adet (20'den az) orta büyüklükte (63-124 mikron) druzen veya pigmenter değişiklikler mevcuttur. Bu evre erken evre YBMD olarak değerlendirilir.

Evre 3: En az bir büyük druzen (≥ 124 mikron) ya da yumuşak ve sınırları belirsiz ise yaklaşık 20 adet, sert ve sınırları keskin ise yaklaşık 65 adet olmak üzere çok sayıda orta büyüklükte druzen ya da fovea merkezinin dışında coğrafik atrofinin bulunduğu evre olarak tanımlanır.

Evre 4: Coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaştığı evredir. İleri evre kuru tip YBMD olarak kabul edilir (88).

Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri: YBMD'de RPE hücrelerinde atrofi, sayıca azalma ve fokal hiperpigmentasyon gelişebilir (87).

Noncoğrafik atrofi: RPE'de gelişen fokal atrofidir. Sınırları keskindir ve bu bölgede koroidal damarlar seçilebilir. RPE ve fotoreseptör kaybına koryokapillarisdeki vaskuler yetmezlik de eşlik eder. Zamanla büyük koroid damarları belirginleşir. FFA'da erken dönemde pencere defektiyle uyumlu hiperfloresans vardır ve geç dönemde giderek azalır (86, 87, 89, 90). Atrofi birleşik olmayan benekli bir şekilde ise coğrafik olmayan atrofi, birleşik ise coğrafik atrofi adını alır (87, 91).

Coğrafik atrofi: RPE'deki geniş atrofi alanlarına sensorial retina ve koryokapillarisin atrofisi eşlik eder. Foveayı içeren bu atrofiler damar arkalarını aşmaz. Atrofi druzenle ilişkili olarak gelişebildiği gibi druzene bağlı olmadan da gelişebilir. RPE hücre kaybını başlatan önemli bir faktör olan druzenler coğrafik atrofi geliştiğinde kaybolurlar. FFA'da koryokapillaris atrofik olduğu için erken fazda hiperfloresans izlenmez. Geç fazda ise koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans izlenir. Santral coğrafik atrofiye bağlı yasal körlük insidansı %12-20 arasındadır (86-95). Sunness ve arkadaşlarının çalışmasında lezyon büyüklüğünde son 2 yılda gözlenen değişikliğin en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (96).

YAŞ TİP (EKSUDATİF / NEOVASKULER) YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

KNVM (koroid neovaskuler membran) yaş tip YBMD'nin en önemli bulgusudur. Bunun dışında pigment epitel dekolmanı, eksudasyon, retinal-subretinal hemoraji veya diskiform skar görülebilir. Tedavi edilmediği takdirde fotoreseptör hasarı ve sonuç olarak görme kaybı gelişir (78, 87, 97).

KNVM tanısında altın standart FFA'dır. FFA ile klasik KNVM, ocult KNVM, PED ve diskiform skar gösterilebilir. Yaş tip YBMD'nin %10-15'ini oluşturur (87). Eksudatif tip YBMD'nin semptomları; metamorfopsi, santral veya parasantral skotom ve ani görme azalmasıdır. Macular Photocoagulation Study (MPS) grubu klasik ve gizli KNVM şeklinde KNVM'yi anjiyografik olarak ikiye ayırmıştır (91).

Klasik Koroid Neovaskularizasyon (KNV): FFA'nın erken fazında hiperfloresans gösterir transit fazında giderek parlaklık artar, ilerleyen fazlarda sızıntı nedeniyle sınırları silikleşir (87). Klasik KNV foveal avaskuler zon (FAZ) merkezine olan mesafesine göre 3'e ayrılır. FAZ'ın merkezini tutuyorsa subfoveal KNV, FAZ merkezini tutmayan ancak FAZ merkezine 1-200 µm arası mesafede olan lezyonlar jukstafoveal KNV, FAZ merkezine 200 µm'dan daha uzak olanlar ekstrafoveal KNV olarak adlandırılır (98). KNV, içerdiği klasik komponentin miktarına göre de saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak adlandırılır. Saf klasik KNV'de klasik komponent lezyonun tamamını kapsar. Baskın klasik KNV'de klasik komponent lezyonun %50 ve üzerini kapsar. Minimal klasik KNV'de ise klasik komponent lezyonun %1-49'unu içerir (87).

Gizli Koroid Neovaskularizasyon (KNV): Klasik komponent içermez. Fibrovaskuler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belli olmayan geç sızıntı olmak üzere iki formu vardır. Fibrovaskuler PED'de irregüler RPE elevasyonu mevcuttur. FFA'da ilk safhalar RPE'nin benekli granüler düzensiz floresansı ile karakterizedir. İlerleyen safhalarda bu bölgelerden klasik KNV'deki kadar yaygın olmayan sızıntı meydana gelir (5, 87, 99-101). Kaynağı belli olmayan geç sızıntı en iyi FFA'nın geç fazlarında değerlendirilir. Erken evre zayıf hipofloresans veren bu lezyon geç fazda RPE düzeyinde sınırları belirsiz, benekli hiperfloresans ve boyanın retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı gösterir (87, 102). Ayrıca yaş tip YBMD'de PRE yırtığı, lokakize subretinal sıvı, kistoid makula ödemi, intra/subretinal lipit depolanması, Subretinal hemoraji, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, diskiform skar, eksudatif retina dekolmanı gibi bulgular görülebilir (98).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Optik koherens tomografi (OKT) gözün kesitsel görüntülerini veren, B- modu ultrason analogu olan, retina hastalıklarının tanısında çok önemli bir inceleme metodudur. OKT; YBMD ve diğer makula hastalıklarının, optik siniri ilgilendiren hastalıkların tanısında ve takibinde kullanılabilir. KNV'nin lokalizasyonu, büyüklüğü ile eşlik eden hemoraji, subretinal-intraretinal sıvı, eksüdasyon, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ve lokalizasyonunun belirlenmesinde ve ayrıca tedaviye cevabın takibinde kullanılır.

Son yıllarda geliştirilen “Enhanced Depth Imaging (EDI)” tekniği kullanılarak OKT cihazıyla koroid damar yapısı görülebilir. Sklera sınırı seçilerek koroid kalınlığı ölçülebilir (103-104).

OKT görüntülerinden oluşan gri skala renkli skalaya dönüştürülebilir. Bu skalada sarı ve kırmızı gibi beyaza yakın renkler yüksek yansıtıcılığı, koyu mavi ve mavi gibi siyaha yakın renkler düşük yansıtıcılığı gösterir. Time domain OKT’de düşük görüntü hızı nedeniyle kaliteli üç boyutlu görüntü elde edilemez ancak spektral domain OKT’de elde edilebilir. RPE, koryokapillaris gibi yapılar yüksek reflektiviteye sahip olduğundan kırmızı renkte görülürken vitreus kavitesi, sıvı olan bölgeler ise düşük reflektiviteye sahip olduğundan mavi-siyah renkte görülür (105).

Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Optik Koherens Tomografi

Farklı druzen tipleri OKT ile ayırt edilebilir. OKT’de sert druzen sivri, küçük RPE kabarıklığı şeklinde görülür. Yumuşak druzende ise bu kabarıklık kubbe şeklindedir. Subretinal druzenoid birikintiler ise RPE’nin üzerinde sensoryel retinanın altındaki konik veya yassı şekilli birikintilerdir. Yumuşak druzen ve subretinal druzenoid birikintilerin görülmesi hastalığın neovaskuler tipe dönüşme riskinin daha fazla olduğunun göstergesidir. Bunun dışında druzen alanı, hacmi ve zaman içinde druzende gelişen farklılıklar progresyon açısından yol gösterici olabilir. OKT’de druzene üstündeki IS/OS bandı ve ELM’de hasar ile dış nükleer tabakada belirgin incelme gibi nörosensoryel retina değişiklikleri sıklıkla eşlik eder. Orta evre YBMD bulgusu olan dış nükleer tabakada kalınlaşma OKT’de görülebilir.

Druzenoid PED birleşik druzenin oluşturduğu kabarıklıktır ve üzerinde neovasküler hastalığa işaret eden subretinal ya da intraretinal sıvı görülmez. Coğrafik atrofi kuru tip YBMD'nin ileri formudur. Druzenin gerilemesiyle ya da druzenden bağımsız olarak RPE hasarı oluşur ve zamanla sensorial retinada da incelme görülür. Fovea başlangıçta korunmuş olabilse de ileri evrelerde foveal atrofi gelişir ve görme kaybı olur. Druzenoid veya seröz PED gerilemesi bazen coğrafik atrofiye neden olabilir (106).

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Optik Koherens Tomografi

OKT YBMD'de hastalık tipinin belirlenmesi, tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir tetkiktir. KNV'de RPE-koryokapillaris bandı lokalize olarak genişleyebilir. Klasik KNV OKT'de RPE üzerinde yüksek yansıtıcılı bir lezyon olarak görülebilir. Beraberinde hastalığın aktif olduğunu gösteren subretinal ya da intraretinal sıvı bulunabilir. Gizli KNV ise RPE altında fibrovasküler PED olarak görülürler. PED kavitesi hiperreflektif ve heterojendir. Fibrovasküler ya da seröz baskın olabilir. Zamanla fibrozis gelişir ve yansıma artışı olur. Seröz ve hemorajik PED eşlik edebilir. Seröz PED optik olarak boştur dolayısıyla alttaki Bruch membranı ince bir çizgi olarak OKT'de görülebilir. Hemorajik PED'de ise pigment epiteline yakın yüksek yansıtıcı özellikli ve alttaki dokularda gölgelenmeye neden olan bir bölge vardır bu nedenle Bruch membranı görülemez. PED'lerde pigment epitel yırtığı gelişebilir bu durumda alttaki dokuların yansıması artar (107, 108).

Coğrafik atrofide OKT'de RPE-koryokapillaris bandı ve nörosensorial retina incelir, bu yapılarıdaki incelmeye bağlı olarak gölgelenme etkisi azaldığı için derin koroidden gelen yansıma artar. Diskiform skarda ise KNVM'nin fibrotik komponentinin artmasından dolayı OKT'de RPE-koryokapillaris bandı genişler, sınırlarında düzensizlik görülür. Bu skar dokusunun üstündeki retina incelir (109).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ

YBMD tanısında altın standart fundus floresein anjiografidir. FFA'da KNV için daha riskli olan lipit içeriği düşük, hidrofilik özellikli druzenler hiperfloresan iken yüksek lipit içeren hidrofobik druzenler ise hipofloresan boyanır (110).

YBMD'de sert druzen, coğrafik atrofi ve RPE atrofisinde pencere defekti sebebiyle hiperfloresans görülür. Yumuşak druzen ve seröz PED'de göllenme tarzı hiperfloresans görülür. KNV ve intraretinal neovaskularizasyonda erken evrede başlayan, progresif ilerleyen, geç dönemde de devam eden sızıntıya bağlı hiperfloresans gözlenir (110, 111).

İntraretinal, subretinal hemoraji veya pigment proliferasyonu floresans blokajı yapar. Ayrıca KNV bulunmayan ileri YBMD'de koroidal vasküler atrofi veya fotodinamik tedavi sonrası vasküler okuzyona bağlı olarak görülebilir. Klasik KNV FFA'da erken dönemde koroidal dolum ile birlikte boyanır ve sınırları belirgindir (110-112). Gizli KNV ise geç dönemde boyanır ve sınırları belirsizdir. Ancak bu iki komponent bir arada da bulunabilmektedir (108, 110, 112).

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİ

PED, hemoraji veya hipofloresans gibi nedenlerle KNVM sınırları ayırt edilemediğinde indosiyanın yeşili anjiografi (ISYA) kullanılır. İndosiyanın yeşili fluoreseine göre proteine daha yüksek oranda bağlandığı için lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez. ISYA'da KNV bulguları hot spot (sıcak nokta) ve plak olarak tanımlanır. Hot spot çapı bir disk çapından küçük, plak çapı ise bir disk çapından büyüktür. Hot spotlar aktif KNV bölgelerini gösterirken plaklar sızdırmayan inaktif KNV'leri gösterir. Her iki bulgunun birlikte bulunduğu kombine lezyonlar da görülebilir (110, 113).

KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ

Yüksek oksijen ve doymamış yağ asidi konsantrasyonu ile uzun süreli ışık maruziyeti retinayı serbest radikal hasarı açısından riskli hale getirir. Bunun yanında yaşlılarda yetersiz beslenme veya mide asiditesindeki azalmaya sekonder emilim bozukluğuna bağlı olarak antioksidan vitamin ve mineral eksikliği görülebilir. Ayrıca yaş ile birlikte retinada serbest oksijen radikalleri giderek birikir, makula bölgesi için

koruyucu olan lutein ve zeaksantin gibi pigmentlerin yoğunluğu azalır. YBMD'yi önlemek için bilinen kesin bir tedavi yoktur. Ancak yaşlılarda antioksidan vitamin ve mineral eksikliğinin hastalığın etyopatogenezinde etken olabileceğini gösteren güçlü epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş ile antioksidan mikrobelerin kronik ve düşük dereceli yetmezliğiyle dokuların oksidatif hasara karşı korunmasız hale gelebileceği öne sürülmüştür. Bu nedenlerle yaşlılarda oral yolla antioksidan mikrobelerin ve mineral takviyesinin YBMD'yi önleme veya progresyonu durdurma etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (114-118).

Age Related Eye Disease Study (AREDS) 1

AREDS (Age Related Eye Disease Study) çalışmaları YBMD gelişimi, progresyonu ve buna bağlı görme kaybı ile ilgili yapılmış en kapsamlı çalışmalardır. 11 merkezde yaklaşık 6 yıl süren 55-80 yaş arası 3640 hastada yapılan AREDS 1 çalışması prospektif, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada YBMD klinik bulgulara göre 4 evreye ayrılarak bir kısmına yüksek doz antioksidan vitaminler (500 mg vit C, 400 IU vit E, 15 mg beta karoten), bir kısmına 80 mg çinko (+ 2 mg bakır), bir kısmına antioksidan vitaminler + çinko verilirken diğer bir kısmına da plasebo verilmiştir. Sonuçta normal ya da erken evre YBMD bulguları olan hastalarda tedavinin yararı gösterilememiştir. Orta ve ileri evre YBMD bulguları olan hastalarda ise antioksidan vitaminler + çinko ilavesi progresyon riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltmıştır (119).

Age Related Eye Disease Study (AREDS) 2

Balıkta bulunan doymamış yağ asidi omega-3 ve makuladaki ksantofil pigmentlerinden olan lutein ve zeaksantinden zengin diyetle beslenen bireylerde ileri evre YBMD'nin daha az olduğuna dair çeşitli epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (64, 120-124).

Makuladaki yoğunluğu periferik retinadan 100 kat fazla olan makula pigmentleri 430-490 nm dalga boylarını (mavi ışık) absorbe ederek doğal güneş gözlüğü olarak görev yaparlar ve oksijen radikallerini baskılayarak antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca lipofussin birikimini azaltırlar (114,115, 122).

80 merkezli 6 yıl süren prospektif, randomize, plasebo kontrollü AREDS 2 çalışması evre 3-4 YBMD'si olan 4203 hastada yapılmıştır (60). Bu çalışmanın esas amacı AREDS 1 formülüne lutein + zeaksantin ve/veya omega 3 eklenmesinin

YBMD progresyonu üzerine etkisini değerlendirmek, bir diğer amacı ise AREDS 1 formülünden beta karoteni çıkartmanın veya çinkoyu azaltmanın YBMD gelişimi ve progresyonu üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Sonuç olarak lutein ve zeaksantin desteği YBMD progresyonunu yavaşlatmakta olduğu ve AREDS 1 formülasyonuna lutein ve zeaksantin eklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Sigara içen veya sigara içme hikayesi bulunan popülasyonda akciğer kanseri riskini arttıran beta karoten formülasyondan çıkarılmalıdır. Çinko dozunun azaltılması YBMD progresyonuna etkili değildir ve olası yan etkiler AREDS I formülünden farklı değildir. Uygun olmayan doz, tedavi süresi, DHA/EPA oranı gibi limitlilikleri olmakla birlikte omega-3 desteğinin olumlu veya olumsuz etkisi gösterilmemiştir (60, 114).

Tablo 1. Age Related Eye Disease Study (AREDS) 1 Günlük Dozlar

C vitamini	500 mg
B vitamini	400 IU
Beta karoten	15 mg
Çinko	80 mg
Bakır	2 mg

Tablo 2. Age Related Eye Disease Study (AREDS) 2 Günlük Dozlar

Lutein	10 mg
Zeaksantin	2 mg
Omega-3 DHA/EPA	1000 mg
Beta karoten	15 ve 0 mg (iki doz)
Çinko	80 ve 25 mg (iki doz)
Bakır	2 mg

YAŞ TIP YAŞA BAğLI MAKULA DEJENERASYONU TEDAVİSİ

1) Lazer Fotokoagülasyon

İyi sınırlı KNV lezyonlarında lazer fotokoagülasyonun görme kaybını engellemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (102, 125-138). Ancak iyi bir tedavi ve nüksün önlenmesi için lezyonun sınırları belirlenerek tamamı tedavi

edilmelidir. Lazer fotokoagülasyon günümüzde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının yaygınlaşması ve olumlu sonuçlarının izlenmesiyle artık genellikle sadece ekstrafoveal, iyi sınırlı klasik lezyonlar için kullanılmaktadır (138, 139).

2) Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi argon lazerden farklı olarak 810 nm'lik modifiye infrared diod ile retina pigment epiteli ve koroidde termal vasküler tromboza yol açarak etki gösterir. Koroid düzeyinde ısı artışı 4-10 °C gibi argon lazere göre (argon lazerde 40 °C) çok minimal olduğundan nörosensorial hasar daha azdır (139-141). Ancak transpupiller termoterapi tedavisiz grupla karşılaştırıldığında görme kaybını engelleme açısından 24 aylık sonuçlarda sınırlı bir alt grup hariç üstünlüğü yoktur. Dolayısıyla YBMD tedavisinde günümüzde pek tercih edilmez (141).

3) Radyoterapi

Patolojik bölgeye direk iyonizan radyasyonun eksternal (teleterapi) veya episkleral radyoaktif plak (brakiterapi) olarak verilmesi şeklindeki tedavidir. Birçok çalışmada yararlı etkileri gösterilemediği için günümüzde pek kullanılmamaktadır (142).

4) Cerrahi Tedavi

Maküler translokasyon cerrahisi ve submaküler cerrahi içerir. Maküler translokasyon cerrahisinde santral retinaya başka bir yerleşim alanı sağlamak için vitrektomi ile arka hyaloid soyulur, retina altına sıvı verilerek retina tamamen dekole edilir. 360 derece periferik retinotomi ile retina optik diske kadar serbestleştirmek amaçlanır. KNV cerrahi olarak çıkarılabileceği gibi termal lazer de uygulanabilir. Dekole edilen retina sağlıklı subretinal dokuların olduğu başka bir bölgeye yerleştirildikten sonra 360 derece periferik endolazer ve silikon enjeksiyonu ile yerinde tutulması amaçlanır (143,144). Submaküler cerrahide fotoreseptör tabakaya hasar vermeden altındaki KNV'nin uzaklaştırılması amaçlansa da yüksek nüks oranı ve persistan KNV gibi komplikasyonlar bu cerrahi sınırlandırmaktadır (145).

5) Antianjiogenik İlaçlar

a) Ranibizumab: VEGF'e karşı antikor etkisi olan monoklonal olarak üretilen ve G1 kappa fare immunglobulininin, hem affinitesi arttırılarak hem de humanize edilerek intravitreal kullanılabilir hale getirilmiş şeklidir ve VEGF'in bütünüzoformlarına bağlanabilir. Rosenfield ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

güvenli ve maksimum tolere edilen tek intravitreal dozun 500 µg olduğu bulunmuştur (146).

Retinanın iç kısmından dış katmanlara doğru molekül büyüklüğü limiti 76,5 Kd'dur. Bu nedenle molekül ağırlığı 48 Kd olan ranibizumabın 149 Kd olan bevacizumaba göre dış katmanlara ulaşma olasılığı çok daha yüksektir. Ancak yapısal değişiklikler ve inflamasyon durumlarında daha büyük moleküllerin de geçebileceği düşünülmektedir (147).

Ranibizumabın YBMD'li olgularda etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan çalışmada FDT ile karşılaştırılmış sonuçta ranibizumab tedavisi alan hastalarda hem görme kaybının azaldığı hem de anlamlı olarak görme keskinliğinin arttığı görülmüştür (148).

b) Aflibercept: VEGFR-1 ve VEGFR-2 etkinleşmesini bloke eden Aflibercept yaş tip YBMD hastalarında uzun dönemde hem görme keskinliğinde hem de OKT'de iyi sonuçlar göstermektedir (149).

c) Bevacizumab: Fare epitoplalarının insana uyarlanması ile fareden VEGF' e karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. YBMD'de intravitreal olarak 1,25- 2,5 mg doz aralığında endikasyon dışı olarak kullanılabilir. İntravitreal bevacizumab ile ilgili yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab uygulamasının görme düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (150).

d) Pegaptanip Sodyum: İntravitreal olarak uygulanan ve VEGF'in selektif antagonisti olan pegaptanib sodyum VEGF'i inhibe ederek anjiogenezisi ve vasküler permeabiliteyi azaltır. 6 hafta aralıklarla 0,3 mg dozda uygulanması önerilir (151).

6) Steroid Bazlı Tedaviler

a) Triamsinolon Asetonid: Antiinflamatuvar etkileriyle birlikte antifibrotik, anti-permeabilite ve antianjiogenik etkileri olan sentetik bir steroidtir. Steroidler neovaskularizasyonu direk ve indirek olarak anjiostatik etkileri ile inhibe edebilir. Ayrıca VEGF'i de baskılar. Yaş tip YBMD'de daha etkili tedaviler olduğu için genellikle kombine tedavilerde kullanılır, monoterapide pek kullanılmaz (152-154).

b) Anekortav Asetat: Posterior subtenon enjeksiyon olarak uygulanan anjiostatik etkili bir sentetik kortikosteroidtir. Endotel hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler proteazları inhibe eder (155).

7) Fotodinamik Tedavi

Verteporfin fotodinamik tedavide kullanılan sentetik fotosensitizan ajandır. Bu ilaç KNV bölgelerinde biriktikten sonra lazer ışını fotoaktivasyonu ile yapılan anjiyooklüzif tedavidir. Verteporfin fotoaktivasyonu reaktif oksijen endotel hücre hasarına, üzerindeki retinada minimal hasara ve vaskuler okluzyon oluşturur (156).

ARTERİYEL SERTLİK VE KALP - AYAK BİLEĞİ VASKULER İNDEKSİ

Kalp - ayak bileği vaskuler indeksi (cardio - ankle vascular index [CAVI]) arteriyel gerginlik hakkında fikir veren girişimsel olmayan yeni bir tekniktir. Temel olarak CAVI aortik kapak (yani brakial seviye) seviyesinden ölçüm noktasına (yani ayak bileği) olan mesafenin ölçülmesi ve aortik kapağın kapanmasındaki gecikme ile varış noktasındaki arteriyel basınç dalgasındaki kaydedilen değişiklik ile elde edilmektedir (157).

CAVI hesaplaması için bilgi nabız dalga hızı (pulse wave velocity [PWV]) sistolik ve diastolik kan basıncı ve arteriyel nabız dalga formları dahil olmak üzere elektrokardiyogram, kardiyak fonogram ve hastanın referans noktalarına konan basınç manşonları aracılığıyla elde edilebilir. Brakial arter ve ayak bileği PWV'sini ölçen basit bir yaklaşım olan brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) ile karşılaştırıldığında CAVI iki farklı özelliğe sahiptir. İlk olarak CAVI dolaşımdaki değişikliklere yanıt olarak kısa bir sürede değişebilir. İkinci olarak CAVI kan basıncından ziyade düz kas kontraksiyonu durumunu yansıtır. CAVI'nin hem fonksiyonel hem de organik sertliği gösterdiği gösterilmiştir (158, 159).

Sonuç olarak arter duvarının genişleme kapasitesine göre sistolik-diastolik basınç oranının logaritması hesaplanarak elde edilen CAVI sertlik parametresine dayanılarak hesaplanan bir indekstir ve teorik olarak kan basıncı değişikliklerinden bağımsızdır. Bu özel avantajı ile birlikte CAVI ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inme tanısı olanlar ve bu hastalıklar için risk altında olanlarda, hipertansiyon, diabet hastalarında, yaşlı ve obez bireylerde arter sertliği tanısı için klinik olarak uygulanmaktadır. Geliştirilmiş sensitivitesi sayesinde bu indeks sadece hastalığın ilerleyişindeki küçük değişiklikleri göstermekle kalmaz ayrıca kalp damar hastalıklarının oluşmasında potansiyel riskleri değerlendirmek için normal bireylerde

kullanılmaktadır (160). Bu cihaz ile CAVI dışında ayrıca ayak bileği - kol indeksi (ankle - brachial index [ABI]) değeri de ölçülmektedir. Genellikle periferel arteriyel hastalık riski olan ve alt ekstremitel semptomları gösteren hastaları tanımlamada kullanılan ABI ayak bileğindeki sistolik basıncın (ya dorsalis pedis ya da posterior tibial arter -hangisinde daha yüksekse) koldaki sistolik basınca (sol ya da sağ hangisi yüksekse) bölünmesi ile bulunur. Elde edilen iki değerin (sol ya da sağ) düşük olanı hastanın genel ayak bileği kol indeksidir. Çoğu sağlıklı erişkinler 1,0'den daha yüksek bir değere sahiptirler. 0,91 den daha az değer anlamlı periferel arter hastalđını gösterir ve 0,40'dan daha düşük bir değer ise ciddi hastalđı gösterir (161).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne Aralık 2015 ile Eylül 2016 tarihleri arasında 65 yaş üstü YBMD tanısı alan veya bu tanıyla kliniğimizde takipli olan 40 kuru ve 40 yaş tip olmak üzere 80 YBMD hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı yaş grubunda oküler ve sistemik hastalık öyküsü olmayan 40 kişi sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterlerine sahip olmamak kaydıyla oluşabilecek istatistiksel benzerliklerin çalışma sonucunu olumsuz etkilememesi için sadece bir gözleri çalışmaya dahil edilmiştir. Miyopi için - 4 diyoptri ve üzeri, hipermetropi için + 4 diyoptri ve üzeri, silindirik değerler için ise ± 3 diyoptri ve üzeri refraksiyon kusuru olan gözler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta grubunda hipertansif retinopati, diyabetik retinopati, miyopik dejenerasyon gibi YBMD dışında retinal patolojiler, herhangi bir optik sinir patolojisi, glokom hastalığı, arka segment parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir sistemik ya da topikal ilaç kullanımı, katarakt ya da vitreoretinal cerrahi gibi herhangi bir oküler cerrahi, lazer veya travma öyküsü bulunan gözler, ayrıca koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi herhangi bir kalp hastalığı veya hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi herhangi bir sistemik vasküler hastalığı veya malignitesi olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaş tip YBMD grubunda enjeksiyon uygulama zamanı ile OKT çekim günü arasında sabit bir süre şartı olmaksızın enjeksiyon yapılan tüm yaş tip YBMD hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Normal sağlıklı grupta ise YBMD, hipertansif retinopati, diyabetik retinopati, miyopik dejenerasyon gibi retinal patolojileri bulunan hastalar, herhangi bir optik sinir patolojisi, glokom hastalığı, arka segment parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir sistemik ya da topikal ilaç kullanımı, katarakt ya da vitreoretinal cerrahi gibi herhangi bir oküler cerrahi, lazer veya travma öyküsü bulunan gözler, ayrıca koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi herhangi bir kalp hastalığı veya hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi herhangi bir sistemik vasküler hastalığı veya malignitesi olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fakültemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra, çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Ayrıca Helsinki Deklerasyonu'nda yer alan prensiplere uyulmuştur.

Tüm hastalara Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında otorefraktometri, Snellen eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, ön ve arka segment değerlendirmesi, göz içi basınç ölçümü ve renkli görme testini de (İshihara testi) içeren detaylı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Ardından tüm YBMD hastalarının tanı ve takibinde kullanılan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğinde bulunan 'Heidelberg optik koherens tomografi cihazı (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ile santral makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (ortalama, nazal, inferonazal, superonazal, temporal, inferotemporal ve superotemporal) ölçülmüştür. Ayrıca YBMD hastalarına Zeiss Fundus Floresein anjiyografi cihazı (Carl-Zeiss, Germany) ile anjiyografi yapılmıştır. Bununla birlikte tüm hastalara Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalında bulunan CAVI VaSera VS-1000 cihazı (Fukuda-Denshi Company, LTD, Tokyo, Japan) ile vasküler indeks ölçümleri yapılmıştır.

Oküler tetkikler

OKT'de 870 nm diod ışığın dokulara yansımaları ile görüntü elde edilmekte, görüntüler yalnızca iki boyutu değil ayrıca derinlik boyutunu da içermektedir. Bu cihaz saniyede 40 bin kesit almaktadır ve mikroskop altındaki görüntüye benzeyen yüksek çözünürlüklü kesit görüntüleri vermektedir. Peripapiller retina sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümünde Heidelberg OKT cihazı optik sinir etrafında silindirik bir tarama yapmakta ve iki boyutlu düzlemde görüntü elde edilmektedir. Bu işlem 3,45 mm çaplı dairesel kesit kullanılarak yapılmaktadır. Çünkü yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında en güvenilir sonuçlar 3,45 mm çaplı dairesel kesitle elde edilmiştir. Ayrıca 3,45 mm çaplı dairesel kesitle büyük ve peripapiller atrofiye sahip olan diskler daha iyi değerlendirilmiş olur (162). Ölçüm sonrasında RNFL kalınlığı otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir (Şekil 3).

CAVI

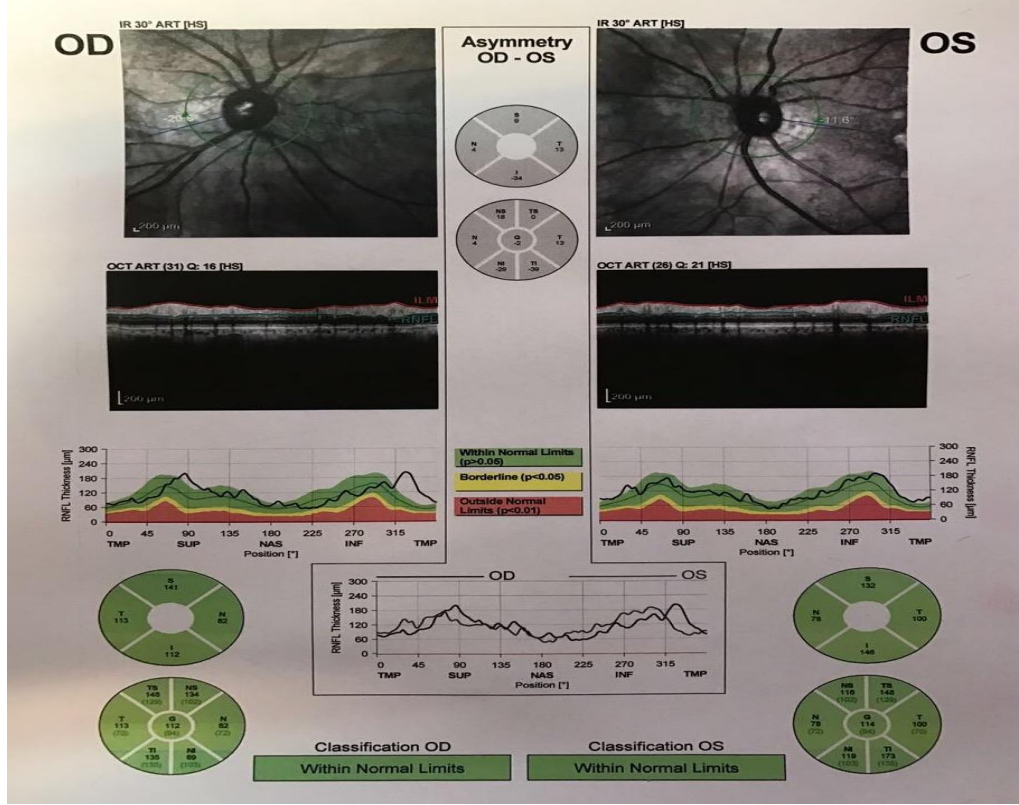
Kalp - ayak bileği vaskuler indeksi (cardio - ankle vascular index [CAVI]) arteriyel gerginlik hakkında fikir veren girişimsel olmayan yeni bir tekniktir. CAVI VaSera VS-1000 (Fukuda-Denshi Company, LTD, Tokyo, Japan) dört ekstremiteye bağlanan kan basıncı ölçmeye duyarlı manşonlar ile ekstremiteler arası basınç değişimlerini ardı ardına ölçerek kişiye özel bir arteriyel gerginlik değeri vermektedir. Tüm hastaların boy ve kiloları ölçülerek VKİ değerleri hesaplandıktan sonra CAVI lmleri sessiz bir odada hasta 10 dakika dinlendikten sonra sırt üstü yatar pozisyondayken yapılmıştır ve ölçüm süresi yaklaşık 10 dakikadır.

