

DERLEME REVIEW

Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Klasik, Mikropulse ve Nano Saniye Lazer Tedavisi**Classical, Micropulse and NanoSecond Laser Therapy in Dry-Form (Non-Neovascular) Age Related Macular Degeneration**

Tolga BİÇER*, Mehmet ÇİTİRİK**

* Uzman Doktor, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Altındağ, Ankara.

** Doçent Doktor, SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Altındağ, Ankara.

Geliş Tarihi/Received: 20.03.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tolga BİÇER / Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mevki Ek Binası, Göz Hastalıkları Kliniği, 06330, Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 312 596 2000 E-posta/E-mail: drtolgabicer@gmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), 50 yaşın üzerinde bireylerde geri dönüşümsüz görme kaybının en sık nedeni olan, multifaktöriyel ve dejeneratif bir retina hastalığıdır. Kuru tip (non-neovasküler) YBMD, daha sık görülen, yavaş gelişen ve çoğunlukla total görme kaybına ilerlemeyen tipidir. Epidemiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal veriler YBMD'nin oksidatif hasar, lipofuscin birikimi, kronik inflamasyon ve kompleman sisteminde meydana gelen mutasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Druzen, retina pigment epitelinde hiperpigmentasyon/hipopigmentasyon ve coğrafik atrofi kuru tip YBMD de gözlenebilmektedir. Hastalığın evresine göre farklı tedavi çeşitleri bulunmaktadır. Antioksidanlar, vizüel siklus inhibitörleri, anti-inflamatuvar ajanlar, nöroprotektif tedavi, konvansiyonel, mikropulse ve nano-saniye lazer uygulamaları hastalığın patogenezinde bulunan çeşitli mekanizmaları düzenlemeye yöneliktir.

Anahtar Kelimeler: Druzen, laser, lipofuscin, mikropulse nano-saniye lazer.

ABSTRACT

Age related macular degeneration (AMD), which is a multifactorial, degenerative disease of retina, is the most common reason of legal blindness over 50 years of age. Dry-form (non neovascular) AMD is the common type, and frequently non progressive to total vision loss. Epidemiological, histopathological and biochemical data demonstrate that AMD is associated with oxidative damage, lipofuscin accumulation, chronic inflammation, and mutations in the complement system. Drusen, hyperpigmentation/hypopigmentation in retinal pigment epithelium, and geographical atrophy can also be observed in dry-form AMD. Various treatment modalities can be used according to the stages of the disease. Antioxidants, visual cycle inhibitors, anti-inflammatory agents, neuroprotective treatment, conventional, micropulse and nano-second laser applications are intended to regulate the various mechanisms involved in the pathogenesis of the disease.

Key Words: Drusen, laser, lipofuscin, micropulse, nano-second laser.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD); druzen, retina pigment epitelinde (RPE) hiperpigmentasyon/hipopigmentasyon, coğrafik (geografik) atrofiden (GA) meydana gelen kuru tip YBMD ve geç evrede koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile meydana gelen yaş tip YBMD ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Gelişmiş toplumlarda ileri yaşlarda görülen körlüğün en önemli nedenidir.^[1]

Kuru tip YBMD, tipik olarak yavaş ve sinsi bir seyir izlemektedir, genellikle total görme kaybına yol açmaz. Hastalığın patogenezinde oksidatif stres, druzen oluşumu, lipofuscin birikimi, lokal inflamasyon ve reaktif gliosis rol oynar. Kuru tip YBMD daha sık görülen tip olsa da yaş tip YBMD, YBMD'ye bağlı şiddetli görme kaybının %80'ini oluşturmaktadır.^[2] Günümüzde anti-VEGF ilaçların kullanımı ile yaş tip YBMD'nin

ilerlemesinin durdurulması mümkün olmuşa da^[3,4] kuru tip YBMD'de lezyonların KNV ya da GA'ya ilerlemesini durduran onaylanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Kuru tip YBMD'de druzenlerin kaybolması için yeşil argon ya da kırmızı diod lazer fotokoagülasyon tedavisi denenmiş olsa da son zamanlarda eşik altı (subthreshold) lazer uygulaması da yapılmaktadır.