İstatistiksel analiz

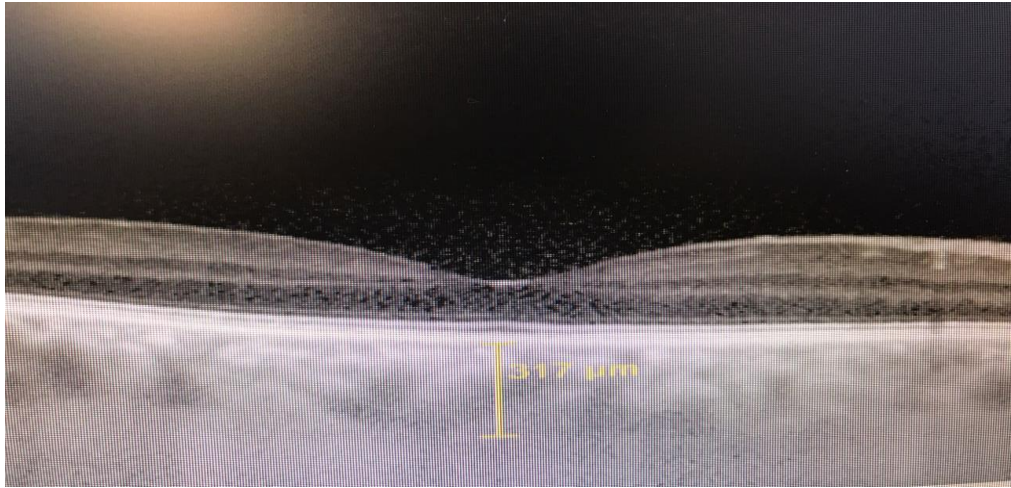
Çalışma tamamlandıktan sonra tüm gruplar santral makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (ortalama, nazal, inferonazal, superonazal, temporal, inferotemporal ve superotemporal), CAVI, ABI, VKİ açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce çalışmaya benzer referans çalışmadan elde edilen değerlerle yapılan g analizi sonucunda, çalışmaya en az 120 kişi (her grup için en az 40 kişi) alındığında %95 güvenle %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Çalışmada her grup için 40 kişiye ulaşıldı. Bu kişilerden elde edilen değerlerden yola çıkarak yaptığımız güç analizi sonucunda ise %95 güvenle %99 ge ulaşabildiğimiz hesaplandı.

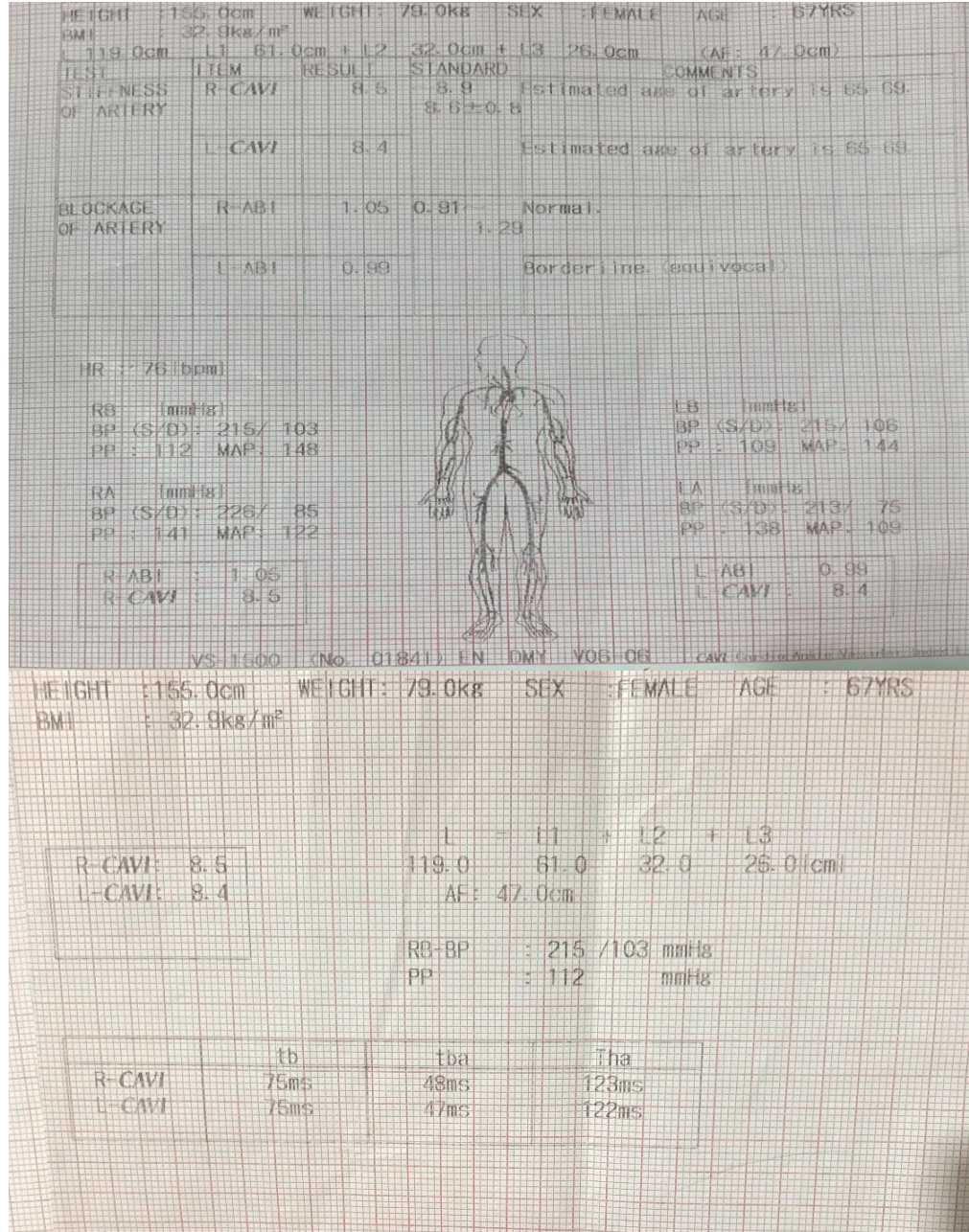
Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değerkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değerkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değerkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Ki-kare Analizi kullanıldı. Sayısal değerkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman Korelasyon analizi kullanıldı.



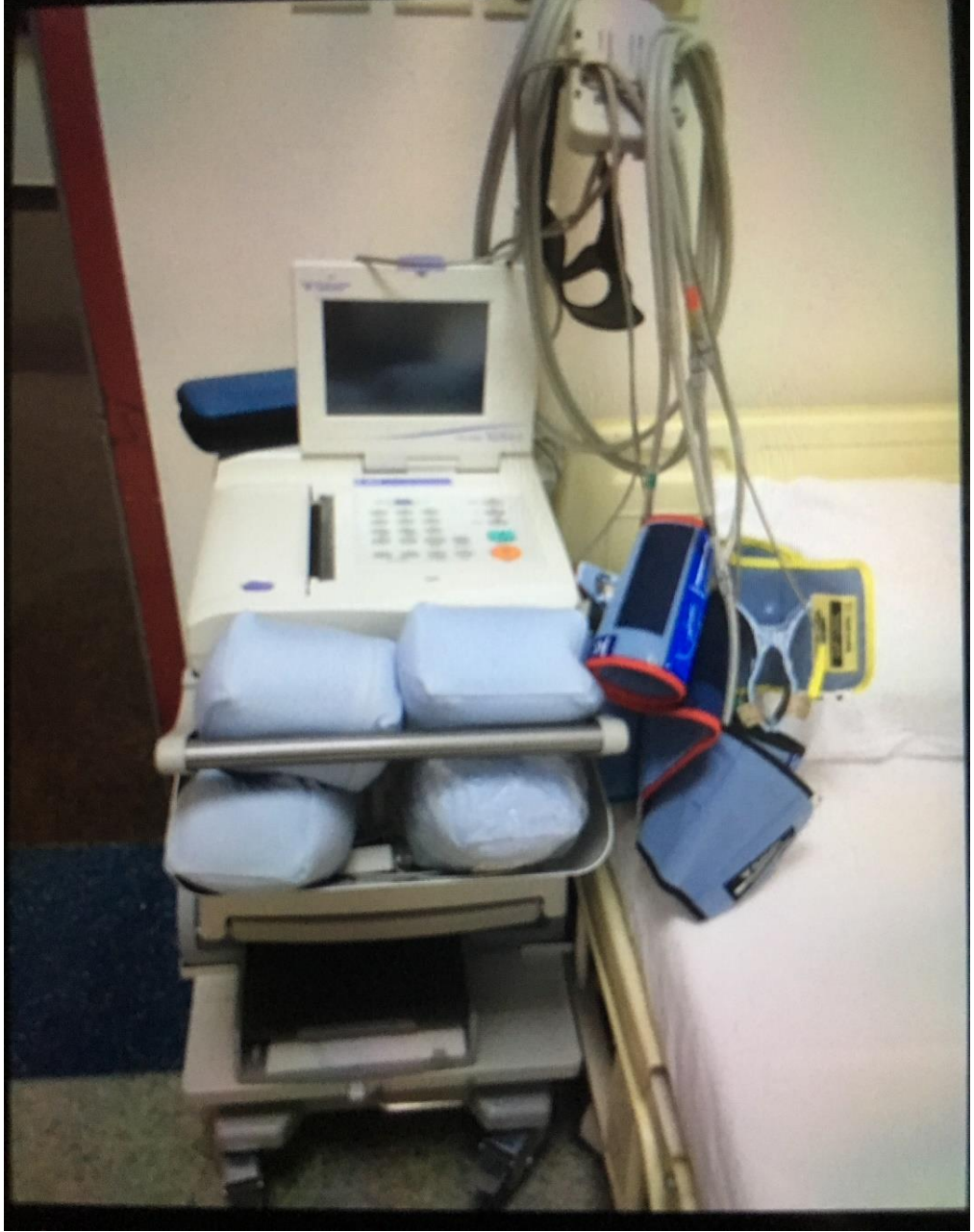
Şekil 3. Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL) Analizi Çıktısı



Şekil 4. Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümü



Şekil 5. Çalışmamıza Katılan Hastalardan Birine Ait Örnek Kalp - Ayak Bileği Vasküler İndeks Ölçüm Çıktısı



Şekil 6. Kalp – Ayak Bileği Vasküler İndeks Ölçüm Cihazı

BULGULAR

Çalışmamızda 3 grup bulunmaktadır. Grup 1’de herhangi bir sistemik ve göz hastalığı bulunmayan 19 sağ ve 21 sol göz olmak üzere 40 hasta (21 erkek, 19 kadın), Grup 2’de herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ancak gözde kuru tip YBMD hastalığı bulunan 12 sağ ve 28 sol göz olmak üzere 40 hasta (23 erkek, 17 kadın), Grup 3’te herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ancak gözde yaş tip YBMD hastalığı bulunan 15 sağ ve 25 sol göz olmak üzere 40 hasta (24 erkek, 16 kadın) bulunmaktadır. Grup 1’deki hastaların ortalama yaşı $70,9 \pm 4,16$ ’dır. Grup 2’de hastaların yaş ortalaması $71,25 \pm 4,89$ ’dur. Grup 3’te hastaların yaş ortalaması $71,07 \pm 4,61$ ’dir. Üç grup arasında yaş, cinsiyet ve çalışmaya katılan göz (sağ veya sol) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3, 4, 5).

Tablo 3. Gruplardaki Yaş Dağılımı

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
YAŞ (YIL)	$70,9 \pm 4,16$	$71,25 \pm 4,89$	$71,07 \pm 4,61$	p= 0,972
YAŞ ARALIĞI (MİN- MAX)	65 – 80	65 – 79	65 – 80	
MEDİAN	70	70	70	

Tablo 4. Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ERKEK	21 (% 52,5)	23 (% 57,5)	24 (% 60)	p=0,789
KADIN	19 (% 47,5)	17 (% 42,5)	16 (% 40)	

Tablo 5. Gruplardaki Sağ/Sol Göz Dağılımı

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
SAĞ	19 (% 47,5)	12 (% 30)	15 (% 37,5)	p=0,271
SOL	21 (% 52,5)	28 (% 70)	25 (% 62,5)	

Üç grupta Snellen eşeli ile ölçülen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) ortalaması Grup 1’de $0,96 \pm 0,08$, Grup 2’de $0,63 \pm 0,30$, Grup 3’te $0,23 \pm 0,22$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında DEGK ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 1’de ortalama DEGK Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Grup 2 ve Grup 3 arasındaki karşılaştırmada ise Grup 2’deki ortalama DEGK Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplardaki Snellen Eşeli İle Ölçülmüş Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği (DEGK) Değerleri

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA DEGK	$0,96 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,30$	$0,23 \pm 0,22$	p<0,001
MİN –MAX	0,7 – 1,0	0,03 – 1,0	0,008 – 0,8	
MEDİAN	1,0	0,7	0,15	

Üç grupta ortalama VKİ değerleri Grup 1’de $29,46 \pm 3,50$, Grup 2’de $27,30 \pm 3,72$, Grup 3’te $29,35 \pm 4,40$ kg/m² olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında VKİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,022$) (Tablo 7). Grup 1 ve Grup 3’e ait ortalama VKİ değerleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,661$). Grup 1'deki ortalama VKİ değerleri Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,010$). Grup 3'teki ortalama VKİ değerleri de Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,033$).

Tablo 7. Gruplardaki Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Değerleri (kg/m^2)

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA VKİ	29,46 ± 3,50	27,30 ± 3,72	29,35 ± 4,40	p= 0,022
MİN –MAX	22,7 – 38,6	19,5 – 36,4	22,2 – 40	
MEDİAN	29,3	26,8	28,9	

Grup 1'de VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,008$; $r= - 0,411$). Grup 2'de VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,312$; $r= - 0,164$). Grup 3'te VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,026$; $r= - 0,352$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te santral makuler kalınlık (SMK) ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,455$ $r= - 0,121$; Grup 2'de $p= 0,965$, $r= -0,007$; Grup 3'te $p= 0,068$, $r= -0,291$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,283$ $r= -0,174$; Grup 2'de $p= 0,938$, $r= +0,013$; Grup 3'te $p= 0,069$, $r= -0,291$).

Üç grupta ortalama CAVI değerleri Grup 1'de $8,31 \pm 0,96$, Grup 2'de $8,92 \pm 1,32$, Grup 3'de $9,30 \pm 1,46$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama CAVI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,008$) (Tablo 8). Grup 3'te ortalama CAVI değerleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Grup 3'te ortalama CAVI

değerleri Grup 2'ye göre de daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,368$). Grup 2'deki ortalama CAVI değerleri ise Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,034$).

Tablo 8. Gruplardaki Kalp - Ayak Bileği Vasküler İndeksi (Cardio - Ankle Vascular Index [CAVI]) Değerleri

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA CAVI	8,31 ± 0,96	8,92 ± 1,32	9,30 ± 1,46	p= 0,008
MİN -MAX	5,9 - 9,5	6 - 11,5	6,9 - 13,3	
MEDİAN	8,7	9,05	9,1	

Grup 1'de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p= 0,112$; $r= 0,255$). Grup 2'de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,024$; $r= 0,357$). Grup 3'te yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,008$; $r= 0,416$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te CAVI ile ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,434$ $r= 0,127$; Grup 2'de $p= 0,543$, $r= 0,099$; Grup 3'te $p= 0,226$, $r= - 0,196$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te CAVI ile SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,894$ $r= 0,022$; Grup 2'de $p= 0,256$, $r= -0,184$; Grup 3'te $p= 0,843$, $r= 0,032$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te CAVI ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,787$ $r= -0,044$; Grup 2'de $p= 0,084$, $r= -0,276$; Grup 3'te $p= 0,123$, $r= -0,248$).

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te CAVI ile ABI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,237$ $r= 0,140$; Grup 2’de $p= 0,762$, $r= -0,049$; Grup 3’te $p= 0,769$, $r= 0,048$).

Üç grupta ortalama ABI değerleri Grup 1’de $1,05 \pm 0,08$, Grup 2’de $0,99 \pm 0,06$, Grup 3’te $0,94 \pm 0,09$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama ABI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 9). Grup 1’deki ortalama ABI değerleri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,007$). Grup 1’deki ortalama ABI değerleri Grup 3’e göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 2’deki ortalama ABI değerleri Grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,004$).

Tablo 9. Gruplardaki Ayak Bileği Kol İndeksi (Ankle - Brachial Index [ABI]) Değerleri

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA ABI	$1,05 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,09$	$p<0,001$
MİN -MAX	0,9 -1,3	0,83 – 1,18	0,65 – 1,20	
MEDİAN	1,06	1,01	0,95	

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,259$ $r= +0,183$; Grup 2’de $p= 0,860$, $r= +0,029$; Grup 3’te $p= 0,664$, $r= -0,071$).

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,089$ $r= +0,273$; Grup 2’de $p= 0,911$, $r= -0,018$; Grup 3’te $p= 0,124$, $r= +0,248$).

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,073$ $r= +0,287$; Grup 2’de $p= 0,192$, $r= -0,211$; Grup 3’te $p= 0,170$, $r= -0,221$).

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,638$ $r= -0,077$; Grup 2’de $p= 0,646$, $r= -0,075$; Grup 3’te $p= 0,912$, $r= +0,020$).

Üç grupta ortalama SMK değerleri Grup 1’de $217,57 \pm 21,53$, Grup 2’de $220,22 \pm 33,38$, Grup 3’te $356,87 \pm 194,88$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10). Grup 3’teki ortalama SMK değerleri Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 3’teki ortalama SMK değerleri Grup 2’ye göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Grup 2’deki ortalama SMK değerleri Grup 1’e göre daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$).