YUMUŞAK DRUZENLERE LAZER FOTOKOAGÜLASYON

Kuru tip YBMD olgularının yaklaşık %12-20'si yaş tip YBMD'ye dönüşebilmektedir.^[5] Histolojik çalışmalarda, KNV'lerin büyük ve/veya birleşik druzen alanlarında meydana geldiği gösterilmiştir.^[6,7] Özellikle 100 µ'dan büyük, birleşik, foveaya yakın yerleşimli olan ve fokal hiperpigmentasyon içeren druzenle-

rin KNV gelişimi açısından riskli olduğu bilinmektedir.^[8]

Lazer enerjisi öncelikle RPE'de bulunan melanin, koroid ve kanda bulunan hemoglobin tarafından absorbe edilir. Günümüzde fotokoagülasyon için en çok kullanılan lazer çeşitleri 532 nm yeşil Nd:YAG ve 577 nm sarı lazerdir.^[9]

Gass^[10] YBMD'de pigment epitel dekolmanına lazer fotokoagülasyon uygulanmasından sonra lazer spotlarına komşu olan druzenlerin kaybolduğunu bildirmiştir. Bunun üzerine 1979 yılından itibaren druzenlere lazer fotokoagülasyonunun etkilerini incelemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve bu amaçla mavi-yeşil argon, yeşil argon, krypton ve sarı dye lazer kullanılmıştır.^[11-15] Doku hasarını en aza indirebilmek amacıyla eşik veya eşik altı 810 nm diod lazer de uygulanmıştır.^[16]

Yumuşak druzenlere lazer fotokoagülasyon; fovea merkezinden 500-750 mikron uzaklık, 10-200 mikron /0,05-0,2 sn zaman aralığında lazer atışlarının uygulanması şeklinde yapılmıştır. Her druzene direkt 1 spot olacak şekilde veya 300 mikrondan büyük druzenlere grid şeklinde uygulanarak yapılır. Lazer sonrası fagositoz ortaya çıkmakta, biriken materyalin Bruch membranından geçişi artmakta ve sonuçta druzen rezorbe olmaktadır. Yumuşak druzenlere lazer uygulamasında randomize, çok merkezli, kontrollü çalışmalar yapılmıştır. CAPT (Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial) ve PTAMD (Prophylactic Treatment of Age related Macular Degeneration) çalışmalarının ilkinde yumuşak druzene argon lazer, ikincisinde eşik altı diyet lazer uygulanmıştır. Bir yıllık izlemde yarar gözlenmemiştir. Ayrıca RPE atrofisi, subretinal fibrozis, KNV, fovea yanıkları, koroid ve retina kanaması, ven tıkanıklığı ve epiretinal membran gelişebileceği bildirilmiştir.^[17,18]

Koroid neovaskülarizasyonunu önleme çalışma grubu, iki farklı hasta grubu üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmalarda, druzenlere lazer uygulamasının etkinliğini araştırmıştır. İki taraflı druzeni olup bir gözü tedaviye alınan hastalar ve bir gözde yaş tip YBMD, diğer gözde druzen olup druzenli gözü tedaviye alınan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda lazer tedavisinin görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve KNV gelişimine etkileri araştırılmıştır. İlk sonuçlara göre lazer uygulanan ve uygulanmayan gözlerde görme keskinliği ve kontrast duyarlılık açısından fark olmadığı ancak KNV görülme sıklığının lazer uygulanan grupta arttığı bildirilmiştir.^[19] Aynı çalışma grubunun 2003 yılında uzun süreli sonuçları yayınlanmıştır. 4 yıllık izlem sonuçlarına göre, lazer uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve GA gelişme riski açısından fark bulunmamıştır. 18. ayda artan KNV riski 30. ayda her iki grupta aynı olduğu bildirilmiştir. Yüksek yoğunlukta lazer uygulanan gözlerde KNV gelişme riskinin daha fazla olduğu ve 24 ay içinde druzenlerin büyük çoğunluğunun kaybolduğu gözlenmiştir.^[20] Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Komplasyonlarını Önleme Çalışma Grubu, 5 yıllık izlemde, düşük yoğunlukta lazer tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gözlerde görme keskinliği değişimi, KNV ve GA gelişme riski yönünden fark olmadığını bildirmiştir.^[21]