Tablo 10. Gruplardaki Santral Makuler Kalınlık (SMK) Değerleri (μm)

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA SMK	$217,57 \pm$ 21,53	$220,22 \pm$ 33,38	$356,87 \pm$ 194,88	$p<0,001$
MİN –MAX	152 – 272	135 – 296	130 – 941	
MEDİAN	212	221	317	

Üç grupta ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 1’de $262,45 \pm 63,96$, Grup 2’de $215,20 \pm 72,25$, Grup 3’te $196 \pm 79,57$ μm olarak bulunmuştur. Üç grup arasında ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 11). Grup 1’deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). Grup 1’deki ortalama subfoveal koroid

kalınlığı değerleri Grup 3'e göre de istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 2'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 3'e göre daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,212$).

Tablo 11. Gruplardaki Subfoveal Koroid Kalınlığı Değerleri (μm)

	GRUP 1 n= 40	GRUP 2 n=40	GRUP 3 n=40	
ORTALAMA KOROİD KALINLIğI	262,45 \pm 63,96	215,2 \pm 72,25	196 \pm 79,57	$p<0,001$
MİN -MAX	130 – 391	67 – 360	74 – 403	
MEDİAN	256,5	215,5	181	

Grup 1'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p= 0,945$; $r= - 0,011$). Grup 2'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,007$; $r= - 0,420$). Grup 3'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,001$; $r= - 0,522$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te ABI ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,501$, $r= -0,110$; Grup 2'de $p= 0,720$, $r= -0,059$; Grup 3'te $p= 0,809$, $r= -0,040$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te subfoveal koroid kalınlığı ile SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,715$, $r= -0,059$; Grup 2'de $p= 0,372$, $r= 0,145$; Grup 3'te $p= 0,658$, $r= -0,072$).

Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te subfoveal koroid kalınlığı ile peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,859$, $r= 0,029$; Grup 2'de $p= 0,561$, $r= -0,095$; Grup 3'te $p= 0,211$, $r= 0,202$).

Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te subfoveal koroid kalınlığı ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,425$, $r= -0,130$; Grup 2’de $p= 0,258$, $r= 0,183$; Grup 3’te $p= 0,085$, $r= 0,276$).

Üç grupta ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $99,22 \pm 8,60$, Grup 2’de $102,32 \pm 11,94$, Grup 3’te $104 \pm 16,93$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,316$) (Tablo 12).

Üç grupta ortalama superotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $135,92 \pm 16,68$, Grup 2’de $134 \pm 21,62$, Grup 3’te $131,42 \pm 20,13$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama superotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,589$) (Tablo 12).

Üç grupta ortalama temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $72,50 \pm 11,67$, Grup 2’de $71,80 \pm 17,34$, Grup 3’te $82,25 \pm 33,10$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,527$) (Tablo 12).

Üç grupta ortalama inferotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $143,10 \pm 18,80$, Grup 2’de $140,42 \pm 29,38$, Grup 3’te $144 \pm 37,05$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama inferotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,902$) (Tablo 12).

Üç grupta ortalama inferonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $110,10 \pm 20,25$, Grup 2’de $116,67 \pm 19,48$, Grup 3’te $120,87 \pm 29,41$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama inferonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,122$) (Tablo 12).

Üç grupta ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1’de $73,47 \pm 13,20$, Grup 2’de $82,27 \pm 16,34$, Grup 3’te $77,57 \pm 14,04$ μm olarak

bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,025$) (Tablo 12). Grup 2'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,007$). Grup 2'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 3'e göre yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,145$). Grup 3'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1'e göre yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,209$).

Üç grupta ortalama superonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1'de $112,7 \pm 19,58$, Grup 2'de $120,65 \pm 31,59$ Grup 3'te $116,12 \pm 37,84$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama superonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,472$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplardaki Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Değerleri (µm)

		Grup 1 n= 40	Grup 2 n= 40	Grup 3 n= 40	
Global	ORTALAMA	99,22 ± 8,60	102,32 ± 11,94	104 ± 16,93	p= 0,316
	MİN –MAX	85 – 116	84 – 128	66 – 177	
	MEDİAN	98	99,5	101,5	
Superotemporal	ORTALAMA	135,92 ± 16,68	134 ± 21,62	131,42 ± 20,13	p= 0,589
	MİN –MAX	103 – 174	96 – 195	86 – 176	
	MEDİAN	136	137	128,5	
Temporal	ORTALAMA	72,5 ± 11,67	71,8 ± 17,34	82,25 ± 33,10	p= 0,527
	MİN –MAX	43 – 102	21 – 109	49 – 229	
	MEDİAN	72	70,5	75	
İnferotemporal	ORTALAMA	143,10 ± 18,80	140,42 ± 29,38	144 ± 37,05	p=0,902
	MİN –MAX	105 – 193	61 – 198	78 – 269	
	MEDİAN	142	139	139	
İnferonazal	ORTALAMA	110,10 ± 20,25	116,67 ± 19,48	120,87 ± 29,41	p= 0,122
	MİN –MAX	75 – 165	82 – 157	53 – 196	
	MEDİAN	109,5	117,5	116	
Nazal	ORTALAMA	73,47 ± 13,20	82,27 ± 16,34	77,57 ± 14,04	p= 0,025
	MİN –MAX	43 – 107	51 – 135	46 – 113	
	MEDİAN	73,5	83	77	
Superonazal	ORTALAMA	112,7 ± 19,58	120,65 ± 31,59	116,12 ± 37,84	p= 0,472
	MİN –MAX	69 – 154	84 – 256	66 – 308	
	MEDİAN	114,5	119,5	110	

TARTIŞMA

YBMD santral, kalıcı görme kaybına yol açmaktadır. Ayrıca katarakt ve glokomdan sonra dünyada 3. sıklıkta körlüğe neden olan hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde ise geri dönüşsüz körlüğe yol açan başlıca sebep olarak tespit edilmiştir (1, 2, 20, 21).

YBMD yaş ve kuru tip olmak üzere iki alt gruba ayrılır. YBMD hastalarının %90'ı kuru tiptir. Kuru tipte ağır görme kaybı % 10'dur. Yaş tip, YBMD hastalarının %10'unu oluşturmasına rağmen YBMD'ye bağlı ağır görme kayıplarının %90'ını oluşturmaktadır (89, 163). Bazı epidemiyolojik çalışmalar YBMD'nin karotid arter plakları ya da artmış kan basıncı gibi aterosklerotik hastalık bulguları ve sigara, hipertansiyon ya da artmış kolesterol gibi kardiovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (72, 164-168).

Smith ve arkadaşları sigaranın YBMD ile ilişkili düzenlenebilir bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (169). Klein ve arkadaşları geç evre YBMD ile sigara, sistolik kan basıncı, diabet öyküsü ve yüksek VKİ gibi kardiovasküler risk faktörleri arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (170).

Krause ve arkadaşları hipertansiyon ve diğer kardiovasküler hastalıkların neovasküler YBMD ile en sık görülen komorbidite olduğunu bildirmişlerdir (171). Yaş tip YBMD ile tedavisiz sistemik hipertansiyon arasında ilişki olduğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (67, 70, 172).

Reynolds ve arkadaşları düşük HDL, yüksek total kolesterol ve LDL düzeylerinin YBMD riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (173). Kolesterol düşürücü bir ilaç olan statinin yaş tip YBMD'yi azalttığını belirten çalışmalar vardır (67, 70, 174-176). Ayrıca artmış plazma homosistein düzeyi ile YBMD riskinin ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (177-179).

YBMD patogenezinde damarsal bir tabaka olan koroid tabakasının rolü açıktır. Bununla birlikte birçok yayında çeşitli kardiovasküler risk faktörlerinin YBMD için de risk faktörü olduğunun gösterilmesi YBMD'nin sistemik vasküler bir patolojinin göz bulgusu olabileceği hipotezini akla getirmektedir. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar YBMD'de değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemenin yanında hastalığın

ilerleyişini yavaşlatmak, görme kaybını azaltmak ve yeni tedavi seçeneklerini belirlemek açısından faydalı olabilir.

Arteriyel sertlik kardiovasküler hastalığı olanlarda prognozun bağımsız bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Nabız dalga hızı (pulse wave velocity) ölçümü arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde geniş çevrelerce kabul edilen noninvaziv bir yaklaşım olmasına rağmen, etkinliği ve doğruluğu kan basıncındaki değişimlerden etkilenmektedir. Diğer bir sertlik parametresi olan CAVI ise kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Bu özel avantajı ile birlikte CAVI ateroskleroz, koroner arter hastalığı, inme tanısı olan veya bu hastalıklar için risk altında olanlar ile hipertansiyon, diyabet hastası, yaşlı veya obez bireylerde arter sertliği tanısı için klinik olarak uygulanmaktadır. Geliştirilmiş sensitivitesi sayesinde bu indeks sadece hastalığın ilerleyişindeki küçük değişiklikleri göstermekle kalmaz; ayrıca kalp damar hastalıklarının oluşmasında potansiyel riskleri değerlendirmek için normal bireylerde kullanılmaktadır (180).

Epidemiyolojik çalışmalar YBMD ile kardiovasküler hastalığın aynı risk faktörlerini taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle arteriyel sertliğin değerlendirilmesi YBMD prognozu açısından bilgi verebilir. Biz çalışmamızda sağlıklı bireylerle kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD hastalarında arteriyel sertlik göstergesi olan CAVI değerlerini karşılaştırdık.

Ortalama CAVI değerleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda $8,31 \pm 0,96$, kuru tip YBMD grubunda $8,92 \pm 1,32$, yaş tip YBMD grubunda $9,30 \pm 1,46$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama CAVI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Yaş tip ve kuru tip YBMD grubunda ortalama CAVI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Yaş tip YBMD grubunda ortalama CAVI değeri kuru tip YBMD grubuna göre de daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm gruplarda ortalama CAVI ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif ilişki saptanmıştır. Ayrıca tüm gruplarda yaş ile CAVI arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Bu ilişki kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kuru tip ve yaş tip YBMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sato ve arkadaşları YBMD'de retinal hemodinamik anormalliğin büyüklüğü ile hastalığın ciddiyetinin derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (181). Bu çalışmada sistemik arteriyel sirkulasyondaki artmış vasküler rijiditenin YBMD ciddiyeti ile direk ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (181). Sistemik arteriyel sertlik kardiovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (182). Buna göre YBMD ve kardiovasküler hastalığın altında ortak bir mekanizma yatıyor olabilir.

Sato ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada sistemik arteriyel sertlik ve YBMD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (183). Bunun için sistemik arteriyel sertliğin iki göstergesi olan arteriyel nabız dalga hızı (pulse wave velocity [PWV]) ve santral aortik kan basıncı dalga biçimini YBMD hastalarında ve aynı yaşlardaki kontrol grubunda ölçmüşlerdir. Her iki grupta hastaların kendi bildirdikleri öykü ve medikasyonlara göre belirlenen hipertansiyon ve hiperkolesterolemi prevalansları benzer orandadır. Diabetik retinopati, glokom ya da retinal vasküler tıkanıklık gibi diğer hastalıklara sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (183). PWV ne kadar yüksekse sistemik vasküler sertlik o kadar yüksek demektir. Bu çalışmada YBMD'li hastalarda PWV $8,2 \pm 1,1$ m/s iken kontrollerde $7,1 \pm 0,8$ m/s olarak saptanmıştır ve PWV YBMD'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. Aynı çalışmada KNV olan ve olmayan YBMD hastalarının ortalama PWV değerleri sırasıyla $8,3 \pm 1,1$ ve $8,0 \pm 1,0$ m/s olarak bulunmuştur ve bu iki alt grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca PWV ve hipertansiyon varlığı arasındaki ilişki de incelenmiştir. PWV hipertansiyon tedavisi alan YBMD'li hastalarda hipertansiyon tedavisi alan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. PWV hipertansiyonu olmayan YBMD hastalarında hipertansiyonu olmayan kontrollere göre neredeyse istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Son olarak hipertansiyon tedavisi alan YBMD hastaları ile hipertansiyonu olmayan YBMD hastaları arasında anlamlı PWV farklılığı saptanmamıştır ve de hipertansiyon tedavisi alan kontrol grubuyla hipertansiyonu olmayan kontrol grubu arasında PWV farkı saptanmamıştır. Bu çalışmada ölçülen ve sistemik arteriyel sertliğin diğer göstergesi olan santral aortik kan basıncı dalga biçimi analizlerine bakıldığında YBMD hastalarında santral aortik sistolik kan basıncı 141 ± 21 mmHg iken kontrol grubunda 126 ± 15 mmHg olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Öte yandan santral aortik

diastolik kan basıncı her iki grupta da benzer saptanmıştır. YBMD’de 80 ± 12 mmHg iken kontrol grubunda 77 ± 9 mmHg olarak bulunmuştur. Santral aortik nabız basıncı YBMD’lilerde 61 ± 18 mmHg iken kontrol grubunda 49 ± 12 mmHg olarak bulunmuştur. Fark anlamlı bulunmuştur (183).

Bu çalışma bizim çalışmamızla benzerlikler göstermektedir. Bu çalışmada iki farklı şekilde ölçülen sistemik arteriyel sertlik parametreleri çalışmamızda olduğu gibi YBMD hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada sistemik arteriyel sertlik KNV’si olan YBMD hastalarında KNV’si olmayan YBMD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Bizim çalışmamızda da yaş tip YBMD grubundaki ortalama CAVI değerleri kuru tip YBMD grubundaki ortalama CAVI değerlerine göre daha yüksek saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun sistemik vasküler sertliğin YBMD için ortam oluşturmasının yanında KNV gelişiminde lokal intraoküler faktörlerin önemli rolünün olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bilindiği gibi vasküler endotelial growth faktör (VEGF) KNV gelişimi ve büyümesi için major stimulatördür. Yapılan çalışmalar VEGF gibi yeni damar büyümesi için stimulatorler ile PEDF gibi inhibitörler arasındaki balansın önemini vurgulamıştır. Bu gibi ajanlar arasındaki lokal dengesizlik KNV gelişiminde primer rol oynamaktadır (184, 185).

PWV ölçüldüğü zamandaki kan basıncına bağlıdır. PWV hipertansiyonlu hastalarda değerinden fazla ölçülebilir (186). CAVI ise ölçüm zamanındaki kan basıncından bağımsızdır (187). Yani sistemik arteriyel sertlik ölçümünde CAVI PWV’den daha üstündür (188).

Çeşitli çalışmalarda arteriyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (164), artmış nabız basıncı (73,167), hiperkolesterolemi (165, 166) ve ateroskleroz (166) varlığı YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak statin kullanımı ile YBMD riskinin düştüğü ile ilgili çalışmalar da vardır (174-176, 189). Bu faktörler ayrıca artmış sistemik arteriyel sertlikle de ilişkilidir. Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YBMD varlığının artmış sistemik arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu açıkça gösterilebilmişken, hipertansiyon varlığıyla ilişkisi gösterilememiştir (183).

Waddell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olanları kontrol grubuyla kıyasladıklarında santral arteriyel sertlikte anlamlı farklılık

saptamışlardır (190). Bu farklılığın santral basınçla (karotis basıncı) ilişkili olduğunu ancak periferel kan basıncıyla (brakial arter) bir ilişki bulamadıklarını belirterek periferel kan basıncı değerleri ile santral arteriyel sertlik arasındaki farklılığı vurgulamışlardır (190).

Taniguchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CAVI'nin eksudatif YBMD gelişimine katkısını yüksek çözünür B mod ultrasonografiyle elde edilen karotid ateroskleroz parametreleriyle ve diğer risk faktörleriyle karşılaştırmışlardır (15). Eksudatif YBMD tanılı 88 hasta ve yaş eşleşmeli 40 kişilik kontrol grubunda karotis intima media kalınlığı (IMT), CAVI ölçümü, laboratuvar olarak serum total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, Hs-CRP (High Sensivity CRP), HbA1c'yi değerlendirmişlerdir. Her iki grupta VKİ, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, sigara, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve lipid düşürücü ilaç kullanım durumu belirlenmiştir. Bu çalışmada IMT YBMD grubunda $0,92 \pm 0,15$ mm, kontrol grubunda ise $0,93 \pm 0,14$ mm olarak bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,74$). Plak skor YBMD grubunda $5,4 \pm 3,6$, kontrol grubunda $6,4 \pm 4,5$ bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,20$). Görüldüğü gibi iki grup arasında yüksek çözünürlü B mod ultrasonografi kullanarak elde edilen IMT değerleri ya da plak skorları arasında önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

CAVI YBMD grubunda $9,9 \pm 1,1$, kontrol grubunda $9,3 \pm 0,9$ olarak saptanmıştır yani CAVI YBMD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,01$). CAVI ve lipid düşürücü ilaç kullanımını YBMD teşhisine katkı yapan bağımsız faktörler olarak belirlenmiştir. CAVI ile yaş ($p < 0,0001$), sistolik kan basıncı ($p=0,002$), nabız basıncı ($p=0,0001$), hipertansiyon ($p=0,002$), total kolesterol ($p=0,02$), LDL ($p=0,03$), Hs-CRP ($p=0,006$) ve YBMD varlığı ($p=0,01$) arasında korelasyon bulunmuştur. Yaş, Hs-CRP seviyesi ve YBMD insidansı (yaş, $p < 0,0001$; Hs-CRP, $p=0,03$; YBMD, $p=0,003$) CAVI'ye etki eden bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır. Lipid düşürücü ilaçların YBMD'den koruyucu, yüksek CAVI değerinin YBMD'ye katkı yapan bir faktör olduğu gösterilmiştir (15).

Bu çalışmada görüldüğü gibi yaş tip YBMD ile CAVI arasındaki ilişki karotid ateroskleroz parametrelerine (IMT ve eksudatif plak) göre daha değerlidir. CAVI ile ölçülen vasküler sertlik eksudatif YBMD patogenezinin güçlü bir göstergesi olabilir. Bu çalışmada CAVI ile kuru tip YBMD'nin ilişkisi değerlendirilmemiştir. Biz çalışmamızda hem kuru tip hem de yaş tip YBMD ile CAVI arasındaki ilişkiyi değerlendirip bu eksikliği gidermeyi amaçladık. Çalışmamızda hem yaş hem kuru tip YBMD ile CAVI arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Yaş YBMD için bir risk faktörüdür. CAVI de yaşla pozitif korelasyon göstermektedir (187). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tüm gruplarda yaş ile CAVI arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Bu ilişki kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kuru tip ve yaş tip YBMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,112, 0,024, 0,008$; sırasıyla $r= 0,255, 0,357, 0,416$).

CAVI'nin yaşla pozitif korelasyonu ve subfoveal koroid kalınlığının yaşla negatif korelasyonundan yola çıkarak çalışmamızda CAVI ile subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon bekledik. Ancak çalışmamızdaki tüm gruplarda ortalama CAVI ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında negatif korelasyon saptanmış olsa da bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hs-CRP seviyesinin YBMD için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (191). Ayrıca Hs-CRP'nin sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğu ve kardiovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (192, 193). Taniguchi H ve arkadaşları çalışmalarında Hs-CRP ile CAVI'nin pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (15). Statin grubu lipid düşürücü ilaçların CRP seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir (194). Taniguchi H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak Wilson HL ve arkadaşları da lipid düşürücü ilaç kullanımının eksudatif YBMD oranında düşüşle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Kuru tip YBMD ile lipid düşürücü ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha kapsamlı klinik araştırmalar yol gösterici olabilir (174).

Biz YBMD varlığı ile CAVI arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. CAVI noninvaziv bir prosedür olduğu için YBMD başlangıcını tahmin etmede klinik olarak

faydalı olabilir. YBMD evresi ile CAVI arasında korelasyon varlığını değerlendirmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. YBMD'li hastaların prognozunu tahmin etmek için CAVI'nin kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek açısından prospektif çalışmalar gereklidir. Sistemik arteriyel sertlik ile YBMD patolojisi arasında korelasyon olabilir. Bu yüzden CAVI ateroskleroz risk faktörlerine sahip yaşlı bireylerde YBMD'nin prognostik bir göstergesi olabilir.

Aort ve büyük dallarını kapsayan büyük elastik arterler sistol ve diastol esnasında kan basıncındaki değişiklikleri azaltarak kan akımının daha düzenli olmasını sağlar. Bu düzen arterlerin media tabakasında bulunan yoğun elastin laminalar ile sağlanmaktadır. Sistol sırasında elastik lamina gerilir ve basınç miktarını azaltır diastolde ise ventrikül basıncı düşerken arter içi kan basıncının sürekliliğini sağlar. Sonuçta arter içi kan basıncı ve hızı kalbe olan uzaklık arttıkça düşer ve daha az bir değişim gösterir (195).

Chong ve arkadaşları yaptıkları histopatolojik bir çalışmada YBMD ve kontrol grubu arasındaki makuler bruch membranı farklılıklarını incelemişlerdir. Elastin katmanının YBMD hastalarında yaş açısından eşleştirilmiş kontrollere göre daha ince ve elastin tabakadaki geniş boşluklar nedeni ile daha poröz yapıda olduğunu bildirmişlerdir (196). Buna göre sistemik arteriyel sertliğin ayrıca YBMD'nin de kökeninde yatan intrinsik bir sürecin sonucu olabileceği düşünülmektedir. Hem bruch membranında hem de büyük arterlerin duvarlarındaki elastin defisiti YBMD ve sistemik arteriyel sertlik arasındaki bağlantıyı kurmaktadır. Aort ve büyük arter duvarları elastin sentezi eksikliği bu damarların mekanik özelliklerinde kalıcı değişikliklere neden olarak daha sert olmasına yol açarken (197), bruch membranındaki elastin tabakadaki incelme ve geniş boşluklar YBMD gelişiminde rol oynamaktadır (196).

Hem YBMD hastalarının burch membranında (198, 199) hem de vasküler sertliğe sahip olan hastaların aort arkalarında (200, 201) glikasyon son ürünlerinin bulunması yine YBMD ile vasküler sertlik arasında bağlantı kurmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri direk veya hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla hücre hasarını indükleyebilir ve ekstrasellüler matrikste yoğun birikimi dokunun yenilenmesinde disregülasyona yol açabilir (78).

Yapılan bir çalışmada sistemik arteriyel kompliyansı geliştirmek için ileri glikasyon son ürünleri çapraz bağ kırıcılarının kullanımı bildirilmiştir (200). Yapılan başka bir çalışmada ise ileri glikasyon son ürünleri çapraz bağ kırıcıları kullanımının YBMD progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir (202).

Çalışmamızda kardiovasküler hastalıklarla ilişkisi ispatlanan artmış sistemik arteriyel sertliğin hem yaş hem kuru tip YBMD varlığıyla da ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir. Buna göre sistemik arteriyel sertliği önlemeyi ya da geri çevirmeyi amaçlayan tedaviler YBMD'nin de başlamasını önlemekte etkili olabilir ya da ilerlemesini yavaşlatabilir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ortalama ABI değerleri kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$ ve $p<0,001$). Ayrıca kuru tip YBMD'de ortalama ABI değerleri yaş tip YBMD'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,004$). Sağlıklı erişkinlerin genellikle 1,0'den daha yüksek ABI değerine sahip oldukları bildirilmiştir. 0,91-0,99 arası değerler borderline olarak bildirilmiştir. 0,91'den daha düşük değerler anlamlı periferik arter hastalığını gösterir ve 0,40'dan daha düşük bir değer ise ciddi hastalığı gösterir (161). Kuru ve yaş tip YBMD'de ABI değerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanması bu hastalarda periferik arter hastalığı riskinin daha yüksek olduğunun göstergesi olabilir. YBMD hastalarında ABI sonucuna göre periferik arter hastalığı açısından ileri inceleme önerilebilir.

Günümüzün önemli sağlık problemlerinden biri olan YBMD'nin patogenezinde koroid tabakasının rolü açıktır. Günümüzde santral makular kalınlık, retina sinir lifi tabakası veya cup/disk oranı gibi optik sinir başı parametreleri OKT cihazlarının otomatik verileriyle standardize edilmiş olmasına rağmen koroid tabakası kalınlığını otomatik veren bir OKT yazılımı henüz yoktur. Ancak koroid tabakasındaki bozuklukların YBMD patogenezindeki rolünden dolayı çalışmamızda sağlıklı bireyler, kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD hastaları arasında ortalama koroid kalınlığının karşılaştırılması planlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada diabetik retinopatili tip 2 diabetli hastalar ile normal sağlıklı grubun koroid kalınlığı karşılaştırılmıştır ve ortalama subfoveal koroid

kalınlığı diabetik retinopatili grupta normal sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (203). Shao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile diabetes mellitus varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu ve diabetes mellituslu kişilerde ortalama subfoveal koroid kalınlığının normal populasyona göre hafifçe daha kalın olduğunu ancak diabetik retinopati varlığı veya evresi ile ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (204). Xu ve arkadaşları ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile daha yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) ya da diabet varlığı arasında ilişki saptamış ancak diabetik retinopati varlığı ya da evresi ile ilişki saptamamıştır. Bu çalışmada yaş, vücut kitle indeksi, sistolik diastolik basınç, eğitim düzeyi düzenlemesinden sonra diabetes mellitus daha kalın bir subfoveal koroid kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (205). Bu nedenle diabetik retinopatisi olan ya da diabetes mellitus öyküsü bulunan tüm hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Fujiwara ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 6 diyoptri ve üzerinde miyopisi olanlarda koroid kalınlığının normal populasyona göre daha ince olduğunu belirtmişlerdir (206). Yine yaş ortalaması $24,9 \pm 2,6$ olan kişilerde yapılan bir çalışmada subfoveal koroid kalınlığının her 1 mm aksiyel uzunluk artışına bağlı olarak ortalama $58,2 \mu\text{m}$ azaldığı bildirilmiştir (207). Wei ve arkadaşları 50-93 yaş aralığında yaş ortalaması $64,6 \pm 9,8$ olan 3468 kişiyle yaptıkları çalışmada miyopide -1 üzerindeki her 1 diyoptri kırma kusuru artışında subfoveal koroid kalınlığının $15 \mu\text{m}$ azaldığını ve aksiyel uzunluktaki her 1mm artışta subfoveal koroid kalınlığının $32 \mu\text{m}$ azaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte kısa aksiyel uzunluk ile subfoveal koroid kalınlığında artış saptanmıştır (208). Yine bir başka çalışmada aksiyel uzunluk ile ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif ilişki bildirilmiştir (204). Ho ve arkadaşları miyopideki her diyoptri artışında subfoveal koroid kalınlığının yaklaşık $6,205 \mu\text{m}$ azaldığını bildirmişlerdir (209).

Sferik ve silindirik refraksiyon değerlerinden etkilenmeyi önlemek için +4 diyoptriden büyük hipermetropisi olan, -4 diyoptriden büyük miyopisi olan ve ± 3 diyoptriden büyük astigmatizması olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Bu şekilde kırma kusurlarına bağlı koroid kalınlığı, optik disk parametreleri ve santral makula kalınlığı değişikliklerinin çalışmamızı etkilememesi amaçlanmıştır.

Shao ve arkadaşları çalışmasında primer kapalı açılı glokom hastalarında ortalama subfoveal koroid kalınlığının daha ince olduğu ancak primer açık açılı glokom hastalarıyla normal bireyler arasında ise anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (204). Zhang ve arkadaşları subfoveal ve optik sinir başı çevresi koroidal kalınlık açısından açık açılı glokomla normal kişiler arasında herhangi bir fark olmadığını saptamışlardır. Ayrıca optik sinir başı kanlanması ve temel anatomik özellikleri çerçevesinde koroid kalınlığının açık açılı glokomda hasarı değerlendirmede uygun bir parametre olmadığını ve koroidal incelenmenin glokomatöz optik nöropatinin önemli bir bileşeni olmayacağını daha mantıklı görüş olduğunu savunmuşlardır (210). Biz çalışmamızda sağlıklı bireylerle kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD hastalarında optik disk parametrelerini de karşılaştırdığımız için sonuçlarımızın daha güvenilir olması açısından hiçbir glokom hastasını çalışmamıza dahil etmedik.

Yılmaz ve arkadaşları komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası 1. hafta ile 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda koroid kalınlığını inceledikleri çalışmalarında koroid kalınlığında takip esnasında hafif anlamsız artışların olduğunu, bunların başlangıç değerlere dönmediğini saptamışlardır ve katarakt cerrahisi sonrası olan koroid değişikliklerinin geç başlangıçlı YBMD gelişimi için ipucu sağlayabileceğini belirtmişlerdir (211). Pierru ve arkadaşlarının çalışmasında da katarakt cerrahisi sonrasında ortalama subfoveal koroid kalınlığında artış saptanmıştır (212).

Sonuçlarımızın güvenilirliği açısından katarakt cerrahisi dahil oküler cerrahi uygulanmış olan tüm gözler çalışmamıza dahil edilmedi. Üveit gibi inflamatuvar hastalıklar, topikal veya sistemik ilaç kullanımı, oküler travma öyküsü, lazer veya kriyoterapi uygulanmış olan hastalar, YBMD haricindeki tüm göz hastalıkları gibi retina ve koroid kalınlığını etkileyebilecek diğer tüm nedenler de çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Koroidin en kalın kısmı arka segmentte yaklaşık 0,22 mm'dir. Koroid kalınlığı öne doğru giderek azalır ve ora serratada yaklaşık 0,1 mm kalınlığa kadar düşer. Arka kutupta koryokapillaris işlevsel olarak lobül oluşturan ağsı bir yapıya sahiptir. Bu kapiller düzen çevreye gidildikçe azalır ve çevrede ışınal tarzda bir yerleşim gösterir. Yani koroid foveadaki retinal hücrelerin yüksek oksijen ihtiyacına bağlı olarak subfoveal alanda en kalındır, subfoveal alandan uzaklaştıkça koroid kalınlığı azalır (16). Yapılan bir çalışmada subfoveal koroid kalınlığı ile birlikte alt,

üst, nazal ve temporal olmak üzere foveanın 3 mm çevresinde 1 mm aralıklarla koroid kalınlığı ölçülmüş ve koroidin subfoveal bölgede en kalın olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte temporalde nazale göre daha kalın olduğu bildirilmiştir (213). Bu nedenle çalışmamızda koroid kalınlığı ölçümü subfoveal alandan yapılmıştır.

Fujiwara ve arkadaşları yaşları 5 ile 88 arasında değişen 80 kadın 65 erkek olmak üzere 145 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığı $265,5 \pm 82,4$ μm olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmaya katılan hastaların 23 tanesi 20 yaşın altında bireylerdir (214). Bir başka çalışmada Turgut ve arkadaşları retinal, koroidal veya sistemik vasküler hastalığı olmayan, refraktif kusuru -6 diyoptrinin üstünde olmayan, yaşları 18-45 arasında değişen, yaş ortalaması 32,4 olan 20 kadın ve 30 erkekten oluşan toplam 50 sağlıklı bireyde ortalama subfoveal koroid kalınlığını 287 ± 66 μm olarak bildirmişlerdir (215). Yaş ortalaması $46,4 \pm 16,45$ olan kişilerle yapılan bir başka çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığı $279,4 \pm 75,49$ μm olarak bulunmuştur (216).

Bizim çalışmamızda ortalama yaşı $70,9 \pm 4,16$ olan, 65-80 yaş aralığındaki sağlıklı grupta ortalama subfoveal koroid kalınlığı $262,45 \pm 63,96$ μm olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalar ile yaptığımız çalışma arasındaki farkın sebebi grupların yaş ortalaması arasındaki farktan kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte cihazlarda koroid kalınlığı ölçümü için standardize edilmiş otomatik bir yazılım olmaması, ölçümlerin manuel olarak yapılması diğer sebepler arasında gösterilebilir.

Bilindiği gibi YBMD bir ileri yaş hastalığıdır. Literatüre baktığımızda en çok koroid kalınlığı ile yaşın ilişkisi üzerinde durulmuştur. Fujiwara A ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı vakalarda ortalama subfoveal koroid kalınlığının her 10 yılda 20 μm azaldığı, özellikle 10 yaşından daha genç kişilerde diğer yaş gruplarına göre ortalama subfoveal koroid kalınlığının anlamlı olarak daha kalın olduğu bildirilmiştir (214). Wei WB ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subfoveal koroid kalınlığının yaşla birlikte her yıl ortalama 4,1 μm azaldığını, genç yaşlarda koroid kalınlığının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (208). Ho ve arkadaşları hayatın her dekadında subfoveal koroid kalınlığının yaklaşık 11,9 μm azaldığını bildirmişlerdir (209). Ding ve arkadaşları çalışmalarında 60 yaşından gençlerde yaş

ile subfoveal koroid kalınlığı arasında herhangi bir korelasyon saptamamıştır. Ancak 60 yaşından sonra subfoveal koroid kalınlığının yaş ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdiğini ve bu yaştan sonra her yıl ortalama olarak 5,40 µm azaldığını bildirmişlerdir. Bu nedenle koroid kalınlığı değerlendirilmesinde yaşın kritik bir öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (213). Jirarattanasopa ve arkadaşları yaş aralığı 23-80, yaş ortalaması 46,4 ± 16,45 olan 105 kişilik çalışmalarında subfoveal koroid kalınlığının yaş ile negatif korelasyon gösterdiğini ve yaşla birlikte her yıl ortalama olarak 2,67 µm azaldığını bildirmişlerdir (216). Switzer ve arkadaşları ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile yaş arasında negatif korelasyon saptamışlardır (r=-0.3) (217). Benzer şekilde Spaide çalışmasında yaş ile koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (218). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda kuru tip ve yaş tip YBMD gruplarında yaş ile ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla p= 0,007; r= - 0,420 ve p= 0,001; r= - 0,522). Sağlıklı grupta da yaş ile ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif ilişki bulunmuştur ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0,945; r= - 0,011). Yaşla birlikte birçok dokuda atrofi gelişebildiği gibi koroid tabakasında da atrofi gelişmesi beklenebilir bir durumdur. Hem bizim çalışmamızda hem de yukarıda bahsedilen çalışmalarda ortak nokta yaş ile koroid kalınlığı arasındaki negatif korelasyondur. Bu yüzden koroid kalınlığı çalışmalarında grupların yaş dağılımı ve yaş ortalaması özellikle önemlidir. Dolayısıyla sağlıklı grup, kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD’de koroid kalınlıklarını karşılaştırdığımız bu çalışmada grupların yaş ortalamalarının ve yaş dağılımlarının benzer olması, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması çok önemlidir.