Olk ve ark.^[22] tarafından 229 gözde yapılan randomize, kuru tip YBMD'de profilaktik lazer uygulamasının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, druzeni olan gözlerle 810 nm infrared diod lazer ile makülaya grid fotokoagülasyon uygulanmış, 2 yıllık takip sonunda diod lazer uygulanan druzenli gözlerde kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artış ve druzenlerde

azalma tespit edilmiş, KNV gelişme riskinin artmadığı bildirilmiştir. Friberg ve ark.^[18] tarafından yapılan bir çalışmada ise, 810 nm infrared diod lazer ile subthreshold değerlerde lazer uygulanması sonucu KNV gelişme riskinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Ho ve ark.^[23] çalışmasında druzenli gözlerde kırmızı veya yeşil argon lazerin direkt druzen üzerine veya grid lazer şeklinde uygulanabileceği vurgulanmış, lazer yanıklarının klinik olarak zor görülebilen, hafif şiddette olması önerilmiştir.

Ancak, Koroid Neovaskülarizasyonunu Önleme Çalışma Grubunun çalışmasında, bilateral druzeni olan gözlerde, bir göze profilaktik grid lazer uygulanmış, diğer göz kontrol grubu olarak izlenmiştir. 12 ay içerisinde yeşil argon lazer uygulanan gözlerde, kontrol grubuna göre KNV gelişme sıklığında anlamlı artış saptanmıştır.^[24]

Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre, druzenli gözlerde eksüdatif maküla dejenerasyonu gelişmesini önlemek amacıyla lazer tedavisi yapılması önerilmemektedir. Bunun nedeni olarak, yumuşak druzenlere uygulanan lazer fotokoagülasyon tedavisinin yaş tip YBMD'ye ilerlemeyi durdurmaması gösterilmiştir. Ancak görme keskinliği açısından bakıldığında tedavi edilen gözlerde %30-40 oranında görme artışı saptandığı bildirilmiştir.^[12,13] Görme artışı genellikle fovea merkezinde büyük druzen olan gözlerde görülmüştür.

Lazer fotokoagülasyon uygulanmasından sonra druzenin kaybolmasındaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Lazer uygulamasının RPE proliferasyonunu tetiklemesi, druzenin makrofajlar tarafından fagositozunu artırması ve indirekt olarak Bruch membranında incelmeye bağlı dışa akımın artışı gibi mekanizmalar öne sürülmüştür.^[14]

NANO-SANIYE LAZER İLE TERAPİ

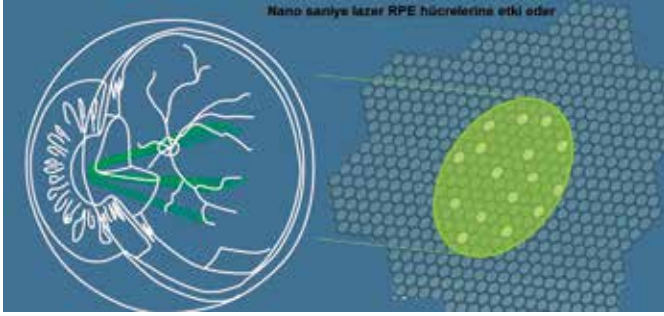
Son zamanlarda, retinada nöron hasarı ve anlamlı retinal gliosis oluşturmada hedeflenmiş RPE hasarı yapmak için düşük enerjili, eşik altı (subthreshold), nano-saniye lazer yöntemi geliştirilmiştir.^[25-27] Bu tip uygulama diyabetik maküla ödeminde kullanılmış ve yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır.^[28]

Nano-saniye lazer tedavisi, hasarlı RPE ve Bruch membranı (BM) nedeniyle meydana gelen çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu tedavi RPE'ye uygulanarak, hücrel rejenerasyon işlemi tetiklenmektedir. Bu rejenerasyon işlemi, fotoreseptör kon ve rod hücrelerine kollateral hasar vermeden retinanın tüm transport mekanizmalarını yenilemektedir. Bu tedavide kullanılan lazer parametreleri aşağıdaki gibidir:

- Dalga boyu: 532 nm (yeşil)
- Pulse süresi: 3 nano-saniye
- Minimum enerji: 0,1 mJ/pulse
- Maksimum enerji: 0,4 mJ/pulse
- Spot çapı: 400 µm

Nano-saniye lazerin doku üzerindeki etkisi; melanozomlarda aşırı ısınma, mikrokabarcıkların oluşumu, iç hücre iskeletinin parçalanması, hücre ve druzen birikintilerinin atılması, çevreleyen hücrelerin boşluğu kapatmak için bölünerek çoğalması ve göç ederek retinanın iyileştirilmesi (rejuvenation) ile meydana gelmektedir.

Bir başka teoriye göre ise, nanosaniye lazer; merkezi sinir sistemindeki hücrelere etki eder, lazer enerjisi hızla emilir ve nöronal sensörleri tetikler. Lazer dozu hücre parçalanma po-



Resim 1. Nano-saniye lazerin etki mekanizması

tansiyelinin altında uygulanır, uyarılmış nöronal sensörler doğal olarak bir iyileşme etkisini aktive eder. (Resim 1).

Avusturalya- Yeni Zelanda Klinik Çalışma Grubu (Australian New Zealand Clinical Trials Registry) tarafından, YBMD'nin erken evrelerinde nano-saniye lazer tedavisinin etkinliğini araştırmak için non-randomize, prospektif pilot klinik çalışma planlanmıştır. 12 aylık izlemde fundus görünümü ve maküla fonksiyonları ile ilgili 12 aylık veriler yayınlanmıştır.^[29] 50 ile 75 yaş arası, bilateral orta (druzen>125 µm) YBMD'si olan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) 20/63 olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, fundus fotoğrafı ve SD-OCT'yi içeren detaylı muayeneden sonra, olguların az gören gözlerine nano-saniye, ultra düşük enerjili lazer (3ns, 2RT lazer; Ellex, Adelaide, SA, Australia) uygulanmıştır. Her hastaya maküla çevresine (maküladan 500 µm mesafede) tek seansta 400 µm spot çapında, ortalama 0.24 mJ enerji ile (0.15-0.45 mJ) 12 adet lazer spotu uygulanmıştır. Kohort çalışması olarak dizayn edilen çalışmaya aynı kriterlere sahip YBMD'si olan, tedavi verilmemiş 58 olgu dahil edilmiş ve iki grup arasında druzenlerdeki çözülme derecesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Tüm olgular 6 aylık aralıklarla 2 yıl izlenmiştir. 6. ayda, hastaların %70'inde görsel fonksiyonlarda artış ve druzenin gerilediği görülmüştür. Bu dönemde yapılan retinal görüntülemelerde fotoreseptör hücrelerinde lazer hasarına rastlanmamıştır.

Aynı çalışmada, agresif bir kapak malignitesi nedeniyle sağ gözü ekzanterasyon ile alınmış 83 yaşında bir kişide nano-saniye lazerin insan retina ve RPE'sindeki etkileri, araştırılmıştır. Ekzanterasyondan 5 gün önce kapsamlı bir göz muayenesi ve retina görüntülemesi yapılmış, makülanın üst segmentine üst arkadın hemen altına 400 µm çap, 0.3 mJ enerji olacak şekilde 6 lazer spotu uygulanmıştır. İlave olarak 6 adet eşik üstü spot (0.6 mJ) makülanın alt segmentine alt arkadın hemen üstüne uygulanmıştır. Ekzanterasyondan hemen sonra göz fikse edilmiş ve 0.3 mJ ve eşik üstü lazer uygulanmış bölgelerden vertikal kesitler alınmıştır. Retinanın tedavi edilmemiş bölgeleri ile kar-

şılaştırıldığında, 0,3 ve 0,6 mJ lazer spotu uygulanan retina alanının etkilenmediği, majör yapısal değişiklik ve nöronal hücre ölümü olmadığı görülmüştür.

Sub-RPE druzen depozitleri YBMD'nin klasik belirtisidir ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılır.^[10,30,31] Bu çalışmaya göre düşük enerjili nano-saniye lazer ile tedavi edilen YBMD'li hastaların 1 yıl sonunda %40, 2 yıl sonunda %35'inde druzen alanında azalma olmuştur. Druzen regresyonu, nano-saniye lazer uygulanan bölgelere komşu alanlarda da gözlenmiştir. Profilaktik lazer tedavisinin druzen yükünü azaltma kapasitesine yönelik çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.^[12,16,32,33] Ayrıca retinanın tedavi edilmeyen alanlarında da druzenin kaybolduğu bildirilmiştir.^[12,34] Termal lazer uygulamasından sonra tedavi edilmeyen diğer gözlerde druzenin rezolüsyonu Complications of Age-related macular degeneration Prevention Trial (CAPT) çalışmasında bildirilmiş, bununla birlikte mekanizma ile ilgili net bir vurgu yapılmamıştır.^[21] Lazer ile tedavi edilen hastaların % 75'inde, druzen regresyonunun olduğu alanlarda fundus otofloresans (FAF) görüntülemesinde RPE'de bir değişiklik olmadığı, %25'inde ise hastalığın ilerlediği görülmüştür. Bu pilot klinik çalışmada vaka sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması ile birlikte geç hastalık evresine progresyon gösteren hastalarda istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Geleneksel termal lazer tedavisi druzen birikimini azaltsa da retina hasarı oluşturması ve muhtemelen KNV gelişim riskini artırması gibi sonuçlar bildirilmiştir.^[18,20,24,32,35,36] Diğer eşik altı tedaviler RPE'yi hedefleyip, retina hasarı oluşturmadığı düşünülse bile kısa ve uzun dönemde fotoreseptör tabakasında hasara neden olabileceği gösterilmiştir.^[37-39] İnsan ve fare retinalarında yapılan nano-saniye lazer tedavisinden sonra benzer sonuçlar görülsede nöronal hasar görülmemiş ve fotoreseptör dış segmentinin intakt olduğu görülmüştür. Nano-saniye lazer tedavisi mononükleer hücre akümülyasyonuna neden olmadığı ve değişik retinal mikroglyal cevap oluşturduğu fakat bu cevabın sınırlı olup kompleman kaskadının aktivasyonuna yönelik bir bulgunun görülmediği belirtilmiştir. Aktive edilmiş retinal mikroglyal hücrelerin çeşitli inflamatuvar medyatörler üretebildiği^[40], YBMD'de dış retinada uzamış inflamasyon ile birlikte mikroglyal hücre varlığının devam ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[41,42] Bu nedenlerle termal lazerlerin aksine nano-saniye lazerin klinik olarak uygun dozlarda kullanılması ile yapılan tedavi belirgin retina hasarı ve oküler inflamasyon oluşturmada druzen birikimini azaltabileceği düşünülmektedir.

Bazal membranı (BM) kalın ApoE null fare modelinde, nano-saniye lazer uygulanmış ve bu tedavinin YBMD ile ilişkili olan bu bulguya etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Vaka gru-

Tablo 1: Lazer Parametrelerinin karşılaştırılması

	Konvansiyonel Fotokoagülasyon	Nano-Saniye Lazer
Lazer pulse süresi	0.1 saniye	3 ns
Ortalama lazer akışı	160 J/cm ²	0.2 J/cm ²
Kontakt lens	1:1	1:1
Retinal spot çapı	100 mikron	400 mikron
Lazer spot profili	Top hat	Dağıtılmış enerji
Lazer dalga boyu	532 nm (yeşil)	532 nm (yeşil)
Primer doku etkileşimi	Termal koagülasyon	Hücre içi mikro kabarcık oluşumu

buna tek seansta 0,065 mJ, 20 spot şeklinde nano-saniye lazer uygulanmıştır. Kontrol grubunda 13 aylık ApoE null fare retinalarında BM kalınlaşması görülmüştür. Nano-saniye tedavisinden 3 ay sonra istatistiksel olarak BM'de anlamlı bir incelmeye saptanmıştır. Bu incelmeye sadece lazer spotlarına komşu olan bölgelerde değil, tüm BM boyunca izlenmiştir. Bu çalışma profilaktik lazer tedavisinin BM kalınlığında azalma sağladığını gösteren ilk çalışmadır.^[43]

Konvansiyonel lazer tedavisinde görülen termal hasar nano-saniye lazer tedavisinde görülmemektedir. Bunun nedeni nano-saniye lazer tedavisinde, 3 ns uygulamanın 0,1 saniyeye göre oldukça hızlı olması ve 500-1000 kez daha düşük enerji kullanmasıdır. Lazer Parametrelerinin karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmiştir.

DRUZENİN REZOLÜSYON MEKANİZMASI

Profilaktik lazer tedavisi sonrası druzenin rezolüsyonu birçok çalışmada bildirilmiş olsa da druzenin rezolüsyonu ile ilgili mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde, druzenin temizlenmesinin hastalık progresyonunu yavaşlatıp yavaşlatmadığı da bilinmemektedir. İn-vitro çalışmalarda RPE-koroidal hücreler ve BM'nin druzenin rezolüsyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.^[35,44-46] Altta yatan mekanizma, lazer tedavisinden sonra, retinada yara iyileşme işlemi göç eden RPE hücrelerinden aktive edilmiş matriks metalloproteinazlarının (MMP) salınması olabilir.^[45] Gass'ın^[10] gözlemlerinden sonra, YBMD tedavisinde, druzen dansitesini azaltmak amacıyla profilaktik olarak konvansiyonel lazer kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.^[11,12] Lazer tarafından indüklenmiş RPE'de meydana gelen değişiklikler ile ilgili olarak Frennesson ve Nilsson^[47] yeniden şekillenmiş RPE'nin druzen materyalini daha iyi fagosite edebileceğini savunmuşlardır.

Ahir ve ark.^[45] çalışmasında, gelişmiş RPE membran etkileşimleri ve artmış MMP ekspresyonu; dışa akıma karşı olan direnci azaltarak druzenin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmakta, bunun yanı sıra RPE'nin sağlığını ve fonksiyonlarını iyileştirerek BM incelmesinin nedeni olarak görülmektedir. Druzenin BM yoluyla direkt atılmasına ek olarak incelenmiş membranın birikmiş druzenin immün sistem aracılığıyla atılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir.^[48]

MİKRO PULSE LAZER TEDAVİSİ

Mikropulse lazer tedavisinin kuru tip TBMD de kullanımı ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada, yüksek riskli kuru tip YBMD bulunan 158 gözün 139'unda mikropulse lazer tedavisi sonrası pattern ERG de düzelme olmuştur. Kontrast sensitivite ve yüksek kontrastta anlamlı düzelme elde edilmez iken, düşük kontrastta önemli derecede iyileşme meydana gelmiştir. Böylece özellikle de mezopik koşullar altında, düşük ışıklı ve düşük kontrastlı ortamlarda okuma güçlükleri sorunu yaşayan kuru tip YBMD hastaları için bu tedavinin pratik bir fayda verdiği ortaya konmuştur.^[49]

SONUÇ

Profilaktik olarak uygulanan nano-saniye lazer tedavisinin,

retinanın normal yapısını koruyarak, YBMD'de görülen druzenin rezolüsyonunu sağladığı düşünülmektedir. Bu durum, termal lazer tedavisinden sonra sıklıkla hasar gören ışığa duyarlı fotoreseptör hücreler için kritik seviyede önem taşımaktadır. RPE-BM yapışıklığını artıran, BM'de incelmeye ve çeşitli membran bileşenlerinde görülen artış, bu lazer tedavisinin insan retinasında membran yapısını ve fonksiyonlarını artırma potansiyeli olduğunu desteklemektedir. BM boyunca azalmış transportun YBMD gelişiminin ayrılmaz bir parçası olduğu gibi yukarıda sayılan faktörler retinanın sağlıklı olabilmesi için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL, Friedman DS, Klein R, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol. 2003;121(11):1621-24.
2. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol. 1984;102(11):1640-42.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006;355(14):1419-31.
4. Gillies MC, Walton R, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, et al. Fight Retinal Blindness! Project Investigators. Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013;54(8):5754-60.
5. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska M, Wells JA, Minassian DC, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. Ophthalmology. 1994;101(9):522-28.
6. Gren WR, Key SN: Senile macular degeneration: a histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc. 1977;75:180-254.
7. Gren WR, McDonnell PH, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology. 1985;92(5):615-27.
8. Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP. Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. Retina. 1998;8(2):109-14.
9. Sramek CK, Leung L-S, Paulus YM, Palanker DV. Therapeutic window of retinal photocoagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2012;43(4):341-47.
10. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol. 1973;90(3):206-17.
11. Cleasby GW, Nakanishi AS, Norris JL. Prophylactic photocoagulation of the fellow eye in exudative senile maculopathy. A preliminary report. Mod Probl Ophthalmol. 1979;20:141-47.
12. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J. Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. Retina. 1994;14(5):391-96.
13. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. Retina. 1997;17(5):378-84.
14. Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. Ophthalmology. 1997;104(4):623-31.
15. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Ophthalmol. 1998;105(1):11-23.
16. Rodanant N, Friberg TR, Cheng L, Aurora A, Bartsch D, Toyoguchi M, et al. Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared (810nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2002;134(4):577-85.
17. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Study Group. The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT): rationale, design and methodology. Clin Trials. 2004;1(1): 91-107.
18. Friberg TR, Musch DC, Lim JJ, Morse L, Freeman W, Sinclair S; PTAMD Study Group. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. Ophthalmology. 2006;113(4): 622.e1.
19. Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled

study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology*. 1997;104(4):623-31.

20. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2003;110(5):971-78.

21. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group: Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1974-86.

22. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC, et al. Therapeutic benefits of infrared (810nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2082-90.

23. Ho AC. Laser treatment in eyes with drusen. Review. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):204-08.

24. Ho AC, Maguire MG, Yoken J, Lee MS, Shin DS, Javornik NB, et al. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Laser induced drusen reduction improves visual function at 1 year. *Ophthalmology*. 1999;106(7): 1367-73.

25. Wood JP, Plunkett M, Previn V, Chidlow G, Casson RJ. Nanosecond pulse lasers for retinal applications. *Lasers Surg. Med*. 2011; 43(6): 499-510.

26. Wood JP, Shibebe O, Plunkett M, Casson RJ, Chidlow G. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(3):2305-18.

27. Chidlow G, Shibebe O, Plunkett M, Casson RJ, Wood JP. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(3):2319-32.

28. Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, Hamilton AM, Marshall J. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 2013;33(3):548-58.

29. Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, Makeyeva G, Plunkett M, Xia W, et al. Nanosecond-laser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2014;42(5):466-79.

30. Sarks SH. Drusen patterns predisposing to geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Aust. J. Ophthalmol*. 1982;10(2):91-97.

31. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, and Mullins RE. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res*. 2001;20(6):705-32.

32. Parodi MB, Virgili G, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009;(3):CD006537.

33. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1974-86.

34. Sigelman J. Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology*. 1991;98(9):1379-83.

35. Zhang JJ, Sun Y, Hussain AA, Marshall J. Laser-mediated activation of human retinal pigment epithelial cells and concomitant release of matrix metalloproteinases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53(6):2928-37.

36. Guymer RH, Hageman GS, Bird AC. Influence of laser photocoagulation on choroidal capillary cytoarchitecture. *Br. J. Ophthalmol*. 2001;85(1):40-46.

37. Mojana F, Brar M, Cheng L, Bartsch DU, Freeman WR. Long-term SD-OCT/SLO imaging of neuroretina and retinal pigment epithelium after subthreshold infrared laser treatment of drusen. *Retina*. 2011;31(2):235-42.

38. Pollack JS, Kim JE, Pulido JS, Burke JM. Tissue effects of subclinical diode laser treatment of the retina. *Arch. Ophthalmol*. 1998;116(12):1633-39.

39. Lanzetta P, Polito A, Veritti D. Subthreshold laser. *Ophthalmology*. 2008;115(1):216.

40. Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *J. Neuro-immune Pharmacol*. 2013;8(1):66-78.

41. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13(6):438-51.

42. Chen J, Connor KM, Smith LE. Overstaying their welcome: defective CX3CR1 microglia eyed in macular degeneration. *J. Clin. Invest*. 2007;117(10):2758-62.

43. Dithmar S, Curcio CA, Le NA, Brown S, Grossniklaus HE. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000;41(8):2035-42.

44. Hussain AA, Starita C, Hodgetts A, Marshall J. Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: implications for age-related macular degeneration (AMD). *Exp. Eye Res*. 2010;90(6):703-10.

45. Ahir A, Guo L, Hussain AA, Marshall J. Expression of metalloproteinases from human retinal pigment epithelial cells and their effects on the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002;43(2):458-65.

46. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1995;36(7):1290-97.

47. Frennesson C, Nilsson SE. Prophylactic laser treatment in early age related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br. J. Ophthalmol*. 1998;82(10):1169-74.

48. Duvall J, Tso MO. Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser coagulation. An experimental study. *Arch. Ophthalmol*. 1985;103(5):694-703.

49. Luttrull JK, Margolis BW. Functionally Guided Retinal Protective Therapy for Dry Age-Related Macular and Inherited Retinal Degenerations: A Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(1): 265-75.



Op. Dr. Tolga BİÇER

Op. Dr. Tolga BİÇER Op. Dr. Tolga BİÇER, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2003 yılında mezun olduktan sonra 2003 yılında S.B. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasına başlamış ve 2008 yılında uzmanlığını almıştır. Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Ankara Gölbaşı Devlet Hastanesi'nde çalıştıktan sonra 2011 yılından günümüze S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Retina Biriminde aktif olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda TOD aktif üyesidir.