Spaide yaptığı çalışmada yaşla ilişkili koroidde meydana gelen atrofinin YBMD’ye benzeyen ve YBMD için tipik olan bulgularla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (218). Wood ve arkadaşları erken evre YBMD ile sağlıklı grup arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (219). Lu ve arkadaşları koroid kalınlığının erken evre YBMD grubunda intermedier/geç evre YBMD grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p<0,001). Ayrıca YBMD’de subfoveal koroid kalınlığının azaldığını, koroidal değişikliklerin kapiller ve orta büyüklükteki damarların altındaki mikroyapıların atrofi ile ilişkili olduğunu

belirtmişlerdir (220). Legocki ve arkadaşları spectral-domain OKT (SD-OKT) ile yaptıkları çalışmada neovasküler YBMD'li gözlerde sağlıklı gözlerle göre subfoveal total koroid kalınlığının, büyük koroidal damar tabakası kalınlığının ve orta koroidal damar/koryokapillaris tabakası kalınlığının azaldığını saptamışlardır (221). Buna göre neovasküler YBMD'de koroid incelmeye koroiddeki tüm vasküler tabakalar dahildir. Bu morfolojik ve vasküler değişiklikler neovasküler YBMD'li gözlerin tanı ve takibinde klinik etkiye sahip olabilir.

Adhi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada coğrafik atrofi hastalarda koroidin aynı yaştaki sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha ince olduğunu, koroiddeki incelmanın tüm katmanlarındaki incelmeden (büyük koroidal damarlar, orta koroidal damarlar ve koryokapillaris) kaynaklandığını göstermişlerdir (222). Koroiddeki vasküler değişikliklerle coğrafik atrofideki ölçülebilir progresyonun korelasyonu ile ilgili çalışmalar koroidal anjiopati ve coğrafik atrofi hakkında daha fazla fikir verebilir.

Cheng ve arkadaşları makuler hastalığın ana yapısal lezyonu, YBMD'nin fenotipi olan subretinal druzenoid depozitli hastalarda koroid kalınlığını inceledikleri çalışmalarında 82 yaşından küçüklerde subretinal druzenoid depoziti olanlarda koroid kalınlığının anlamlı olarak daha ince olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 82 yaştan sonra istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (223). Garg ve arkadaşlarının çalışmasında koroid kalınlığı makula boyunca subretinal druzenoid depoziti olanlarda druzenoid depozit olmayanlara göre daha ince saptanmıştır (224). Bu çalışmalara göre subretinal druzenoid depoziti olan hastaların etyolojisinde koroidal bozukluklar rol oynayabilir. Koroid kalınlığı YBMD progresyon riskini değerlendirmede yardımcı olabilir.

Yun ve arkadaşları retiküler psödodruzen olmayan, lokalize retiküler psödodruzen olan ve diffüz retiküler psödodruzen olan erken evre YBMD hastalarında yaptıkları çalışmalarında retiküler psödodruzen olan gruplardaki makuler koroid kalınlığının retiküler psödodruzen olmayan gruba göre anlamlı olarak daha ince olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca temporal peripapiller ve nazal makuler koroid kalınlığını diffüz retiküler psödodruzeni olan hastalarda lokalize retiküler psödodruzeni olan hastalara göre anlamlı olarak daha ince saptamışlardır

(225). Haas ve arkadaşları retiküler psödodruzenli kuru tip YBMD, retiküler psödodruzenli yaş tip YBMD, retiküler psödodruzen bulundurmeyen yaş tip YBMD hastalarında yaptıkları çalışmada en anlamlı koroidal incelmeyi psödodruzenli yaş tip YBMD grubunda saptamışlardır (226).

Ueda-Arakawa ve arkadaşlarının çalışmasına göre retiküler psödodruzenin eşlik ettiği geç evre olmayan YBMD, neovasküler YBMD ve coğrafik atrofi olan hastaların koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak üç grupta sağlıklı kişilerle karşılaştırıldıklarında daha ince koroid kalınlığına sahip olduğu saptanmıştır. Retiküler psödodruzenli gözlerde maküler koroid kalınlığı KNV de olsa coğrafik atrofi de olsa azalmıştır. Koroiddeki incelmış damarların retiküler psödodruzende koroid tutulumunu gösterdiği belirtilmiştir (227). Linder ve arkadaşları YBMD'ye sekonder coğrafik atrofide subfoveal koroid kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğunu bildirmişlerdir (228). Ko ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroid kalınlığı ile druzen yükü arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır ($r = -0.35$, $p = 0.04$) (229).

Thorell ve arkadaşları kontrol grubu ile sadece druzeni olan 30 hasta ve coğrafik atrofi olan 30 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında koroidal kalınlık hem coğrafik atrofi hem de retiküler psödodruzen olan grupta sadece coğrafik atrofi olan gruba göre daha ince bulunmuştur. Retiküler psödodruzen olmayan coğrafik atrofi grubuyla kontrol grubu arasında ve retiküler psödodruzen olmayan coğrafik atrofi grubuyla retiküler psödodruzen olmayan druzen grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Retiküler psödodruzen olmayan gözlerde coğrafik atrofi büyüklüğü artışıyla koroid kalınlığı düşüşü arasında korelasyon saptanmıştır (230). Sonuç olarak noneksudatif YBMD'de subfoveal koroid inceliği retiküler psödodruzenin varlığı ile ilişkilidir. Retiküler psödodruzen yokluğunda koroid kalınlığı sadece coğrafik atrofi arttıkça azalmaktadır.

Sigler ve arkadaşları 65 yaşından büyük, sadece büyük yumuşak druzeni olan, druzenle birlikte erken YBMD özellikleri olan ve normal kişilerde maküler koroid kalınlığını değerlendirdikleri çalışmada ortalama koroid kalınlığını sağlıklı grupta $235 \pm 49 \mu\text{m}$, druzen grubunda $161 \pm 39 \mu\text{m}$, druzenle birlikte erken YBMD

özellikleri bulunduran grupta ise 115 ± 40 μm olarak saptamışlardır. Buna göre yalnızca yumuşak druzenin varlığı ve coğrafik atrofi olmadan erken YBMD'nin varlığı düşük ortalama makuler koroid kalınlığı ile ilişkilidir (231).

Govetto ve arkadaşları nonneovasküler YBMD'de koroid tabakasının subfoveal bölgede ve makulanın temporal bölgesinde neovasküler YBMD'ye göre daha kalın olduğunu bildirmişlerdir. Neovasküler YBMD ile erken evre nonneovasküler YBMD arasında farkın daha yüksek olduğunu ve nonneovasküler YBMD'de evre ilerledikçe koroidde anlamlı bir incelmeye olduğunu belirtmişlerdir (232).

Yiu ve arkadaşları ileri evre YBMD'de ortalama koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını ($p=0,008$), ancak orta evre YBMD ile ileri evre YBMD arasında ($p=0,152$) ve orta evre YBMD ile normal grup arasında ($p=0,098$) anlamlı fark olmadığı saptamışlardır. Buna göre santral koroidal kalınlığın AREDS kategorizasyonuna göre YBMD evresine etkisinin olmayabileceğini bildirmişlerdir (233).

Pilotto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada her iki gözünde coğrafik atrofi olan ve bir gözünde coğrafik atrofi diğer gözünde KNV olan hastaları 6 ay takip etmişlerdir. Coğrafik atrofi alanında başlangıçta ve takipte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ancak her iki grupta da coğrafik atrofi alanının başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını saptamışlardır. Koroid kalınlığını her iki gözünde coğrafik atrofi olan grupta bir gözünde coğrafik atrofi diğer gözünde KNV olan gruba göre başlangıçta ve takipte daha yüksek saptamışlardır. Yine 6 aylık takipte koroid kalınlığının sadece bir gözünde coğrafik atrofi diğer gözünde KNV olan grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığını bildirmişlerdir (234).

Subfoveal koroidal kalınlık ile noneksudatif YBMD'nin şiddeti ya da progresyonu arasındaki korelasyonu incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada hastalar AREDS klasifikasyonundaki fundus bulgularına göre 4 evreye ayrılarak EDI SD-OKT ile subfoveal ve parafoveal koroid kalınlıkları ölçülmüştür. Noneksudatif YBMD'nin geç evrelerinde subfoveal koroid kalınlığı daha düşük saptanmıştır.

Subfoveal koroid kalınlığı ile coğrafik atrofi alanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak coğrafik atrofi alanı başlangıçta daha düşük koroid kalınlığı olanlarda daha fazla progresyon göstermiştir. Bu çalışmaya göre subfoveal koroid kalınlığı, görme keskinliği, noneksudatif YBMD'nin şiddeti ve coğrafik atrofinin ilerleme hızı ile yakından ilişkilidir. Subfoveal koroid kalınlığı coğrafik atrofi hastalarında progresyonda prediktör olabilir (235). Yamazaki T ve arkadaşları yaptığı çalışmada yaş tip YBMD'si olan 40 gözde intravitreal ranibizumab sonrası ortalama subfoveal koroid kalınlığı azalmıştır. Başlangıçta 244 ± 62 μm olan ortalama subfoveal koroid kalınlığı, 1. ayda 234 ± 66 μm ($p=0,013$), 6. ayda 229 ± 67 μm ($p=0,002$), 12. ayda ise 226 ± 66 μm ($p=0,002$) olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır (236).

Hikichi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığı tedaviden önce 271 μm iken, ilk enjeksiyondan bir yıl sonra 212 μm olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştır ($p=0,001$) (237).

Çalışmamızda ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri sağlıklı grupta $262,45 \pm 63,96$, kuru tip YBMD grubunda $215,20 \pm 72,25$, yaş tip YBMD grubunda ise $196 \pm 79,57$ olarak saptanmıştır. Üç grup arasında ortalama subfoveal koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca gruplar kendi arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağlıklı gruptaki ortalama subfoveal koroid kalınlığı kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD'ye göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (sırasıyla $p=0,009$ ve $p<0,001$). Kuru tip YBMD hastalarında ortalama subfoveal koroid kalınlığı yaş tip YBMD'ye göre daha yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,212$). Bunun sebepleri arasında kuru tip YBMD grubundaki hastaların coğrafik atrofi ile birlikte erken ve orta evre YBMD hastalarını da kapsamaması gösterilebilir. Yine yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak yaş tip YBMD hastalarının hemen hepsinde intravitreal ranibizumab yapılmış olması sebepler arasında sayılabilir. Çünkü ranibizumab farmakolojik olarak etkisini neovasküler lezyonla birlikte altta yatan koroid tabakasında göstermiş olabilir. Ayrıca KNV, skar, PED, subretinal ya da intraretinal sıvı gibi koroid tabakasındaki görüntü kalitesini etkileyen sebepler bu farklılıkta rol oynamış olabilir. Yapılan diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi YBMD'de erken evrelerden itibaren

koroid kalınlığı azalmaktadır. Koroid kalınlığının azalması, koroidal dolaşımın bozulması sonucu ortaya çıkan hipoksi YBMD'ye yol açmış olabilir.

Yaş ve kuru tip YBMD hastalarının evrelendirilmemiş olması ve tek ölçüm alınmış olması nedeniyle YBMD şiddeti ve progresyonu ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilememiş olması çalışmamızın limitasyonudur. Daha kapsamlı yeni çalışmaların yapılması koroid kalınlığı ile YBMD evresi, progresyonu ve prognozu açısından yol gösterici olabilir.

Zucchiatti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama peripapiller RNFL kalınlığı sadece neovasküler YBMD grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. AREDS 2 ve 3 kategori ve atrofik YBMD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca neovasküler YBMD grubunda rim alanı daha düşük, cup/disk oranı daha yüksek bulunmuştur ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Rim alanı ve cup/disk oranı açısından neovasküler olmayan YBMD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir (238). Yapılan diğer çalışmalarda ise neovasküler YBMD hastalarında incelenmiş RNFL'nin daha düşük nöroretinal rim ve daha yüksek cup/disk oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (239, 240).

Rimayanti ve arkadaşları eksudatif YBMD'de normal gözlere göre ganglion hücre kompleksinin (GHK) anlamlı olarak incelendiğini ancak peripapiller RNFL kalınlıkları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (241). Ancak yapılan diğer çalışmalarda ortalama peripapiller RNFL kalınlığı ile maküler GHK arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (242, 243).

Yuda ve arkadaşları tek taraflı eksudatif YBMD'si olan diğer gözlerinde eksudatif bulgu olmayan 100 Japon hastada yaptıkları çalışmada eksudatif YBMD'li gözlerle diğer gözler arasında peripapiller RNFL açısından anlamlı fark olmadığını, ayrıca lezyon boyutu ile peripapiller RNFL kalınlığı arasında da bağlantı olmadığını bildirmişlerdir (244).

Lee ve arkadaşları kuru tip YBMD'li gözlerde ortalama peripapiller RNFL kalınlığını kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Kadranlar incelendiğinde peripapiller RNFL kalınlığını superior, inferior ve temporal

kadranlarda daha düşük bulmuşlardır. Diğer yandan rim alanı, disk alanı, ortalama cup/disk oranı, vertikal cup/disk oranı ve cup volümü açısından kuru tip YBMD grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (245). Hall ve arkadaşları YBMD varlığı veya ciddiyeti ile C/D oranı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (240). Anti-VEGF tedavinin RNFL'ye olan etkisi çelişkili yayınlardan dolayı net değildir (244, 247-249).

Martinez ve arkadaşları intravitreal ranibizumab tedavisi yapılan hastalarda 12 aylık takipte RNFL'nin anlamlı olarak incelendiğini ve intravitreal ranibizumab tedavisinin ganglion hücre hasarına neden olarak RNFL'de incelmeye sebep olduğunu bildirmişlerdir (247). Parlak ve arkadaşları intravitreal enjeksiyon yapılan YBMD hastalarında santral retinal ve peripapiller RNFL'yi değerlendirdikleri çalışmalarında tedavinin 3, 6, 12. ayında YBMD grubuyla kontrol grubu arasında santral retinal ve peripapiller kalınlıklarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak 5 ve daha fazla doz enjeksiyon yapılan hastalarda global RNFL kalınlığında anlamlı incelmeye olduğunu, 4 ve daha az enjeksiyon yapılan hastalarda ise anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (249).

Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu, yaş ve kuru tip YBMD hastaları arasında ortalama global peripapiller RNFL kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kadran analizi yaptığımızda ise sadece nazal kadran peripapiller RNFL kuru tip YBMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farkın sebebi hasta sayısının azlığı olabilir. Yaş tip YBMD grubundaki tüm hastalara enjeksiyon uygulandığı için enjeksiyonun RNFL'ye etkisi değerlendirilememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Genel olarak bakıldığında bizim çalışmamız glokom hastalığı olan YBMD hastalarının peripapiller RNFL kalınlığı değerlendirilerek takip edilebileceğine işaret etmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, yaş ve kuru tip YBMD hastalarında arteriyel sertliği CAVI ile araştırarak hastalığın etyoloji ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmak ve yaş ve kuru tip YBMD hastalarında OKT parametrelerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

- Grup 1’de herhangi bir sistemik hastalığı ve göz hastalığı bulunmayan 19 sağ ve 21 sol göz olmak üzere 40 hasta (21 erkek, 19 kadın), Grup 2’de herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ancak gözde kuru tip YBMD hastalığı bulunan 12 sağ ve 28 sol göz olmak üzere 40 hasta (23 erkek, 17 kadın), Grup 3’te herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ancak gözde yaş tip YBMD hastalığı bulunan 15 sağ ve 25 sol göz olmak üzere 40 hasta (24 erkek, 16 kadın) bulunmaktadır.
- Grup 1’deki hastaların ortalama yaşı $70,9 \pm 4,16$ olarak bulunmuştur. Grup 2’de hastaların yaş ortalaması $71,25 \pm 4,89$ olarak bulunmuştur. Grup 3’te hastaların yaş ortalaması $71,07 \pm 4,61$ olarak bulunmuştur. Üç grup arasında yaş, cinsiyet ve çalışmaya katılan göz (sağ veya sol) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Üç grupta Snellen eşeli ile ölçülen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) ortalaması Grup 1’de $0,96 \pm 0,08$, Grup 2’de $0,63 \pm 0,30$, Grup 3’te $0,23 \pm 0,22$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında DEGK ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 1’de ortalama DEGK Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 2 ve Grup 3 arasındaki karşılaştırmada ise Grup 2’deki ortalama DEGK Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).
- Üç grupta ortalama VKİ değerleri Grup 1’de $29,46 \pm 3,50$, Grup 2’de $27,30 \pm 3,72$, Grup 3’te $29,35 \pm 4,40 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında VKİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,022$). Grup 1 ve Grup 3’e ait ortalama VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,661$). Grup 1’deki ortalama VKİ değerleri Grup 2’ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,010$). Grup 3’teki ortalama VKİ değerleri de Grup 2’ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,033$).

- Grup 1’de VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (p= 0,008; r= - 0,411). Grup 2’de VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptanmıştır (p= 0,312; r= - 0,164). Grup 3’te VKİ ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (p= 0,026; r= - 0,352). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te SMK ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de p= 0,455, r= -0,121; Grup 2’de p= 0,965, r= -0,007; Grup 3’te p= 0,068, r= -0,291). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de p= 0,283, r= -0,174; Grup 2’de p= 0,938, r= +0,013; Grup 3’te p= 0,069, r= -0,291).
- Üç grupta ortalama CAVI değerleri Grup 1’de $8,31 \pm 0,96$, Grup 2’de $8,92 \pm 1,32$, Grup 3’de $9,30 \pm 1,46$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama CAVI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,008). Grup 3’te ortalama CAVI değerleri Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,002). Grup 3’te ortalama CAVI değerleri Grup 2’ye göre de daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,368). Grup 2’deki ortalama CAVI değerleri ise Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,034).
- Grup 1’de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde ilişki saptanmıştır (p= 0,112; r= 0,255). Grup 2’de yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptanmıştır (p= 0,024; r= 0,357). Grup 3’te yaş ile CAVI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (p= 0,008; r= 0,416).
- Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te CAVI ile ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de p= 0,434, r= 0,127; Grup 2’de p= 0,543, r= 0,099; Grup 3’te p= 0,226, r= - 0,196). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te CAVI ile SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de p= 0,894, r= 0,022; Grup 2’de p= 0,256, r= -0,184; Grup 3’te p= 0,843, r= 0,032).
- Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te CAVI ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon saptanmıştır.

(Grup 1’de $p= 0,787$, $r= -0,044$; Grup 2’de $p= 0,084$, $r= -0,276$; Grup 3’te $p= 0,123$, $r= -0,248$).

- Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te CAVI ile ABI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,237$, $r= 0,140$; Grup 2’de $p= 0,762$, $r= -0,049$; Grup 3’te $p= 0,769$, $r= 0,048$).
- Grup 1’de CAVI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Grup 2’de CAVI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde ilişki saptanmıştır. Grup 3’te CAVI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (Grup 1’de $p= 0,008$, $r= -0,411$; Grup 2’de $p= 0,312$, $r= -0,164$; Grup 3’te $p= 0,026$, $r= -0,352$).
- Üç grupta ortalama ABI değerleri Grup 1’de $1,05 \pm 0,08$, Grup 2’de $0,99 \pm 0,06$, Grup 3’te $0,94 \pm 0,09$ olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama ABI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 1’deki ortalama ABI değerleri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Grup 1’deki ortalama ABI değerleri Grup 3’e göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 2’deki ortalama ABI değerleri Grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).
- Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,259$, $r= +0,183$; Grup 2’de $p= 0,860$, $r= +0,029$; Grup 3’te $p= 0,664$, $r= -0,071$). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,089$, $r= +0,273$; Grup 2’de $p= 0,911$, $r= -0,018$; Grup 3’te $p= 0,124$, $r= +0,248$). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,073$, $r= +0,287$; Grup 2’de $p= 0,192$, $r= -0,211$; Grup 3’te $p= 0,170$, $r= -0,221$). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te ABI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p= 0,638$, $r= -0,077$; Grup 2’de $p= 0,646$, $r= -0,075$; Grup 3’te $p= 0,912$, $r= +0,020$).
- Üç grupta ortalama SMK değerleri Grup 1’de $217,57 \pm 21,53$, Grup 2’de $220,22 \pm 33,38$, Grup 3’te $356,87 \pm 194,88$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç

grup arasında ortalama SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 3'teki ortalama SMK değerleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 3'teki ortalama SMK değerleri Grup 2'ye göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Grup 2'deki ortalama SMK değerleri Grup 1'e göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$).

- Üç grupta ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 1'de $262,45 \pm 63,96$, Grup 2'de $215,20 \pm 72,25$, Grup 3'te $196 \pm 79,57$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Grup 1'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). Grup 1'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 3'e göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 2'deki ortalama subfoveal koroid kalınlığı değerleri Grup 3'e göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,212$).
- Grup 1'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p= 0,945$; $r= - 0,011$). Grup 2'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,007$; $r= - 0,420$). Grup 3'de yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,001$; $r= - 0,522$).
- Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te ABI ile subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,501$, $r= - 0,110$; Grup 2'de $p= 0,720$, $r= -0,059$; Grup 3'te $p= 0,809$, $r= -0,040$). Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te subfoveal koroid kalınlığı ile SMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,715$, $r= -0,059$; Grup 2'de $p= 0,372$, $r= 0,145$; Grup 3'te $p= 0,658$, $r= -0,072$). Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te subfoveal koroid kalınlığı ile peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1'de $p= 0,859$, $r= 0,029$; Grup 2'de $p= 0,561$, $r= -0,095$; Grup 3'te $p= 0,211$, $r=$

0,202). Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te subfoveal koroid kalınlığı ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Grup 1’de $p=0,425$, $r=-0,130$; Grup 2’de $p=0,258$, $r=0,183$; Grup 3’te $p=0,085$, $r=0,276$).

- Üç grupta ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $99,22 \pm 8,60$, Grup 2’de $102,32 \pm 11,94$, Grup 3’te $104 \pm 16,93$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,316$).
- Üç grupta ortalama superotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $135,92 \pm 16,68$, Grup 2’de $134 \pm 21,62$, Grup 3’te $131,42 \pm 20,13$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama superotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,589$).
- Üç grupta ortalama temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $72,50 \pm 11,67$, Grup 2’de $71,80 \pm 17,34$, Grup 3’te $82,25 \pm 33,10$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,527$).
- Üç grupta ortalama inferotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $143,10 \pm 18,80$, Grup 2’de $140,42 \pm 29,38$, Grup 3’te $144 \pm 37,05$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama inferotemporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,902$).
- Üç grupta ortalama inferonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $110,10 \pm 20,25$, Grup 2’de $116,67 \pm 19,48$, Grup 3’te $120,87 \pm 29,41$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama inferonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,122$).
- Üç grupta ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1’de $73,47 \pm 13,20$, Grup 2’de $82,27 \pm 16,34$, Grup 3’te $77,57 \pm 14,04$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmıştır ($p=0,025$). Grup 2'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Grup 2'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 3'e göre yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,145$). Grup 3'deki ortalama nazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı Grup 1'e göre yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,209$).

- Üç grupta ortalama superonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri Grup 1'de $112,7 \pm 19,58$, Grup 2'de $120,65 \pm 31,59$, Grup 3'te $116,12 \pm 37,84$ μm olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre üç grup arasında ortalama superonazal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,472$).

KAYNAKLAR

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):477-85.
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
3. Vinding T. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989;67:609-16.
4. 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;24:335-610.
5. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
6. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984 Nov;102(11):1640-2.
7. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1901.
8. Ngai LY, Stocks N, Sparrow JM, Patel R, Rumley A, Lowe G, et al. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-

year follow-up data from the Speedwell Eye Study, United Kingdom. *Eye*. 2011;25(6):784–93.

9. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmol*. 2008;115(1):116–126.
10. Ersoy L, Ristau T, Kirchhof B, Liakopoulos S. Response to anti-VEGF therapy in patients with subretinal fluid and pigment epithelial detachment on spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Jun;252(6):889-97.
11. Pérez-Tejeda AA, Lázaro Izquierdo Y, Linares-Guerra M, Acuña-Pardo A, González Díaz RE. Current trends in the rehabilitation of age related macular degeneration: IOL-VIP a promising future. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Jan;89(1):e3-4.
12. Cervera RE, Castro V, Montero J, Torralba C, Gracia A. Initial experience with aflibercept in the management of patients with wet age-related macular degeneration refractory to ranibizumab and/or bevacizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Jan;89(1):42-3.
13. Arias Barquet L, Monés J. New treatment protocols and follow-up in patients with exudative age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012 Dec;87 Suppl 1:10-7
14. Shiba T, Takahashi M, Hori Y, Maeno T. Pulse-wave analysis of optic nerve head circulation is significantly correlated with brachial-ankle pulse-wave velocity, carotid intima-media thickness, and age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep;250(9):1275-81.

15. Taniguchi H, Shiba T, Takahashi M, Kanai H, Hori Y, Shirai K, Maeno T. Cardio-ankle vascular index elevation in patients with exudative age-related macular degeneration. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(12):903-10. Epub 2013 Aug 1.
16. American Academy of Ophthalmology, The M.D. Association. Temel ve Klinik Bilimler Kursu: Retina and Vitreous. O'Dwyer PA, Çev. Ed, Güneş Tıp Kitapevleri. 2008-2009;12:7-18.
17. Retina ve Vitreus: American Academy of Ophthalmology The Eye M.D. Association 2008-09:9.
18. Retina ve Vitreus: American Academy of Ophthalmology The Eye M.D. Association 2008-09:11.
19. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol.* 2011;95(1):14–25.
20. Lee DJ, Gomez-Marin O, Lam BL, Zheng DD, Caban A. Visual impairment and morbidity in community-residing adults: the national health interview survey 1986-1996. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12(1):13-7.
21. Klein R, Klein BE. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):ORSF5-ORSF13.
22. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. *PLoS One* 2012;7(1):e30556.

23. Li Y, Crews JE, Elam-Evans LD, Fan AZ, Zhang X, Elliot AF, et al. Visual impairment and health-related quality of life among elderly adults with age-related eye diseases. *Qual Life Res* 2011;20(6):845-52.
24. Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration: the Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-7.
25. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Quiroz-Mercado H, Mandava N. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: genetics, epidemiology, and prevention. *Retina* 2014;34(3):423-41.
26. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117(5):921-7.
27. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80.
28. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(9):845-54.
29. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meur SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
30. Delcourt C, Lacroux A, Carriere I; POLA Study Group. The three- year incidence of age- related macular degeneration: The " Pathologies Ocularires

Liees a Page" (POLA) Prospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):924-6.

31. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):257-93.
32. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):1-35.e13.
33. Sharma K, Sharma NK, Anand A. Why AMD is a disease of ageing and not of development: mechanisms and insights. *Front Aging Neurosci* 2014;6:151.
34. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, Facskó A, Kaarniranta K. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014;2014:768026.
35. Boddu S, Lee MD, Marsiglia M, Marmor M, Freund KB, Smith RT. Risk factors associated with reticular pseudodrusen versus large soft drusen. *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):985-93.
36. Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1855-66.
37. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(9):1403-11.

38. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
39. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wong JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-60.
40. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106(6):1049-1055.
41. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004 Mar;137(3):486-95.
42. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy: population based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-1651.
43. Luo L, Harmon J, Yang X, Chen H, Patel S, Mineau G, et al. Familial aggregation of age-related macular degeneration in the Utah population. *Vision Res.* 2008 Feb;48(3):494-500.
44. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet.* 2005 Sep;77(3):389-407. Epub 2005 Jul 26.
45. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB, et al. Age related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol.* 1998 Aug;116(8):1082-8.

46. A case control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Risk factors associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2000;107:2224-2232.
47. Mönestam E, Lundqvist B. Long-term visual outcome after cataract surgery: Comparison of healthy eyes and eyes with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Mar;38(3):409-14.
48. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Cante LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:109-115.
49. Lundgwist B, Monestam E. Longitudinal changes in subjective and objective visual function 5 years after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1944-1950.
50. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains Eye Studies. *Ophthalmology*. 2003 Oct;110(10):1960-7.
51. Menghini M, Sutter FK, Barthelmes D, Fleischhauer JC, Kurz-Levin MM, Boesch MM, et al. Does cataract surgery increase the risk of exudative age-related macular degeneration? Results from a large retrospective case-control study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224(4):288-91.
52. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos. *Ophthalmology* 2004;111:1288-1297.
53. Klein R, Klein B, Jensen S, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Beaver Dam Study. The relation of socioeconomic factors to age related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmol* 1994;101:1969-1979.

54. İnan ÜÜ. Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2015;8(1):11-9.
55. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes are associated with ARMD. Nat Genet 2006;38(4):458-62.
56. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. Curr Opin Ophthalmol. 2002 Jun;13(3):171-5.
57. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, Flood F, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 2007;125(8):1089-95.
58. Mares JA, Voland RP, Sondel SA, Millen AE, Larowe T, Moeller SM, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2011;129(4):470-480.
59. The Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992;110(12):1701-8.
60. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA 2013;309(19):2005-15.
61. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol 2010;10(31):1-13.

62. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112(4):533-9.
63. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, et al. Genetic Factors in AMD Study. Age related macular degeneration and sun exposure, iris color, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006;90(1):29-32.
64. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007 Sep;125(9):1225-32.
65. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith V, Mitchell P. Dietary Antioxidants and The Long Term Incidence of Age Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):334-41
66. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003;21:785-792.
67. Seddon JM, Sobrin L. Epidemiology and risk factors for age-related macular degeneration. In: Ryan SJ, ed. *Retina Volume II*. 5th ed. London: Saunders, Elsevier; 2013. p.1135-44.
68. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmol Epidemiol* 2001 Sep;8(4):251-262.

69. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein B, Knudston MD. Sunlight and 10- year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:750-757.
70. Ye J, Xu YF, He JJ, Lou LX. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2687-96.
71. Wilson H, Scgwartz DM, Bhatt H, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-24.
72. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358.
73. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(4):636-43.
74. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee K, Danforth LG. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1354-1359.
75. Snow KK, Cote J, Yang W, Davis NJ, Seddon JM. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
76. Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:289-295.

77. Bressler SB, Bressler NM. Age-related macular degeneration: Non-neovascular early AMD, intermediate AMD and geographic atrophy. In: Ryan SJ, ed. Retina Volume II. 5th ed. London: Saunders, Elsevier; 2013. p.1150-82.
78. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004;122(4):598-614.
79. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2009;28(1):1-18.
80. D'amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35(12):3974-9.
81. Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med 2012;33(4):295-317.
82. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(3):968-77.
83. Curcio C, Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 1999;117(3):329-39.
84. Camelo S. Potential Sources and Roles of Adaptive Immunity in Age-Related Macular Degeneration: Shall We Rename AMD into Autoimmune Macular Disease? Autoimmune Dis 2014;2014:532487.
85. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD, Williams MA, McKay GJ, Chakravarthy U. Immunology of age-related macular degeneration. Nat Rev Immunol 2013;13(6):438-51.

86. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. Am J Ophthalmol 2001;132:668-81.
87. American Academy of Ophthalmology, The M.D. Association. Temel ve Klinik Bilimler Kursu: Retina and Vitreous. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008-2009;12:60-90.
88. Karaçorlu SA: Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı sınıflama, drusen tipleri. Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi: 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu 2008;17-21.
89. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR. Epidemiology of age-related maculopathy. European Journal of Epidemiology 2003;18:845-54.
90. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 1991;109:1242-57.
91. Karaçorlu SA, Karaçorlu M: Makula hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri, 2. baskı. O'Dwyer PA, Akova YA (editörler). 2010;13:559-573.
92. Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. Ophthalmology 1996;103(9):1458-1466.
93. Sarks SH. Ageing and degeneration in macular region: a clinicopathological study. Br J Ophthalmol 1976;60(5):324-41.

94. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92(5):615–627.
95. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(3):364–371.
96. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, Applegate CA, Tian Y, Perry D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology* 2007;114(2):271–277.
97. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005; 57(14): 1994–2009.
98. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach* 7th edition, Edinburgh ; New York : Elsevier/Saunders, 611-28, (2011).
99. Novack GD. Neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:61-78.
100. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-74.
101. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, Eisenkoelbl S, Munk M, Roberts P, et al. Correlation of SD-OCT features and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Sep 21;53(10):6448-55.

102. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-412.
103. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137;2004:156-69.
104. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):811-5.
105. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(1):45-88.
106. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Penha F. Spectral domain optical coherence tomography imaging of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Nov-Dec;41 Suppl:S6-S14.
107. Do DV, Gower EW, Cassard SD, Boyer D, Bressler NM, Bressler SB, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology* 2012;119(4):771-8.
108. Müftüoğlu G: Eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. *Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi. 28.Ulusal Oftalmoloji Kursu.* 2008;47-54.
109. Ritter M, Elledge J, Simader C, Deak GG, Benesch T, Blodi BA, et al. Evaluation of optical coherence tomography findings in age-related macular degeneration: a reproducibility study of two independent reading centres. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):381-5.

110. Öncel M. (çev. ed.), Oftalmolojide Floresans Anjiyografi, 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 54-90 (2009).
111. Pesce A, Santiago F, Gree WR. Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Ligget PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia, PA: Lippicott Williams & Wilkins, 2006;40-43.
112. Perente İ, Altan T, Yazıcı AT, Özkaya A. (çev. ed.), Fundus Floreseins Anjiyografi Atlası, 2. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 41-125 (2015).
113. Karaçorlu M, Karaçorlu S. Koroid neovaskularizasyonu ve fotodinamik tedavi. 1. baskı, İstanbul: Yelken basım, 2006;1-13.
114. Mentеш J. Kuru Tip; Mikronutrisyon, AREDS Çalışmaları Neler Getirdi? Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2015;8(1):44-8.
115. Mentеш J. Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisi. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları No: 10, Tıbbi Retina, İstanbul: Epsilon Yayıncılık; 2009. p.85-106.
116. Mentеш J. Yaşa bağlı makula dejeneresansında nutrisyonel ve farmakolojik tedavi. Retina-Vitreus 1998;3:164-70.
117. Bayraktar MZ. Yaşa bağlı makula dejeneresansında medikal tedavi ve laser fotokoagülasyon. Oftalmoloji 2006;41:48-53.
118. Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 2007;18(3):220-3.
119. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E,

beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.

120. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;63(9):1705-7.
121. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, et al. Age- Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121(11):1621-4.
122. Whitehead AJ, Mares JA, Danis RP. Macular pigment: a review of current knowledge. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):1038-45.
123. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):671-9.
124. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigaretta smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):995-1001.
125. 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(4):480-8.
126. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100(6):912-8.

127. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1986;104(5):694-701.
128. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for idiopathic neovascular lesions. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1990;108(6):832-7.
129. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990;108(6):825-31.
130. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991;109(8):1109-14.
131. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109(9):1220-31.
132. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109(9):1232-41.
133. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1991;109(9):1242-57.
134. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 1993;111(9):1189-99.

135. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993;111(9):1200-9.
136. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994;112(4):500-9.
137. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1994;112(4):489-99.
138. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1997;115(6):741-7.
139. Özdek Ş, Özmen MC. Tedavide Laser Uygulamaları, Argon Laser ve Transpupiller Termoterapi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2015;8(1):53-7.
140. Pehlivanlı Aktaş Z, Özdek Ş, Gürelik G, Motercimzadeh G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration: longterm outcomes. Ret-Vit 2006;14(2):95-100.
141. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999;106(10):1908-14.

142. Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age related macular degeneration (RAD Study). *Ophthalmol* 1999;106:2239- 2247.
143. Skaf AR, Mahmoud T. Surgical treatment of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(3):181-91.
144. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular translocation with and without counterrotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-146.
145. De Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988 Jan 15;105(1):25-9.
146. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, et al. Maximum tolerated dose of humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmol* 2005;112:1048- 1053.
147. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120(3):338-46.
148. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for age related macular degeneration. 2006;355:1432- 1444.
149. Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM, Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Hykin P, et al. Long-term outcomes of aflibercept treatment

for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2017 Feb;174:160-168.

150. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569-4578.
151. Zhou B, Wang B. Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2006 Sep;83(3):615- 9.
152. Ahmadieh H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. *Retina.* 2011 Oct;31(9):1819- 26.
153. Barakat M, Steinle N, Kaiser PK. Combination therapies for the treatment of AMD. In: HolzFG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. *Age-related Macular Degeneration.* 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2013. p.247-61.
154. Englander M, Kaiser P. Combination therapy of neovascular age related macular degeneration. *Current Opinion* 2013;24(3):233-8.
155. Russell SR, Hudson HL, Jerdan JA; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration-a review of clinical outcomes. *Surv Ophthalmol.* 2007 Jan;52 Suppl 1:S79- 90.
156. Vertoporphin in Photodynamic Therapy Study Group. Vertoporphin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with

no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.

157. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*. 2004;58 Suppl 1:95–98.
158. Kim B, Takada K, Oka S, Misaki T. Influence of blood pressure on cardio-ankle vascular index (CAVI) examined based on percentage change during general anesthesia. *Hypertens Res*. 2011;34(6):779–783.
159. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertension Research*. 2011;34:684–685.
160. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013 Apr 30;6:27-38.
161. Kim ES, Wattanakit K, Gornik HL. Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med*. 2012 Sep;79(9):651-61.
162. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz*. 2000;30:404-408.
163. El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L. Age-related macular degeneration. *Br J Hosp Med* 2005;66:677-81.
164. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod M, Schutz D, et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol*. 1998 Sep;82(9):996-1002.

165. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol.* 1999 Jun;6(2):125-43.
166. Tomany SC, Wang JJ, van Leenwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology.* 2004 Jul;111(7):1280-7.
167. Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Sep;44(9):3771-7.
168. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995 Aug 15;142(4):404-9.
169. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology.* 2001 Apr;108(4):697-704.
170. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol.* 2007 Mar;143(3):473-83.
171. Krause L, Yousif T, Pohl K; CAPTAIN study group. An epidemiological study of neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Curr Med Res Opin.* 2013 Oct;29(10):1391-7.

172. Krishnaiah S, Das TP, Kovai V, Rao GN. Associated factors for age-related maculopathy in the adult population in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep;93(9):1146-50.
173. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010 Oct;117(10):1989-95.
174. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004 Apr;137(4):615-24.
175. McGwin G Jr, Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2003 Sep;87:1121–1125.
176. McGwin G, Xie A, Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):488-94.
177. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, Dotan G, Benjamini Y, Gavendo S, et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):84-9.
178. Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005 Dec;112(12):2076-80.
179. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):201-3.

180. Cheuk-Kwan Sun. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integrated Blood Pressure Control*. 29 April 2013:27-38.
181. Sato E, Fekke GT, Menke MN, McMeel JW. Retinal haemodynamics in patients with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2006 Jun;20(6):697-702.
182. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004 Jan;109(2):184–189.
183. Sato E, Fekke GT, Appelbaum EY, Menke MN, Trempe CL, McMeel JW. Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Aug;244(8):963-71.
184. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, Nishimura T, Takahashi K, Matsumura M. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004 Jun;88(6):809–815.
185. Bouck N. PEDF: anti-angiogenic guardian of ocular function. *Trends Mol Med*. 2002 Jul;8(7):330-4.
186. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101-7.
187. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38.

188. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as index of arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2008 Jul;31(7):1347-55.
189. Hall NF, Gale CR, Syddall H, Phillips DI, Martyn CN. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. *BMJ.* 2001 Aug 18;323(7309):375-6.
190. Waddell TK, Dart AM, Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001 Oct;38(4):927-31.
191. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA.* 2004 Feb 11;291(6):704-10.
192. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
193. Ridker PM, Hennekens CH, Burning JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23;342(12):836-43.
194. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001 Jul 4;286(1):64-70.
195. Aytekin Y. ve Solakoğlu S. (çev. ed.), *Temel Histoloji Text & Atlas*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 215-231, (2006).

196. Chong NHV, Keonin J, Luthert PJ, Frennesson CI, Weingeist DM, Wolf RL, et al. Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. *Am J Pathol.* 2005 Jan;166(1):241-51.
197. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997 Sep 27;350:953–955.
198. Hollyfield JG, Salomon RG, Crabb JW. Proteomic approaches to understanding age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2003;533:83-9.
199. Stitt AW. Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol.* 2001 Jun;85(6):746-53.
200. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, de Groof RC, Lakatta EG. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation.* 2001 Sep 25;104(13):1464-70.
201. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol.* 2004 Feb;39(2):249-54.
202. Hussain AA, Chan WH, Marshall J. Potential usefulness of AGE cross-link breakers for modulating the progression of AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:E (abstr. 1211).
203. Esmaelpour M, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5311–5316.

204. Shao L, Wang Y, Xu J, Chen C, You Q, Zhou J, et al. Subfoveal choroidal thickness of Chinese aged over 50 years and patients with diabetes mellitus and glaucoma [Article in Chinese] *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2014 Jun;50(6):414-20.
205. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2023-8.
206. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445–450.
207. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 31;52(11):8438-41.
208. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):175-80.
209. Ho M, Liu DT, Chan VC, Lam DS. Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1909-14.
210. Zhang Z, Yu M, Wang F, Dai Y, Wu Z. Choroidal thickness and open angle glaucoma: a meta-analysis and systematic review. *J Glaucoma*. 2016 May;25(5):e446-54.
211. Yılmaz T, Karci AA, Yılmaz İ, Yılmaz A, Yıldırım Y, Sakalar YB. Long-Term Changes in Subfoveal Choroidal Thickness After Cataract Surgery. *Med Sci Monit*. 2016 May 9;22:1566-70.

212. Pierru A, Carles M, Gastaud P, Baillif S. Measurement of subfoveal choroidal thickness after cataract surgery in enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol* 2014 Jul 22;55(8):4967-74.
213. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, Yu S, Tang S. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Dec 20;52(13):9555-60.
214. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectra-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56 (3):230-5.
215. Turgut B, Tanyılızı R. The comparison of the subfoveal choroidal thickness measurements obtained using the inverse and straight images of spectral optical coherence tomography in healthy subjects. *J Turgut Özal Med Cent* 2013;20 (2):153.
216. Jirarattanasopa P, Panon N, Hiranyachattada S, Bhurayanontachai P. The normal choroidal thickness in southern Thailand. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2209–2213.
217. Switzer DW, Mendonça LS, Saito M, Zweifel SA, Spaide RF. Segregation of ophthalmoscopic characteristics according to choroidal thickness in patients with early age-related macular degeneration. *Retina*. 2012 (32):1265–1271.
218. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2009;147:801–810.

219. Wood A, Binns A, Margrain T, Drexler W, Považay B, Esmaeelpour M, Sheen N. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):1030-1038.e2.
220. Lu L, Xu J, He F, Zhang Y, Wang J, Wang Z, Fan X. Assessment of Choroidal Microstructure and Subfoveal Thickness Change in Eyes With Different Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2967.
221. Legocki AT, Adhi M, Weber ML, Duker JS. Choroidal Morphology and Vascular Analysis in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Jul 1;47(7):618-25
222. Adhi M, Lau M, Liang MC, Waheed NK, Duker JS. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2014 Feb;34(2):306-12.
223. Cheng H, Kaszubski PA, Hao H, Saade C, Cunningham C, Freund KB, Smith RT. The Relationship Between Reticular Macular Disease and Choroidal Thickness. *Curr Eye Res*. 2016 Apr;26:1-6.
224. Garg A, Oll M, Yzer S, Chang S, Barile GR, Merriam JC, et al. Reticular pseudodrusen in early age-related macular degeneration are associated with choroidal thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Oct 29;54(10):7075-81.
225. Yun C, Oh J, Ahn SE, Hwang SY, Kim SW, Huh K. Peripapillary choroidal thickness in patients with early age-related macular degeneration and reticular pseudodrusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Mar;254(3):427-35.

226. Haas P, Esmaeelpour M, Ansari-Shahrezaei S, Drexler W, Binder S. Choroidal thickness in patients with reticular pseudodrusen using 3D 1060-nm OCT maps. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 25;55(4):2674-81.
227. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Ellabban AA, Takahashi A, Oishi A, Tamura H, et al. Macular choroidal thickness and volume of eyes with reticular pseudodrusen using swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2014 May;157(5):994-1004.
228. Lindner M, Bezatis A, Czauderna J, Becker E, Brinkmann CK, Schmitz-Valckenberg S, et al. Choroidal thickness in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Jan 13;56(2):875-82.
229. Ko A, Cao S, Pakzad-Vaezi K, Brasher PM, Merkur AB, Albiani DA, et al. Optical coherence tomography-based correlation between choroidal thickness and drusen load in dry age-related macular degeneration. *Retina.* 2013 May;33(5):1005-10.
230. Thorell MR, Goldhardt R, Nunes RP, de Amorim Garcia Filho CA, Abbey AM, Kuriyan AE, et al. Association Between Subfoveal Choroidal Thickness, Reticular Pseudodrusen, and Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 May;46(5):513-21.
231. Sigler EJ, Randolph JC. Comparison of macular choroidal thickness among patients older than age 65 with early atrophic age-related macular degeneration and normals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep 19;54(9):6307-13.
232. Govetto A, Sarraf D, Figueroa MS, Pierro L, Ippolito M, Risser G, et al. Choroidal thickness in non-neovascular versus neovascular age-related macular

degeneration: a fellow eye comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2016 Sep 1. pii: [bjophthalmol-2016-309281](#).

233. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, Stinnett S, Sarin N, Farsiu S, et al. Relationship of central choroidal thickness with age related macular degeneration status. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr;159(4):617-26.
234. Pilotto E, Guidolin F, Convento E, Stefanon FG, Parrozzani R, Midena E. Progressing geographic atrophy: choroidal thickness and retinal sensitivity identify two clinical phenotypes. *Br J Ophthalmol*. 2015 Aug;99(8):1082-6
235. Lee JY, Lee DH, Lee JY, Yoon YH. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 21;54(12):7812-8.
236. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1621-7.
237. Hikichi T, Kitamei H, Shioya S, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, et al. Relation between changes in foveal choroidal thickness and 1-year results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1201-4.
238. Zucchiatti I, Parodi MB, Pierro L, Cicinelli MV, Gagliardi M, Castellino N, Bandello F. Macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer comparison in different stages of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015 Sep;160(3):602-607.e1.
239. Law SK, Sohn YH, Hoffman D, Small K, Coleman AL, Caprioli J. Optic disk appearance in advanced age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):38–45.

240. Hall ER, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Klein R. Age related macular degeneration and optic disk cupping: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3): 494–497.
241. Rimayanti U, Kiuchi Y, Yamane K, Latief MA, Mochizuki H, Hirata J, et al. Inner retinal layer comparisons of eyes with exudative age-related macular degeneration and eyes with age related macular degeneration and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252: 563–570.
242. Koh VT, Tham YC, Cheung CY, Wong WL, Baskaran M, Saw SM, et al. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5853–5859.
243. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7872–7879.
244. Yuda K, Inoue Y, Tomidokoro A, Tamaki Y, Yanagi Y. Nerve fiber layer thickness in exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(3):353–359.
245. Lee EK, Yu HG. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Jun;56(6):3976-83.
246. Hall ER, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Klein R. Age related macular degeneration and optic disk cupping: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3): 494–497.

247. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, Garcia-Feijoo J. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6214–6218.
248. Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal disease treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2403–2411.
249. Parlak M, Oner FH, Saatci AO. The long-term effect of intravitreal ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-014-9972-2>.

EK-1

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksinin Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) değerlerini araştırmak ve hastalığın etyolojisi ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmaktır. YBMD'nin etyolojisinde vasküler risk faktörlerinin varlığının gösterilmesi bu hastalığın tedavisinde ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutabilir. Çalışmaya 80 YBMD hastası ile birlikte kontrol grubu olarak 40 normal kişi olmak üzere toplam 120 kişi dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu

anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Bu çalışmaya katıldığımızda bir defaya mahsus optik koherens tomografiniz (OKT) ve kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) ölçümü yapılacaktır. Optik koherens tomografi (OKT) yaklaşık 20 saniye süren, girişimsel olmayan, ağrısız ve konforu bozmayan bir işlemdir. Kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) arteriyel gerginlik hakkında fikir veren girişimsel olmayan yeni bir tekniktir. Dört ekstremiteye bağlanan kan basıncı ölçmeye duyarlı manşonlar ile ekstremiteler arası basınç değişimleri ardı ardına ölçülerek kişiye özel bir arteriyel gerginlik değeri verilmektedir. Ölçüm öncesi kişinin bir süre istirahat halinde olması ideal olup yaklaşık ölçüm süresi 10 dakikadır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

YBMD hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) ölçümü literatürde bulunmamaktadır. YBMD'nin etyolojisinde vasküler risk faktörlerinin varlığının gösterilmesi bu hastalığın tedavisinde ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, YBMD hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) değerlerini araştırmak ve hastalığın etyolojisi ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli

tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Seher ALTINTAŞ KAŞIKÇI
GÖREVİ : Verilerin toplanması ve analizi
TELEFON : 05356297128

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Göz Hastalıkları Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Ebru Nevin Çetin tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Kontrol grubu için)

“Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksinin Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) değerlerini araştırmak ve hastalığın etyolojisi ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmaktadır. YBMD'nin etyolojisinde vasküler risk faktörlerinin varlığının gösterilmesi bu hastalığın tedavisinde ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutabilir. Çalışmaya 80 YBMD hastası ile birlikte kontrol grubu olarak 40 normal kişi olmak üzere toplam 120 kişi dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmam mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Bu çalışmaya katıldığınızda bir defaya mahsus optik koherens tomografiniz (OKT) ve kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) ölçümü yapılacaktır. Optik koherens tomografi (OKT) yaklaşık 20 saniye süren, girişimsel olmayan, ağrısız ve konforu bozmayan bir işlemdir. Kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) arteriyel gerginlik hakkında fikir veren girişimsel olmayan yeni bir tekniktir. Dört ekstremiteye bağlanan kan basıncı ölçmeye duyarlı manşonlar ile ekstremiteler arası basınç değişimleri ardı ardına ölçülerek kişiye özel bir arteriyel gerginlik değeri verilmektedir. Ölçüm öncesi kişinin bir süre istirahat halinde olması ideal olup yaklaşık ölçüm süresi 10 dakikadır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

YBMD hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) ölçümü literatürde bulunmamaktadır. YBMD'nin etyolojisinde vasküler risk faktörlerinin varlığının gösterilmesi bu hastalığın tedavisinde ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, YBMD hastalarında kalp ayak bileği vasküler indeksi-cardio ankle vascular index (CAVİ) değerlerini araştırmak ve hastalığın etyolojisi ve risk faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Seher ALTINTAŞ KAŞIKÇI
GÖREVİ : Verilerin toplanması ve analizi
TELEFON : 05356297128

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Göz Hastalıkları Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Ebru Nevin Çetin tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- g. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- h. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- i. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- j. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- k. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- l. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: