



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Başhekim: Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ

**NON-EKSUDATİF VE EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONU HASTALARININ SERUM VE AKÖZ
HUMÖR BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI BİREYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DÜZEYLERİN RETİNANIN
FARKLI TABAKA KALINLIKLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve İNANÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Başhekim: Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ

**NON-EKSUDATİF VE EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONU HASTALARININ SERUM VE AKÖZ
HUMÖR BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI BİREYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DÜZEYLERİN RETİNANIN
FARKLI TABAKA KALINLIKLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve İNANÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Mehmet Ali ŞEKEROĞLU**

**ANKARA
2017**

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ONAY

BAŞHEKİM
İMZA-MÜHÜR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

KISALTMALAR

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAKULA ANATOMİSİ

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

2.2.1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİ

2.2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.3. YBMD PATOFİZYOLOJİSİ

2.2.4. YBMD HİSTOPATOLOJİSİ

2.2.5. YBMD'DE SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

2.2.6. YBMD SINIFLAMASI

2.2.7. YBMD'DE TANI

2.2.8. YBMD TEDAVİSİ VE KORUNMA

2.2.9. BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.2 OKÜLER MUAYENE VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

3.3.NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

3.4. NUMUNELERDEKİ BDNF DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimlerini ve bilgi birikimini benimle her zaman paylaşan, manevi desteğini her fırsatta dile getiren, hasta-hekim ilişkisinde karşılıklı desteğin, saygının ve güvenin önemini hastalara yaklaşımıyla bizlere anlatan, çok değerli hocam ve başhekimimiz Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ'a

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan, bana güvenen ve beraber çalışmaktan zevk aldığım değerli tez hocam Doç. Dr. Mehmet Ali ŞEKEROĞLU'na,

Hekimlik disiplinini her zaman örnek aldığım, hem akademik hem de cerrahi eğitimimde büyük emeği olan, eğitimim ve tez çalışmam için her türlü imkanı sağlayan, değerli hocam Prof. Dr. K. Ufuk ELGİN'e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Doç.Dr. Pınar ÖZDAL'a, Doç.Dr. Emine ŞEN'e, Doç.Dr. Yasemin Özdamar EROL'a, Doç.Dr. Mehmet Yasin TEKE'ye, Doç.Dr. Mehmet ÇITIRIK'a, Doç.Dr. Nilüfer BERKER'e, Doç.Dr. Özlem BUDAKOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübeme sayısız katkı sağlamış olan tüm uzman hekimlerimize,

Sayısız güzel anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimini tamamlayıp hastanemizden ayrılan dostlarıma,

Her koşulda yanımda olan, bugüne gelmemde en büyük emeğin sahibi aileme,

Sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan nişanlım Kemal TEKİN'e,

Tezim için gereken maddi desteği sağlayan Türk Oftalmoloji Derneği'ne,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Saygılarımla,
Dr. Merve İNANÇ

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) serum ve aköz humör beyin kökenli nörotrofik faktör düzeyini (BDNF) ve BDNF düzeylerinin retinal katman kalınlıkları ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İleriye dönük, karşılaştırmalı, girişimsel tipteki çalışmamıza 48 YBMD hastasının 48 gözü (YBMD grubu) ve herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı olmayan 26 olgunun 26 gözü (kontrol grubu) dahil edilmiştir. YBMD grubunda ileri evrede 23 non-eksudatif tip YBMD olgusu ve 25 eksudatif tip YBMD olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların serum ve aköz humör örnekleri toplandı ve BDNF düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda optikal koherens tomografi (OKT) ile retinal tabaka kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Ortalama aköz humör BDNF düzeyleri non-eksudatif YBMD grubunda 18.17 ± 5.95 (14.72-33.57) pg/ml, eksudatif YBMD grubunda 17.88 ± 5.54 (15.01-36.75) pg/ml ve kontrol grubunda 29.76 ± 5.98 (14.43-65.16) pg/ml olarak bulundu. Aköz humör BDNF düzeyleri hem non-eksudatif hem eksudatif YBMD olgularında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p=0.003$, $p<0.001$, sırasıyla). Ancak gruplar arasında serum BDNF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.227$). OKT segmentasyon analizinde non-eksudatif YBMD olgularında retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre tabakası (GHT) ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlıklarının eksudatif YBMD olguları ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde incelmiş olduğu saptandı ($p<0.05$, her biri için). YBMD olgularında serum ve aköz humör BDNF düzeyleriyle retinal katman kalınlıklarının ilişkisinin araştırıldığı korelasyon analizinde sadece non-eksudatif YBMD olgularının aköz humör BDNF düzeyleriyle RSLT, GHT, GHK ve RPE kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyonlar mevcuttu.

Sonuç: Retinanın nörodejeneratif hastalığı olan YBMD’de BDNF’nin aköz humör düzeyleri azalmakta ve aköz humör BDNF düzeyindeki düşüş retinal katman kalınlıkları ile korelasyon göstermektedir. Bu bulgular retinanın dış katmanlarının bir hastalığı olarak düşünülen YBMD’nin ileri evrelerinde retinanın iç katmanlarının da etkilenebileceğini ve YBMD’deki fotoreseptör kaybına transsinaptik dejenerasyonun da eşlik edebileceğini düşündürmektedir.



ABSTRACT

Aim: To determine serum and aqueous humor brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels and to assess the relationship between BDNF levels and retinal layer thicknesses in age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Forty-eight eyes of 48 AMD patients (AMD group) and 26 eyes (control group) of 26 patients without any ocular and systemic disease were included in our prospective, comparative, interventional type study. 23 cases of non-exudative type AMD and 25 cases of exudative type AMD were included in the study. Serum and aqueous humor samples of all patients were collected and BDNF levels were assessed by ELISA method. Retinal layer thicknesses were measured by optical coherence tomography (OCT) in all groups.

Results: The mean aqueous humor BDNF levels were 18.17 ± 5.95 (14.72-33.57) pg/ml in the non-exudative AMD group, 17.88 ± 5.54 (15.01-36.75) pg/ml in the exudative AMD group and 29.76 ± 5.98 (14.43-65.16) pg/ml in the control group. The aqueous humor BDNF levels were found to be significantly lower in both non-exudative and exudative AMD cases than in the control group ($p=0.003$, $p<0.001$, respectively). However, there was no statistically significant difference in serum BDNF levels between the groups ($p=0.227$). OCT segmentation analysis revealed that the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL) and ganglion cell complex (GCC) in non-exudative AMD cases was significantly thinner than the exudative AMD cases and control group ($p < 0.05$, for each one). In the correlation analysis of serum and aqueous humor BDNF levels and retinal layer thickness, there were statistically significant correlations only between the aqueous humor BDNF levels and RNFL, GCL, GCC, RPE thickness of non-exudative AMD cases.

Conclusion: Aqueous humor levels of BDNF decrease in AMD which is the neurodegenerative disease of retina and this decline correlates with retinal layer thicknesses. This suggests that the inner layers of retina may also be affected in advanced stages of AMD, which is considered to be a disease of the outer layers of retina, and loss of photoreceptors may be accompanied by transsynaptic degeneration in AMD.



KISALTMALAR

YBMD: Yaşı bağı makula dejenerasyonu

CA: Coğrafik atrofi

RPE: Retina pigment epiteli

KNV: Koroidal neovaskularizasyon

KNVM: Koroidal neovasküler membran

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

BDNF: Beyin kökenli büyüme faktörü

KHF: Kompleman faktör H

NHANES: National Health and Nutrition Examination

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

UV: Ultraviyole

FFA: Fundus floresein anjiografi

PEDF: Pigment Epithelium-Derived Factor

PED: Pigment epitel dekolmanı

İSYA: İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

OKT: Optik koherens tomografi

RAP: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

DHA: Dokosahekzaenoik asit

EPA: Eikosapentaeonik asit

FDT: Fotodinamik Tedavi

FDA: Food and drug administration

Trk: Tropomiyozinle ilişkili kinaz

RSLT: Retina siniri lifi tabakası

GHT: Gangliyon hücre tabakası

İPT: İç pleksiform tabaka

GHK: Gangliyon hücre kompleksi

İLM: İnternal limitan membran



TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. YBMD ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Tablo 2. YBMD ve kontrol gruplarındaki serum ve aköz humör BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 3. YBMD ve kontrol gruplarındaki retina katmanlarının kalınlıklarının karşılaştırılması

Tablo 4. YBMD hastalarında serum ve aköz humör BDNF düzeyleri ile retina tabakaları kalınlıklarının korelasyonu

Şekil 1: Makula anatomisi

Şekil 2: Normal retina (üst) ve erken evre YBMD’de (alt) koroid-retina pigment epiteli-retina arayüz özelliklerini yansıtan şematik görünüm

Şekil 3: Okült KNV(sağ) ve Klasik KNV (sol)

Şekil 4: RAP’nin evreleri (Evre 1-3)

Şekil 5:Amsler Grid; Normal (Sağ), YBMD’de görülen distorsiyon ve skotom (Sol)

Şekil 6. BDNF-TrkB sinyal yolağı

Şekil 7. Coğrafik atrofisi olan YBMD olgusunun OKT görüntüsü

Şekil 8. KNVM skarı olan YBMD olgusunun OKT görüntüsü

Şekil 9. Coğrafik atrofisi olan YBMD olgusunun OKT’nin otosegmentasyon yazılımı ile ganglion hücre tabaka kalınlığı analizi

Şekil 10. KNVM skarı olan YBMD olgusunun OKT'nin otosegmentasyon yazılımı ile retina sinir lifi tabaka kalınlığı analizi

Şekil 11. BDNF standart eğrisi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir.¹ YBMD non-neovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruptur.² Non-neovasküler form drusen ve coğrafik atrofi (CA), atrofinin noncoğrafik alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epitelinin (RPE) anomalilerini içerirken, neovasküler form koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar gelişimi ile karakterizedir.³ Tanı konulan olguların % 80'ini kuru tip YBMD oluştursa da, yaş tip YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının % 80'inden sorumludur.^{4,5}

Yaşa bağı makula dejenerasyonu patogenezinde oksidatif stres, inflamasyon ve RPE'de nörodejeneratif hücre ölümünün rolü gösterilmiştir.⁶ Hücresel ve moleküler düzeyde, kuru tip YBMD seyrinde, inflamatuvar ve anjiyogenez ile ilgili yollar aktive edildiğinde, lipofusin ve oksitlenmiş mitokondri gibi hücre içi atık maddelerden oluşan toksik birikimler, drusen oluşumuna yol açar. Reaktif oksijen türevleri ve oluşan oksidatif stres tarafından da desteklenen bu inflamatuvar süreç, apoptotik hücresel yolların aktivasyonuna ve sonuç olarak RPE hücre ölümüne yol açar.^{7,8} Öte yandan, yaş tip YBMD'de vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolünün önemli olup, ciddi görme kaybı kanama ve KNV oluşumuna sekonderdir.^{2,9}

Retinanın santral sinir sisteminin bir parçası olarak düşünülmesi nedeniyle RPE ve fotoreseptör kaybına yol açan progresif dejeneratif değişikliklerin YBMD'ye sebep olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁻¹² YBMD'nin altında yatan patogenez ile Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar arasındaki ilişkileri ortaya

koymak için yakın zamanda araştırmalar yapılmıştır ve YBMD’de bulunan drusen ile Alzheimer hastalığında gözlenen senil plakların yapısındaki benzerlikler gösterilmiş, YBMD patofizyolojisinin diğer nörodejeneratif bozukluklarla ortak moleküler yollara sahip olabileceği ileri sürölmüştür.¹³

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nöronların hayatta kalması ve farklılaşmasında önemli bir rol oynayan sinir büyüme faktörlerinden biridir. Bu nöroprotektif faktörün beyin konsantrasyonu ve serum seviyelerinin Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif bozukluklarda değiştiği gösterilmiştir.¹⁴ BDNF reseptörlerinin retina gangliyon hücreleri ve lamina kribrozada oldukça fazla eksprese edildiği gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca birçok çalışmada BDNF’nin retina gangliyon hücrelerinin apoptosisten korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Rejenere olan retina gangliyon hücrelerinde akson ve dendritlerin gelişmesini uyarıp mevcut aksonları korumaktadır.¹⁷

Retinanın sinir sisteminin bir parçası olarak kabul edilmesi nedeniyle YBMD’de gözlenen retinal dejenerasyon sürecinde serum ve aköz humör BDNF düzeylerinin değişebileceği hipotezi temelinde bu çalışmada serum ve aköz humör BDNF düzeylerinde kuru tip YBMD, yaş tip YBMD ve yaş ile cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek ve bu düzeylerin retina tabakalarının kalınlıkları ile ilişkisini ortaya koymak ve BDNF’nin YBMD patafizyolojisindeki muhtemel rolü ve önemini saptamak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MAKULA ANATOMİSİ

Makula; sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösteren, horizontal çapı 5.5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan santral retina alanı olarak tanımlanmıştır.¹⁸ Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea hep birlikte makulayı meydana getirirler (Şekil 1).¹⁹ Histolojik olarak ksantofil pigmenti taşır ve diğer retinal alanlardan farklı olarak bu bölgede ganglion hücrelerinin birden fazla nükleus katmanı bulunmaktadır.

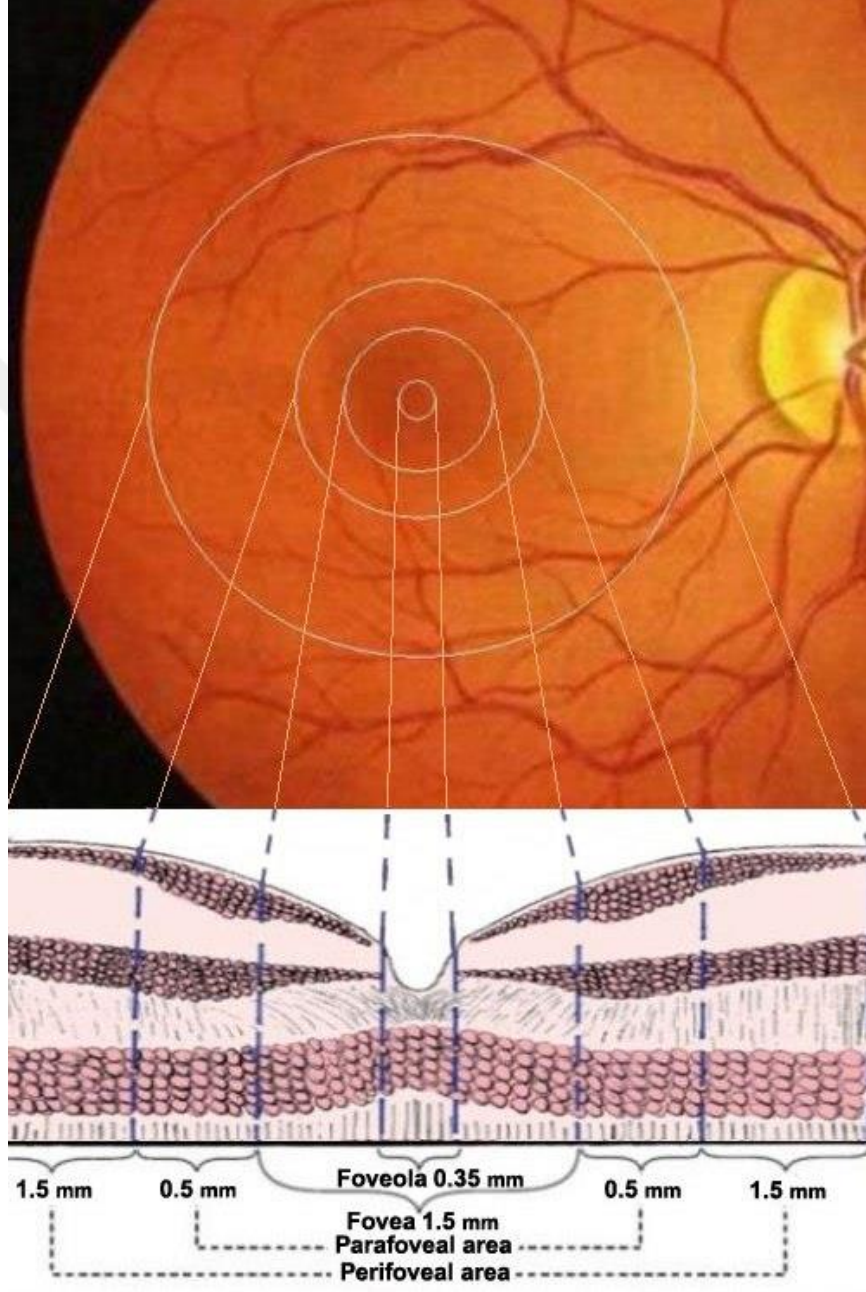
Fovea;makulanın merkezinde, göz küresinin optik ekseninde yer alan 1.5 mm çapındaki (optik disk çapı) bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir girinti oluşur ve bu girinti 'klivus' olarak adlandırılmıştır. Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır. Fovea kenarında biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle gözlenir.

Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında gangliyon hücresi içermeyen yalnızca konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler fovea kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyinde olan bu damarlar 250-600 µm genişliğindeki foveolar avasküler zonu oluştururlar.

Umbo; foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür.

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5mm genişliğindeki alandır. Retina bu bölümde 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile düzenli mimari özelliğini kazanır.²⁰

Perifovea: Parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir.²⁰



Şekil 1. Makulanın topografik anatomisi

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

YBMD ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle seyreden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır.²¹ 1967 yılında Gass drusen, senil makular dejenerasyon ve senil diskiform makular dejenerasyonun aynı hastalığın farklı evreleri olduğunu tanımlamıştır.²² Günümüzde ise yaygın olarak Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu "YBMD" terimi kullanılmaktadır. Non-neovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Kuru tip YBMD olgularının yaklaşık olarak %80'ini oluştururken, bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının % 80'inden yaş tip sorumludur.^{4,5} YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir.¹ Günümüzde beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak ciddi bir sosyoekonomik problem oluşturmaktadır.

2.2.1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU EPİDEMİYOLOJİ

YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş, sosyodemografik ve genetik farklılık göstermesi nedenleriyle topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevelansı değişiklik göstermektedir.²³⁻²⁵ Beaver Dam²³ çalışmasında YBMD prevelansı % 1.7 olarak belirtilirken, bu oran Rotterdam²⁴ çalışmasında % 1.2, Blue Mountain²⁵ çalışmasında % 1.4 olarak bildirilmiştir. Bu üç çalışma grubu ortak yöntem olarak stereoskopik çekilen makula fotoğraflarını temel almışlar ve lezyonu Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)'ine göre evrelendirmişlerdir.²⁶ Prevalansı yaşla birlikte artmakla birlikte 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur.^{27,28}

YBMD'nin insidansını belirlemek için yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Beaver Dam Eye çalışmasında erken YBMD'nin 5 yıllık insidansı ise 43-54 yaşları arasında %3.9, 75 yaş ve üzerinde ise %22.8 tespit edilirken; geç YBMD'nin 5 yıllık insidansı tüm yaş gruplarında %0.9, 75 yaş ve üzerinde ise %5.4 olarak saptanmıştır.²⁹

2.2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.2.1.DEMOGRAFİK RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş: YBMD'de en kuvvetli demografik risk faktörü yaştır.³⁰ Yapılan tüm çalışmalarda YBMD prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği saptanmıştır. Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur.³¹ Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında eksüdatif YBMD prevalansı ise sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş ve üzerinde %7.1 ve %7.4 olarak tespit edilmiştir.^{23,24}

Cinsiyet: Cinsiyetin YBMD gelişiminde etkisi tartışmalıdır. Blue Mountain³² çalışmasına göre tüm yaş grubu ve lezyon karakterlerine göre kadınlarda fazla olduğu, Rotterdam ve Copenhagen çalışmalarına göre ise cinsiyet farkı olmadığı bulunmuştur.^{33,34} Beaver Dam çalışmasında 75 yaşına kadar fark olmadığı, ama, 75 yaş üzeri popülasyonda erken YBMD sıklığının kadınlarda erkeklerden 2 kat, geç YBMD sıklığının ise 7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.²⁹ Bu durum menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Rotterdam çalışmasında erken menapozun geç YBMD riskini arttırdığı, Blue Mountain çalışmasında ise

menarş–menapoz arası sürenin fazla olmasının erken YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir.^{23,35}

Irk: YBMD prevalansı ırklar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Baltimore Eye çalışmasında beyaz ırkta herhangi bir seviyede YBMD riski siyah ırka göre 4 kat daha fazla bulunmuştur.³⁶ Büyük epidemiyolojik çalışmalar ile geç dönem YBMD prevalansı değerlendirildiğinde, beyaz ırkta prevalans siyah ırka göre daha yüksek olarak saptanmıştır.^{23-25,37} Yapılan klinik çalışmalarda beyaz ırkta siyah ırka oranla neovasküler YBMD’inde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.^{36,38,39} Bu durum, melanin pigmentinin olası serbest radikalleri temizleme etkisi veya pigment epitelini, Bruch membranı, koroid ve dış retinayı koroid neovaskülarizasyonunu predispoze eden faktörlere karşı koruyucu etkisi ile açıklanmaktadır.⁴⁰

Sosyoekonomik durum: Yapılan bazı çalışmalarda daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde, daha az sıklıkla YBMD görüldüğü gösterilmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁴¹ Beaver Dam²⁹ çalışmasına göre fark bulunamazken, National Health and Nutrition Examination (NHANES) 1’e göre eğitim seviyesi arttıkça YBMD prevalansı azalmaktadır.⁴² Bunun sebebinin strese karşı verilen fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür.⁴³ Ayrıca bazı çalışmalarda YBMD sıklığı ile maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir.^{30,44}

2.2.2.2.KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Vücut-kitle indeksi: Artmış vücut kitle indeksinin, diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığı ve YBMD progresyonunda risk faktörü olduğuna dair yayınlar mevcuttur.^{45,46} Obezite, enflamasyon ve oksidatif stresi artırarak hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riskini artırmaktadır. Ayrıca yağ dokusu ışığı filtreleyerek ve antioksidan özelliği ile retinayı oksidatif hasardan koruyan karotenoidleri depolayarak serum ve retina karotenoid düzeylerini düşürerek YBMD riskini artırır.^{47,48}

Sistemik Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon, retinal vasküler yapıyı özellikle de makula bölgesindeki arter ve arteriollerini etkileyerek YBMD gelişimini kolaylaştırmaktadır.⁴⁹ Eye Disease Case Control Study sistolik kan basıncı artışının YBMD prevalansı ile ilişkili olduğunu, Hyman ise diastolik kan basıncının 95mmHg'nin üzerinde olmasının eksudatif YBMD sıklığını arttırdığını belirtmiştir.⁵⁰ Framingham çalışmasında ise, sistemik hipertansiyon süresinin YBMD riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁵¹

Diyabet: Fizyopatolojik olarak diyabet, Bruch membran kalınlığını artırıp, vasküler yapıların lümenini daraltmaktadır ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda YBMD riskini arttırmadığı belirtilmiştir.⁵²

Hiperlipidemi: Artan serum lipid düzeyleri, koroid damarlarında aterosklerotik etkiyi artırarak YBMD gelişim riskini arttırmaktadır.^{53,54} Beaver Dam çalışmasında, diyetle yüksek yağ alımının erken YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁵⁵

Kardiyovasküler Faktörler: Birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler sistem hastalıkları ile YBMD arasında ilişki bildirilmiştir. Rotterdam Study Group çalışmasında, iç karotis arterde plakların bulunmasının eksudatif YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁶ Kardiyovasküler sistem hastalıklarının koroidal dolaşımı etkileyerek YBMD patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.⁵¹

2.2.2.3.YAŞAM TARZI VE ALIŞKANLIKLAR

Sigara: Sigara kullanımı YBMD gelişme riskini arttıran, önlenabilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Risk, sigara kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır.⁵⁷ Rotterdam çalışmasında, 10 paket/yıl'dan fazla sigara kullanımı ile eksudatif YBMD arasında sıkı korelasyon bulunduğu, kuru tip YBMD ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.⁵⁸ Sigaranın 20 yıl ve daha uzun süredir bırakılmış olmasının ise YBMD riskini arttırmadığı gösterilmiştir.⁵⁸ Beaver Dam çalışmasında, beş yıllık insidans sonuçlarında sigara kullanımının büyük, yumuşak drusen gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁹ Sigaranın YBMD patogenezinde etki mekanizması için birçok hipotez öne sürülmüştür. Sigara içimine bağlı olarak serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotel hücre aktivasyonu uyarılmakta ve lökosit adezyonu artıp, vazokonstriksiyona bağlı koroid kan akımı azalmakta ve koroidal iskekiye neden olmaktadır.⁴³ Ayrıca sigara, HDL seviyesini düşürüp, trombosit kümeleşmesine, fibrinojen artışına, içerdiği serbest radikallerle oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna, alternatif yoldan kompleman sistemini aktive etmesi ve kompleman faktör H (KFH)'nin plazma seviyelerinin düşmesine sebep olmaktadır.³⁰ Tüm bu faktörlere bağlı RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulmaya sekonder YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir.^{29,60}

Alkol kullanımı: Alkolün retina oksidatif stresi arttırdığı düşünülmüş, ancak bazı

Çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunurken⁶¹, bazılarında ilişki bulunamamıştır.⁶²

Güneş Işığı Maruziyeti: Bu konudaki çalışmaların retrospektif olup birçok kontrol edilemeyen değişkene sahip olması nedeniyle, güneş ışığının bir risk faktörü olduğu ve gözlüklerin koruyucu etkisi tartışılmakta olsa da ileri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile artttığı³⁰, 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{62,63}

İlaçlar: NSAİD, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı YBMD için risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.⁶⁴ Aspirin ve statinlerin antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı KNV gelişim riskini azaltabileceği düşünülmektedir.⁶⁵

Diyet: Retinanın oksidatif strese karşı oluşan savunma sistemleri, endojen (glutasyon, superoksid dismutaz ve katalaz) ve ekzojen antioksidan (karotenoidler, bioflavonoidler, selenyum, çinko ve vitamin A, C, E) sistemlerdir. Ekzojen antioksidanlar diyet yoluyla temin edilmektedir.^{66,67} Gerekli besinlerin diyetle temin edilememesi YBMD için risk oluşturmaktadır. Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksanthin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır.⁶⁸ “Age-Related Eye Disease Study” (AREDS) alışmalarından elde edilen veriler, antioksidanlardan lutein ve zeaksantin ve çinkonun besin desteği olarak kullanılmasının geç YBMD gelişme riskini azalttığını göstermiştir.⁶⁹ Omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi ise doğrulanamamıştır. Meyve, yeşil yapraklı sebze ve

balıktan zengin beslenen ve serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir.^{45,70,71}

2.2.2.4.OKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

İris rengi: Melaninin serbest radikalleri tutucu özellik göstermesi nedeniyle,oküler melanin miktarının yüksek olması retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebilir. Açık renk irise sahip bireylerde koyu renk irise sahip bireylere göre YBMD sıklığının daha fazla olduğu bildirilmişse⁷² de son zamanlarda yapılan çalışmalarda belirgin fark gözlenmemiştir.⁷³

Refraksiyon kusurları: Bazı çalışmalarda hipermetropik gözlerde YBMD riskinin, emetropik gözlere göre artmış olduğu bildirilmiştir.^{43,73} Ancak bütün çalışmalar bunu desteklememektedir.^{63,74}

Lens opasiteleri, katarakt ve katarakt operasyonu: Kataraktın ultraviyole (UV) ışınları süzerek koruyucu etkisi mevcuttur. Bu nedenle katarakt cerrahisi sonrasında bu etkinin ortadan kalkması artmış ışık maruziyetine veya cerrahiye bağlı enflamasyon nedeni ile YBMD ilerleme riskinin arttığı bildirilmiştir.^{43,73} NHANES'te afakinin YBMD'yi 2 kat arttırdığı, yapılan diğer bir çalışmada her iki gözünde erken YBMD olan bireylerde katarakt cerrahisi uygulanan gözde diğer göze oranla YBMD progresyonunun daha hızlı olduğu görülmüştür.^{75,76} Sparrow ve ark.⁷⁷, laboratuvar ortamında yaptıkları çalışmada UV ışınları filtre eden göz içi lenslerinin, RPE'deki A2E floroforlarının mavi ışık tarafından uyarılmasını engellemeleri ve RPE'de "lipofuskin" birikimini azaltmaları nedeniyle YBMD'ye karşı koruyucu olduklarını göstermişlerdir. Ancak bu teori epidemiyolojik çalışmalar ile desteklenmemiştir.

Pterjium: Pterjium veya geçirilmiş pterjium cerrahisi öyküsü olan kişilerde geç YBMD üç kat, erken YBMD ve yumuşak drusen iki kat daha fazla saptanmıştır.⁷⁸ Bu durumun güneş ışınlarının hem pterjium hem de YBMD için risk faktörü olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Retinal damar yapıları: Rotterdam çalışma grubunda⁷⁹ retina arteriol ve venül çapları ile erken ve geç YBMD arasında ilişki olmadığı bildirilirken, Blue Maintains çalışma grubunda⁸⁰ fokal arteriol daralması ve arter-ven basısı gibi retina vasküler anomalilerin hipertansiyondan bağımsız olarak YBMD ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Retinadaki bu vasküler anormalliklerin enflamasyon ve endotel fonksiyon yetmezliği gibi ciddi vasküler patolojilerin göstergesi olabileceği düşünülmektedir.⁸⁰

2.2.2.5.HORMONAL VE REPRODÜKTİF FAKTÖRLER

Hormonal ve reproduktif faktörler: Menarş ve menopoz süresinin uzunluğunun erken YBMD, postmenopozal östrojen kullanımının ise yaş tip YBMD riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu etkinin enflamatuvar faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{65,81} Ancak östrojen tedavi süresi ile yaş tip YBMD ve YBMD progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.^{65,81}

2.2.2.6.GENETİK FAKTÖRLER

Yapılan ailesel aggregasyon ve segregasyon analizleri, tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, genetik yatkınlığın YBMD gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Meyers⁸², 8 çift yumurta ikizinin 2'sine karşılık, 23 tek yumurta ikizinin 23'ünde de YBMD açısından uyuşma olduğunu göstermiştir. Aile hikayesinin YBMD gelişme riskini 4 kattan 27,8 kata kadar arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur.⁸³⁻⁸⁶

“Genom-wide association study” (GWAS) yaptığı kapsamlı veri analizleri sonucunda yaklaşık 40 genin YBMD ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁷ Bu genler içerisinde retinaya spesifik fonksiyonları olan, immün fonksiyonları olan, neovaskülarizasyon veya lipoproteinlerle ilgili fonksiyonları olan genler bulunmaktadır. Retinaya spesifik fonksiyonları olan genler incelendiğinde ABCA4, ApoE ve TIMP-3’ün etkileri olduğu saptanmış ancak erken başlangıçlı retina dejenerasyonlarının aksine YBMD gelişimindeki etkilerinin çok az olduğu gösterilmiştir.⁸⁷

İmmün sistemle ilişkili genler incelendiğinde, başta kompleman sistemi genleri olmak üzere ARMS2/ HTRA1, EFEMP1 ve Hemicentin 1 gibi immün sistemin komponentlerini kodlayan çeşitli genlerin polimorfizmleri YBMD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.⁸⁷ Bu faktörlerin mutasyonları kompleman sisteminin disregülasyonuna ve sonuç olarak enflamasyonun artmasına neden olur. Bu durumda YBMD riski artarken, kompleman aktivatörlerinin mutasyonu enflamasyonun azalmasına neden olarak YBMD için koruyucu bir etki ortaya çıkarmaktadır. Bu durumda en önemli faktör insan retinasında da yeralan ve kompleman sisteminde düzenleyici rol oynayan KFH’dir. YBMD gelişimi ile KFH gen polimorfizmi arasında kuvvetli ilişki vardır.⁸⁸⁻⁹⁰ Ayrıca patolojik neovaskülarizasyonun gelişimini kontrol eden VEGF ve reseptörlerinin tek nukleotid polimorfizmlerinin YBMD patogeneziinde rol oynadığı bildirilmiştir.^{91,92}

2.2.3. YBMD PATOFİZYOLOJİSİ

Toplumdaki görülme sıklığı ve önemine rağmen YBMD patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. RPE’nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneğini kaybetmesi ve koroid dolaşımı üzerinde durulmaktadır.

Hastalık başlangıç aşamalarında RPE-Bruch membran arasında biriken lipid ağırlıklı makromoleküler artıklarla (druse-kolloid cisimler) karakterizedir.⁹³ Bu aşamadan sonra hastalık kuru tip olarak tanımlanan RPE, fotoreseptör ve koriokapillaris kaybı ile giden CA şeklinde ilerleyebilir. Geç dönemde koroidden kaynaklanan yeni damarların (KNV) RPE altına ve subretinal alana ilerlemesiyle daha hızlı görme kaybı ile sonuçlanan yaş tip olarak bilinen şekline dönüşebilmektedir.

Yaşlanma ile Bruch membranında gelişen lipid birikimi özellikle fotoreseptör hücrelerinin membran artıklarından kaynaklanmaktadır. Bruch membranı RPE ve koriokapiller dolaşım arasında dengeli bir geçirgenlik ve homeostazisi sağlarken, bu birikimler nedeniyle Bruch membran kalınlığı artış gösterir, glikozaminoglikan içeriği artar ve hidrolik iletkenlik özelliğini yitirir. Ayrıca RPE hücrelerinde de yaşlanma ile birlikte B galaktosidaz aktivitesi düşmektedir.⁹⁴ RPE hücrelerinin lizozomal kapasitelerinde azalma ile birlikte lizozomal depo materyali ve lipofuksinde artış gelişmektedir. Katepsin D enzim aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir.⁹⁵

RPE fagositoz fonksiyonunda yetersizlik sonucu, Bruch membranına anormal parçalanma ürünleri iletebilmekte, ve sonuç olarak RPE sağlığı ve buna bağlı fotoreseptör fonksiyonları bozulabilmektedir. Koriokapiller dolaşıma RPE tarafından salgılanan VEGF moleküllerinin ulaşamaması da koriokapiller atrofi oluşurken, yeni damarların RPE ve fotoreseptörler yönünde gelişimine yol açabilir.^{96,97}

YBMD'nin farklı tiplerinin patogenezinde hemodinamik model önemli rol oynamaktadır. Buna göre vasküler dirençteki artış, koroid kan dolaşımında azalmaya neden olmakta; koroid ve serebrovasküler dolaşımdaki göreceli direnç artışı da hastalığın klinik seyrini, atrofik veya eksudatif olacağını belirlemektedir. Eğer koroid dolaşımdaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından fazla ise koroidal

dolaşım azalmakta RPE atrofi ile seyreden kuru tip YBMD gözlenmektedir. Ancak eğer ki koroid dolaşımındaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından daha az ise koryokapillariste basınç artmakta ve RPE dekolmanı, KNVM ile seyreden yaş tip YBMD gözlenmektedir.

2.2.4. YBMD HİSTOPATOLOJİSİ

YBMD retinanın dış segmentini, RPE'yi, “Bruch” membranı ve koryokapillarisini tutar.

2.2.4.1. NON-NEOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Neovasküler olmayan YBMD bulguları drusen, RPE'de depigmentasyon, hipertrofi, selüler hiperplazi ve atrofidir.⁹⁸⁻¹⁰⁰

2.2.4.1.1 DRUSEN

Drusen YBMD'nin oftalmoskopik olarak saptanabilen ilk bulgusudur.^{98,101} Drusen klinik olarak küçük, yuvarlak, sarı renkli, RPE seviyesinde, makulada bulunan ekstraselüler madde birikiminden oluşan lezyonlardır. Histolojik olarak bu materyal Bruch membranının iç kısmındaki bazal membranın anormal kalınlaşmasıdır.

Drusen boyutuna göre 3 grupta sınıflandırılır;

- 1) Küçük drusen <63µm
- 2) Orta boy drusen 64-125µm
- 3) Büyük drusen >125µm

Klinikopatolojik olarak:

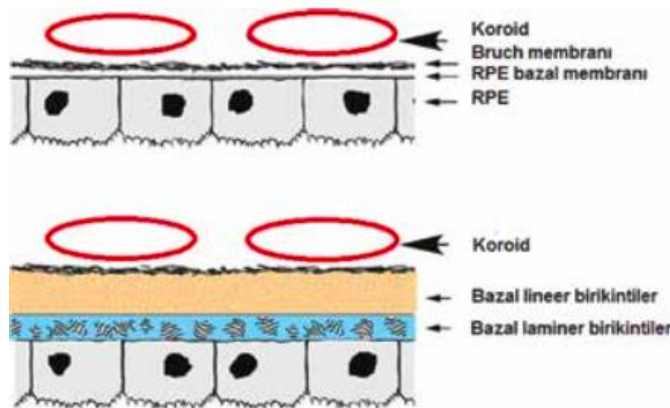
Sert (non-eksudatif) drusen, RPE hücre atıkları ve hiyalin materyalden

oluşan, 63 mikrondan daha küçük, yuvarlak, sınırları belirgin, sarı-beyaz depozitlerdir. Birçok toplulukta görülebilir, yaşa bağlı değildirler ve KNVM gelişim riskini arttırmazlar.^{102,103}

Yumuşak (eksudatif) drusen, histolojik olarak Bruch membranının iç kısmının anormal kalınlaşmasına karşılık gelmektedir.¹⁰² Klinik olarak yumuşak drusen, RPE'nin altında lokalize, sınırları net olarak seçilemeyen, sert drusenden daha büyük ($>63\mu\text{m}$), sarı gri renkte lezyonlardır. Bu tip drusen RPE seröz dekolmanına neden olabilir ve KNVM gelişiminde rol oynayabilir.^{103,104}

Bazal lineer depozitler (difüz drusen); Bruch membranında iç kollajen katmanında veziküler madde birikimi ile karakterizedir. Bazal lineer birikintiler ($0.4\text{-}2\mu\text{m}$) ve yumuşak drusen ile ($30\text{-}300\mu\text{m}$) aynı özelliklere sahip, farklı boyutlarda olan oluşumlar oldukları düşünülmektedir. (Şekil 2)

Bazal laminar depozitler (kutiküler drusen); RPE'nin plazma membranı ve bazal laminası arasında lokalize membranöz madde ve kolajen birikiminden meydana gelmektedir. (Şekil 2)



Şekil 2. Normal retina (üst) ve erken evre YBMD'de (alt) koroid-retina pigment epiteli-retina arayüz özelliklerini yansıtan şematik görünüm.

YBMD'nin başlangıç döneminde saptanan ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimidir. Bazal laminar ve lineer depozitler oftalmoskopik olarak izlenemezler ancak retinanın fonksiyon bozukluğuna ve geç fazda anjiyografik değişikliklere neden olurlar.

Retiküler pseudodrusen, bir drusen alt tipi olarak kabul edilmekte ve YBMD'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Sensöryel retina ve RPE arasında lokalize olan retiküler psödodrusen birikintileri genellikle diğer drusen tipleri ile birlikte bulunmaktadır. Renkli fundus görüntülemeye yumuşak drusene kıyasla daha soluk sarı renkte, noktasal, düzensiz sinüsoidal veya halka şeklinde, 125-250 µm çapında lezyonlar veya birbirine girmiş ağlar şeklinde izlenmektedir. Genelde fovea bölgesinde lokalize olan yumuşak drusenden farklı olarak, daha çok fovea dışında, makulanın üst temporal kısmında görülmektedirler ve genellikle RPE değişikliklerinin eşlik etmediği subretinal drusenoid birikimlerdir. Fundus floresein anjiyografi (FFA)'da bulgu vermezler. KNV oluşması için yüksek risklidir.¹⁰⁵

Gerileyen drusen, drusen üzerindeki RPE hasara uğrarsa drusenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, daha beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden lezyonlardır. Zamanla RPE incelmesi veya atrofisi gelişebilir.

2.2.4.1.2 RETİNA PİGMENT EPİTELİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Non-coğrafik atrofi: Başlangıçta fovea dışında beliren, zamanla foveayı da etkileyebilen küçük noktacıklar şeklinde, keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir. Bu küçük lezyonlar zamanla birleşir, 175µm'yi aşarsa **coğrafik atrofi** (CA) adını alır.^{102,106} Bu alanda fotoreseptörler zayıf veya yoktur, RPE hücrelerinin de %90'ının kaybolduğu ve damarsal yapının azaldığı saptanmıştır.¹⁰⁰ Bu değişikliklerin azalmış besin ve artmış metabolik atıklar sonucu

meydana geldiği düşünülmektedir.

2.2.4.2. NEOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun gelişim sürecinde en büyük risk faktörünün yaşlanma olduğu bilinmektedir ancak neovasküler YBMD'nin patogenezi henüz tam açıklanamamıştır. Retina yüksek oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteye sahiptir. Retinal damarlar dış pleksiform tabakaya kadar beslenmeyi sağlarken daha derin tabakaların beslenmesinden koroid damarları sorumludur.

Depozitlerin varlığı büyüme faktörlerini tetikleyerek yeni damar oluşumunu tetikleyici anjiogenetik (VEGF) ve yeni damar oluşumunu inhibe edici anti-anjiogenetik (Pigment Epithelium-Derived Factor, PEDF) faktörler arasındaki dengenin bozulmasına yol açarak koroidal neovaskülarizasyonu tetikleyebilir.¹⁰⁷ Koroidal neovaskülarizasyon, pigment epitel dekolmanı (PED), masif subretinal hemoraji, RPE yırtıkları veya diskiform skar ile karakterizedir. Histopatolojik çalışmalarda YBMD'de KNVM yakınında koroidal iskemi alanları görülmüştür. İskemik duruma cevap olarak kalan RPE hücreleri KNVM büyümesine yol açan birçok madde üretmektedir.¹⁰⁸ KNVM baskın olarak koryokapillaristen kaynaklanır.¹⁰⁹ Bruch membranının iç kısmındaki hücresel aralıklardan RPE altı ve retina altı alanlara yürür.^{99,110} Gelişen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde kesitlerde KNV dokusunda vasküler endotel ve hiperplastik RPE hücreleri, neovaskülarizasyonların etrafında makrofaj hücreleri, düzensiz vasküler yapılar, doku sınırlarında avasküler yerler, bazal laminer ve lineer depozitler görülmüştür.^{111,112}

KNVM'nin sızdırması ya da kanaması sonucu seröz PED, hemorajik PED ya da retina dekolmanı gelişebilir.^{98,110} Neovasküler dokudan kanama eksudatif formun

son evresi olan diskiform skar oluşumuna yol açar.¹⁰³ Diskiform skarların histopatolojik yapısı incelendiğinde etrafı makrofajlarla çevrili neovasküler kanallar, fibroslüler doku, RPE atrofisi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu görülmüştür.^{113,114} Sıklıkla RPE altı ya da retina altı seröz dekolmanlar ve hemorajilerin eşlik ettiği de görülmüştür.⁹⁸ Skarlı gözlerde RPE yırtıkları gelişebilir ve kan damarları bu bölgeler içinden yayılabilir.⁹⁸

2.2.5. YBMD'DE SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu asemptomatik olabileceği gibi en sık görülen şikâyetler, görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotomdur. Diğer bulgular ise, özellikle loş ışıktaki düşük okuma kapasitesi, karanlık uyumunda azalma, renkli görmede azalma, ışık hassasiyeti ve azalmış kontrast hassasiyetidir. Neovasküler YBMD dışında başlangıç subakuttur. Özellikle hastalığın tek gözde başladığı durumlarda, hasta gözündeki sorunu ancak diğer göz etkilendiğinde fark edebilmektedir. Amsler testi santral alanda metamorfopsi takibinde kullanılır. KNV'nin YBMD'ye bağlı olduğunu söyleyebilmek için patolojik miyopi, oküler histoplasmozis gibi diğer KNV nedenlerinin dışlanması gerekir.

Majör klinik bulguları, 50 yaş ve üzerinde, çift taraflı olarak drusen varlığı, CA, seröz RPE dekolmanı, koroidal neovaskülarizasyondur. Ek bulguları ise; RPE kümelenmesi veya kaybı, subretinal sıvı veya kanama, lipid eksudasyonu, subretinal fibrozis (diskiform skar) gelişimidir.

2.2.6. YBMD SINIFLAMASI

YBMD sınıflaması için çeşitli şemalar geliştirilmiştir.¹¹⁴ Yapılan bir sınıflamada YBMD non-neovasküler (kuru, non-eksudatif veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruptur.² Tanı konulan olguların

%80'ini non-eksudatif tip YBMD oluştursa da, eksudatif tip YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %80'inden sorumludur.^{4,5}

Beaver Dam çalışmasına göre ise YBMD erken ve geç olarak ikiye ayrılır.²³

1) Erken YBMD: Fovea merkezli 6000µm'lik alan içinde, yumuşak drusen ve RPE değişikliği, sınırları belirsiz yumuşak drusen veya retiküler drusen bulunmasıdır.

2) Geç YBMD: Coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde olabilir.

AREDS'e göre yapılan sınıflandırmada ise 4 grup altında incelenmektedir;⁶⁷

1) YBMD olmaması (AREDS kategori 1)

Hiç druse gözlenmemesi veya birkaç adet küçük druse (<63 µm)

2) Erken YBMD (AREDS kategori 2)

Çok sayıda küçük drusen ve birkaç adet orta boy (63–124) µm druse veya hafif derecede RPE anomalileri karakterizedir.

3) Orta YBMD (AREDS kategori 3)

Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı ile karakterizedir;

- Çok sayıda orta boy drusen
- En az bir adet büyük druse (125 µm)
- Coğrafik atrofi (keskin sınırlı, genellikle yuvarlak veya oval fovea merkezini içermeyen RPE atrofi alanı)

4) İleri YBMD (AREDS kategori 4)

Bir gözünde (başka nedenlerin yokluğunda) aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığıyla karakterizedir;

- Fovea merkezini içeren CA
- Aşağıdakileri içeren neovasküler makülopati:

✓ Koroidal neovaskülerizasyon (KNV)

- ✓ Nörosensoriyal retina veya RPE'nin seröz ve/veya hemorajik dekolmanı
- ✓ Retinal sert eksudalar
- ✓ Subretinal ve sub-RPE fibrovasküler proliferasyon
- ✓ Diskiform skar

2.2.6.1. NON-EKSUDATİF YBMD

Non-eksudatif tip YBMD'nin ilk morfolojik bulgusu RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimi evresidir.¹¹⁵ Bu evrede klinikopatolojik olarak maküler refle kaybolur, pigment dispersiyonu ve pigment kümelenmeleri oluşur.⁴² RPE tabakası dejenere olmaya devam ederken diğer iki önemli bulgu drusen ve retinal atrofi ortaya çıkar. RPE'nin CA'si, non-neovasküler YBMD'nin ileri formudur.

Kuru tip YBMD 4 evreye ayrılmaktadır.¹¹⁶

Evre 1: Bir gözde drusen yoksa veya sadece bir kaç küçük drusen (<63 mikron) mevcut ise bu gözde YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir.

Evre 2: Eğer birkaç (<20) orta büyüklükte (63-124 mikron) drusen varsa veya pigmenter değişiklikler mevcut ise erken evre YBMD olarak değerlendirilir.

Evre 3: En azından bir büyük drusenin (≥ 124 mikron) veya çok sayıda orta büyüklükte drusenin bulunduğu (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20, sınırları keskin ve sertse yaklaşık 65 adet) veya coğrafik atrofının fovea merkezinin dışında bulunduğu evre olarak tanımlanır.

Evre 4: İleri evre kuru tip YBMD ise coğrafik atrofının fovea merkezine ulaştığı evre olarak kabul edilir.

2.2.6.2. NEOVASKÜLER YBMD

Neovasküler YBMD, anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının bruch membranını geçerek nörosensöriyel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNVM olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Koryokapillaristen kaynaklanan, KNVM'ye ait besleyici damar Bruch membranını geçtiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji ve lipid KNVM oluşumuna işaret eder.

2.2.6.2.1. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI

Eksudatif tip YBMD, non-eksudatif tip YBMD'den Bruch membranı ve RPE kompleksinin bütünlüğü bozulduğunda ortaya çıkan pigment epitel dekolmanı (PED) ile ayrılır. PED, klinik görünümü ve anjiyografik özelliğine göre sınıflandırılır.

Drusenoid PED; çok sayıda, büyük drusenin bir araya gelmesiyle meydana gelen, genellikle düzgün sınırlı olmayan sık PED'lerdir.¹¹⁷ FFA'da erken fazda zayıf floresans gösterirler.¹¹⁷ Diskiform skara en az ilerleyen gruptur.¹¹⁷

Seröz PED; oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak ya da oval şeklinde düzgün konveks yüzeyli keskin sınırlı, kubbe şeklinde RPE elevasyonlarıdır. FFA'da uniform bir hiperfloresans gösterirler.¹¹⁸ Geç fazda boyanır fakat sızdırmaz.¹¹⁸

Hemorajik ve vasküler PED; birbirleri ile yakın ilişki içindedir, tüm hemorajik PED'lerin zemininde KNVM olduğu ve KNVM'nin pigment epiteli veya nörosensöriyel retina altındaki boşluğa kanamasıyla oluştuğu kabul edilmektedir.

Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir. Hemorajik ve vasküler PED, FFA'daki özelliklerinin farklı olması ile ayırtedilebilirler. Hemorajik PED'deki hemoraji, KNVM'nin saptanmasına engel olurken, vasküler PED'de KNVM görülebilir.

PED, dört farklı şekilde sonuçlanabilir. Bunlar;

- Persistan PED,
- PED'in spontan düzleşmesi,
- Spontan RPE yırtığı,
- KNVM'dir.

PED'in en sık komplikasyonu KNVM oluşumudur. Drusenoid PED hariç sıklıkla tüm gruplarda oluşabilir.¹¹⁷ Yapılan çalışmalarda hasta yaşının ve PED büyüklüğünün KNVM oluşumu için belirleyici olduğu saptanmıştır.¹¹⁹

RPE yırtıklarının, kronik PED'lerin zayıf atrofik kenarlara sahip olması veya RPE altı fibrovasküler skar dokusunun kontraksiyonu nedenleri ile oluştuğu düşünülmektedir.^{115,120} Kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. PED'lerin görsel açıdan ağır komplikasyonlarındandır.

2.2.6.2.2. KOROİDAL NEOVASKÜLER MEMBRAN

Koroidal neovasküler membran (KNVM), Bruch membranında bir defekt oluşması ve koryokapillaristen yeni kapillerlerin pigment epiteline doğru büyümesiyle gelişir.¹²¹ Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, drusen, iç tabakanın kalınlaşması veya kuru tip YBMD'deki bulguların bulunması, Bruch membranının yırtılma ihtimalini artırır ve böylece koryokapillaristen kaynaklanan koroidal neovaskülarizasyon Bruch membranını geçerek membranın kalınlaşmış iç yüzeyine

ya da subretinal alana doğru gelişmeye devam eder. Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koriokapiller, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar. İlerleyen süreçte fibrogial ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak diskiform skar oluşumuna neden olur.¹²²

FFA, KNVM için altın standart tanı yöntemidir. İndosiyanin anjiyografi (İSYA) ve optik koherens tomografi (OKT) teknikleri neovaskülarizasyon formlarının ayırt edilmesinde ve tedavinin planlanmasında önemli rol oynar.¹²³

YBMD'de neovaskülarizasyon, anjiyografik özelliklerine göre 3 gruba ayrılır:

1)Tip 1 Koroid Neovaskülarizasyonu: RPE altında gelişir;

A) Tip 1a: Gizli koroid neovaskülarizasyonudur; iki formu vardır:

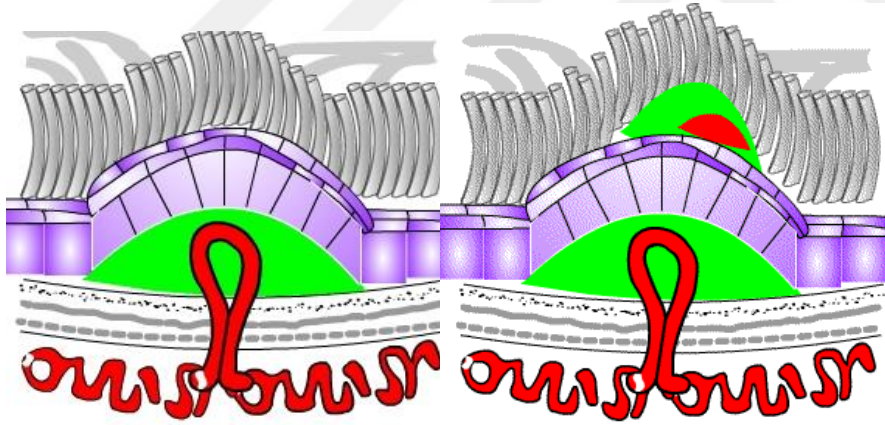
1. Fibrovasküler PED; Sınırları kesin belirli olmayan, genellikle anjiyografinin ilk safhalarında gözlenen, RPE'nin granüler, benekli, düzensiz floresansı ile karakterize lezyondur.¹²²

2. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı: Klasik KNV ya da fibrovasküler PED'e uymayan ve anjiyografinin erken döneminde kaynağı belirlenemeyen RPE düzeyinde geç dönemde sızıntı şeklinde görülmektedir.¹²²

B) Tip 1b: Polipoidal koroidal vaskülopati; bir koroidal vasküler ağ ile bunun ucundaki polipoidal genişlemeler şeklindedir. Biyomikroskopik muayenede pigment epiteli altında turuncu kırmızı lezyonlar şeklinde görülür. Pigment epiteli ve nörosensoryel retinanın seröz ve hemorajik dekolmanına yol açar. FFA'da genellikle gizli KNVM belirlenir. %9-15'inde klasik KNVM saptanmıştır. İSYA'da mikroanevrizmalara benzer küçük hiperfloresan noktalar, üzüm salkımı şeklinde

büyük anevrizmal genişlemeler veya ilmik, halka gibi damar deformasyonları görülebilir. OKT’de polipoidal lezyonlara bağlı pigment epiteli çıkıntısı ve dallanan vasküler ağa bağlı daha az kabarık lezyonlar saptanabilir.¹¹⁶

2)Tip 2 Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu: FFA’nın erken fazından itibaren sınırları belirgin bir damar ağı şeklinde görülür, anjiografi ilerledikçe hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı gözlenir. İSYA’da FFA’dan daha az parlak, sınırları belirgin hiperfloresan bir damar ağı şeklinde görülür. OKT’de pigment epiteli düzeyinde parlak yansıtıcılıktaki fusiform yapı olarak saptanır. Uzun süreli RPE dekolmanlarının doğal seyri sırasında veya bazen tedavi sonrası RPE yırtıkları gelişebilir. FFA’da yırtılan ve kendi üzerine katlanan RPE hipofloresansa yol açar, pigment epitelinin bulunmadığı alan ise hiperfloresan olarak izlenir.¹¹⁶



Şekil 3. Okült KNV(sol) ve Klasik KNV (sağ)

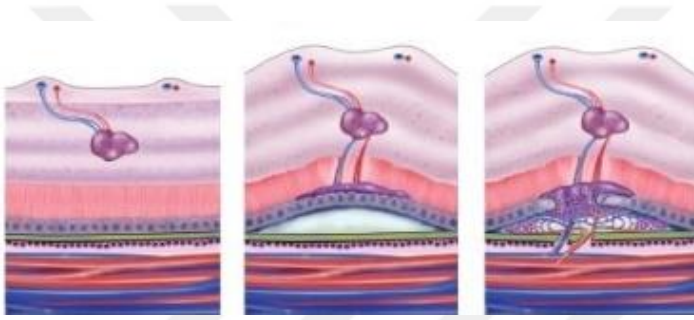
3) Tip 3 Koroid Neovaskülarizasyonu: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP) tip 3 koroid neovaskülarizasyonu olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak 1992 yılında Hartnett tarafından anormal vasküler kompleks şeklinde tarif edilmiş, 2001 de Yanuzzi bu lezyonları RAP olarak tanımlamıştır. Bilateral ve simetrik bir tutulum söz konusudur. Neovaskülarizasyonun yalnızca derin retinal kapiller plexustan değil

koroidden de kaynaklanabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.¹¹⁶ 3 evresi mevcuttur (Şekil 4):

Evre 1: İntraretinal neovaskülarizasyon, intraretinal hemoraji ve ödem ile birlikte retino-retinal anastomozlar gözlenebilir.

Evre 2: Neovaskülarizasyon sensoryal retina altına ilerlemiştir, intraretinal hemoraji, preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensöryal retina dekolmanı görülebilir.

Evre 3: Vaskülarize PED gelişmiştir. Retino-koroidal anastomoz ve dilate retina venülü görülebilir.¹¹⁶



Şekil 4. RAP'nin evreleri (Evre 1-3)

2.2.6.2.3. DİSKİFORM SKAR

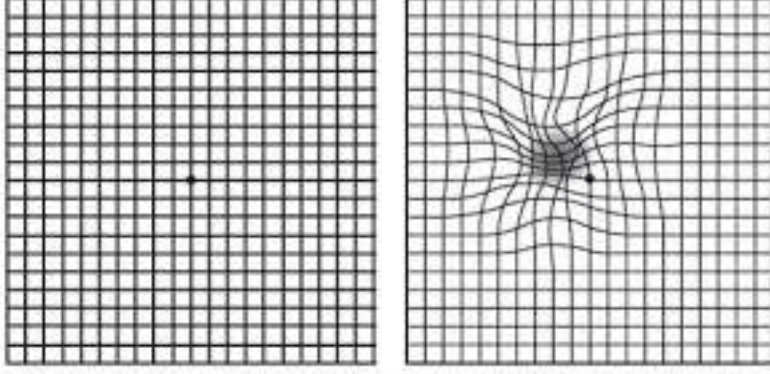
Eksudatif YBMD'de, son evre makulopati diskiform skar oluşumudur. Skar dokusunun büyük çoğunluğu Bruch membranının kalınlaşmış iç tabakası ile kalan Bruch membranı arasında oluşur.¹⁰³ Diskiform skarın üzerinde retina atrofiktir.

2.2.7. YBMD'DE TANI

2.2.7.1. Amsler Grid

Amsler grid kartları ile metamorfopsi veya skotom varlığını tanımlamak için kullanılan bir araçtır. (Şekil 5) Yaş tip YBMD'de sıklıkla görme keskinliğinde ani düşüş saptansa da, kuru tip YBMD'de görme keskinliğinde değişiklik olabilir veya

olmayabilir. Ancak her iki tipte de amsler gridde değişiklikler saptanabilmektedir. İlerlemeyi saptamak için her kontrol vizitinde grid tekrar gözden geçirilmeli ve kayıt edilmelidir.



Şekil 5. Amsler Grid; Normal Amsler Grid (Sol), YBMD’de görülen distorsiyon ve skotom (Sağ)

2.2.7.2. Fundus Muayenesi

Non-neovasküler tip YBMD için makulada küçük, sert drusenler karakteristiktir. Retinada koroidal damarların kolaylıkla görüldüğü, sarı renkli demarkasyon alanı şeklinde RPE atrofisi görülebilir. İleri YBMD’de drusen solmuş veya coğrafik atrofi alanında rezorbe olmuş, RPE atrofisini gösteren keskin sınırlı bir depigmentasyon alanı kalmış olabilir.¹²⁴

Neovasküler YBMD’de de drusenler görülebilir fakat karakteristik bulgu KNVM’dir. Subretinal veya intraretinal sıvı ve hemoraji görülebilir.¹²⁴ Klinik olarak KNVM iyi sınırlı gri retina alanı şeklinde izlenir.¹²⁴

2.2.7.3. Fundus Floresein Anjiyografi

Fundus floresein anjiyografi (FFA), sodyum flöreseinin floresans yayma özelliğini temel alan bir yöntemdir. İntravenöz floresan boya enjeksiyonu ve boyanın

floresan özelliklerini yakalamak için özel filtrelerin kullanıldığı bir fundus kamerayı kapsamaktadır. Retina ve koroid boya ile işaretlenmiş kanla beslenirken birkaç dakika boyunca ardışık fotoğraflar çekilir. Floresein ön kol veninden enjekte edildikten sonra periferik kanda %80'i proteine, çoğu da albümine bağlanır. Bağlı olan molekülün floresans özelliği yoktur. Serbest olan %20'lik kısım, ışıkla aktive olup floresans yayar.

Retinanın iç katları retinal dolaşımdan, dış katları ise koroidal dolaşımdan beslenir. Retina damarları iç kan-retina bariyerini, RPE ise dış kan-retina bariyerini oluşturur. Retina damarları ve pigment epiteli, bağlı ya da bağlı olmayan floresein molekülüne geçirgen değildir. Koryokapillaris ise serbest floresein molekülüne geçirgendir. Serbest floresein koryokapillarisden sızar, ancak pigment epitelinde bir defekt olmadıkça koroiddeki floresein retina altına geçemez.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda FFA, koroid veya retina damarlarında yavaş dolum (artmış geçiş süresi), RPE kaybı nedeniyle pencere defekti (hiperfloresans), kan damarından kaçak ya da blokajı (hipofloresan) gösterebilir.¹²⁵

Metamorfopsi, açıklanamayan görmede bulanıklık yakınması ve/veya klinik muayenede retinada elevasyon, subretinal kanama veya sert eksudaların görüldüğü durumlarda YBMD hastalarında FFA endikedir. FFA tanıda ve tedaviyi düzenlenmede sıklıkla kullanılmaktadır.¹²⁶

Non-eksudatif tip bir YBMD hastasında atrofi FFA'da pencere defekti şeklinde görülecektir. RPE atrofisinden kaynaklanan pencere defekti burada RPE blokajı olmadığı için koroidal perfüzyonudan gelen floresansın geçişine izin verir. Bu nedenle bu alan hiperfloresan görülür. Drusenler de punktat hiperfloresan alanlar olarak izlenecektir.¹²⁴

Eksudatif tip YBMD’de KNVM’den sızma sonucu hiperfloresans ve/veya subretinal hemorajinin yapmış olduğu blokaj görölebılır. Subretinal hemoraji koroidin floresansını bloke eder, bu da hipofloresans olarak ortaya gözlenir.¹²⁴

2.2.7.4. Optik Koherans Tomografi

Optik Koherens Tomografi (OKT); makulanın sanal optik biyopsisini sağlamasından dolayı retinal hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde en kullanışlı görüntüleme testi olmuştur.¹²⁷ OKT, yakın-infrared ışığın düşük kohorens inferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler sağlamaktadır.¹²⁷ Bu noninvaziv görüntüleme tekniği, retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve RSLT’nin yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturmaktadır.

OKT drusen, CA ve ellipsoid bölge bozulması ve olası KNV’yi gösterip tanımlamada oldukça başarılı olan subretinal veya retina katları arasında kan veya sıvı varlığını gösteren görüntüleme tekniğidir.

Drusen RPE-koryopakillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür. CA’da ise RPE-koryopakillaris kompleksi ve retina içi dokular incelmıştır ve OKT’de RPE’nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE’nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir.

Eksudatif tip YBMD’de sıvı siyah boşuklar ve yükseltiller şeklinde görülür. OKT’de PED’ler görüntülerine göre 3 farklı grupta incelenebilir: Bunlar RPE’de geniş tabanlı, PED altındaki boşluk hiporeflektan ve siyah olarak görölen seröz PED; sınırları net olmayan, küçük, sığ ve fibrovasküler proliferasyon nedeniyle orta yansıtıcılıkta görölen fibrovasküler PED; sınırları belirgin olmayan, hemoraji

nedeniyle RPE'ye yakın bölgesi orta yansıtıcılıkta, bunun altındaki bölgenin ise düşük yansıtıcılıkta izlendiği hemorajik PED'dir. KNV'de, OKT kesitlerinde RPE ve koryokapillaris temsil eden yüksek yansıtıcılıktaki bantta lokalize kalınlaşma ve retina içine doğru ilerlemiş genişleme izlenir. Diskiform skarda ise KNVM'nin fibrotik komponenti fazla olduğu için OKT'de RPE koryokapillaris kompleksini gösteren hiperreflektan band kalınlaşır, sınırları bozulur ve yansıtıcılığı artar. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır. Yaş tip YBMD'yi tedavi etmek için kullanılan anti-VEGF enjeksiyonlarının etkinliğini ve takip sürecini değerlendirmede OKT vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir.¹²⁴

2.2.7.5. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi

FFA, yüksek derecedeki floresans ve RPE'den minimal penetrasyon özelliği ile retinal dolaşım hakkında ayrıntılı bilgiler vermektedir. Ancak koroid dolaşımının görüntülenmesi, RPE'yi de içeren fundus pigmentasyonu, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudasyon gibi patolojik durumlar ve oküler ortam opasitelerine bağlı floresansın kötü geçişi ile engellenmektedir. İndosiyanin yeşili koroidin görüntülenmesinde floreseine karşı çok sayıda avantaja sahiptir. İndosiyaninin fiziksel özellikleri, melanin pigment, ksantofil pigment, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudaların varlığına rağmen görüntü sağlayabilmektedir. İndosiyanin yeşili, proteine fluoreseine göre daha yüksek oranda bağlanır, bu nedenle lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez.

İSYA için en önemli klinik uygulama eksudatif tip YBMD'de izlenen KNV'dir. İSYA'da KNVM için tanımlayıcı bulgular; hot spot (sıcak nokta) ve plaktır. Hot spot, çapı bir disk çapından daha küçük ve sızıntı yapan aktif lezyona işaret eder; plak ise bir disk çapından büyüktür. Sıcak noktalar, bir disk alanından küçüktür ve sızdıran aktif proliferen damarları temsil etmektedirler. İSYA sıklıkla FFA'da

görülemeyen gizli bir KNV'yi ortaya çıkarabilir ve gizli KNV alt tiplerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar.^{128,129}

Tip 1 KNV'de İSYA genellikle PED'in kenarı boyunca yerleşmiş neovasküler ağı gösterir. Ayrıca yüksek hızlı konfokal İSYA ile KNV olan gözlerde besleyici damarı da görüntülemek ve sonrasında bu damara lazer uygulamak da mümkündür. Geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı gösteren olgular ise gizli KNV'lerin %36-78'inde görülür ve İSYA, RAP'den gizli KNV'nin ayırt edilmesini sağlar.

Tip 2 KNV'de İSYA retina ve koroid dolaşımının ayırt edilmesini sağlayarak, neovasküler ağın ince detaylarının görüntülenmesine olanak verir. KNV'yi besleyen besleyici damarlar saptanabilir. Erken fazda İSYA infrared görüntülemeye beyaz halkaya uyan koyu bir aralık gösterir, 15 dakikadan sonra daha belirgin olan hiposiyanesan kenarla çevrili ayrı bir neovasküler ağ gözlenir.¹²⁸

Tip 3 KNV'de ise RAP'in erken tanısının öneminin anlaşılması ile tanıda rol oynayan İSYA'nın da önemi artmıştır. FFA genellikle gizli KNV'yi fibrovasküler PED veya geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı olarak tanımlar ve retina içindeki anjiyomatöz uzantıyı gösterecek ve belirleyecek özelliğe sahip değildir. İSYA ise lezyonun vasküler yapısını net bir şekilde belirleyebilir.¹²⁸

2.2.8. YBMD TEDAVİSİ VE KORUNMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tedavi hastalığın tiplerine göre farklılık göstermektedir. Non-eksudatif tip YBMD tedavisinde risk faktörlerinin modifikasyonu ve beslenme takviyesi ile gözlem esastır.¹²² Yaş tip YBMD'de ise daha yakın takip, aralıklı muayeneler ve intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonları veya lazer tedavileri şeklinde özetlenebilir.¹²² Her iki gözünde ileri hastalığı olan

hastalar ise görme rehabilitasyonu açısından değerlendirilmelidir.¹²²

2.2.8.1.Non-Neovasküler (Kuru Tip) YBMD Tedavisi

Kuru tip YBMD'nin hala etkin bir tedavisi olmadığı gibi bu hastalık için mutlak etkin bir profilaksi de yoktur. Kuru tip YBMD'nin önlenmesi ve ilerlemenin yavaşlatılabilmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu durumda özellikle beslenme ve nutrisyonel tedavi ön plana çıkmaktadır.

Eğitim ve Takip

YBMD hastalarını ve ailelerini bu hastalık, risk faktörleri ve önleyici tedbirler hakkında eğitmek gerekir. Bu hastalarda, kendi kendini değerlendirmeyi, eğer görsel distorsiyon, metamorfopsi, merkezi görme kaybı veya herhangi bir yeni semptom oluşması durumunda doktoruna başvurması gerektiğini öğretmek gerekir. Bu belirtiler, hastalığın erken tespiti veya hastalığın progresyonunu belirleme açısından önemlidir.¹³⁰

Erken dönem YBMD'de ve CA'sı olan ileri dönem YBMD de eğer hastanın semptomları yoksa her 6-24 ayda bir muayene, eğer yeni bir semptomu varsa KNVM gelişiminin saptanması için hemen muayene gerekir. Ayrıca uygun görüldükçe fundus fotoğrafı, FFA veya OKT çekimi yapılır.⁶⁴ Tek gözde yakın görmenin değerlendirilmesi için Amsler grid testi ya da okuyarak takip yapılır, eğer hastanın semptomları yoksa her 6-18 ayda bir muayene, yeni bir semptomu varsa KNVM gelişiminin saptanması için hemen muayene gerekir. Ayrıca uygun görüldükçe fundus fotoğrafı ya da fundus otofloresans çekimi yapılır ve şüpheli KNVM durumunda FFA ve/veya OKT çekimi yapılır.¹³¹ Yumuşak drusen ve RPE hiperpigmentasyonu olan hastaların, CA ve KNVM geliştirme ihtimalleri yüksektir. Bu hastaların takip

aralıkları kısaltılmalıdır. Eğer iki gözde görme kaybı CA'ya bağlı azalmış ise, bu hastalar az görenlere yardım cihazlarına yönlendirilmelidir. Periyodik muayeneler, hastalığın üzerine eklenen yeni durumların (katarakt gibi) anlaşılması ve düşük görme yardım cihaz ihtiyacı değişimlerinin tespiti için gereklidir.

Antioksidan ve Mineral Desteği

Diyetin tüm vücutta yaşlanma sürecini etkilediği bilinen bir durumdur.¹³² Aynı şekilde yaşlanma ile birlikte beslenme eksikliği retinayı da oksidatif hasara yatkın hale getirmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde beslenme ve besin takviyesinin önemi ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle bu konuda birçok araştırma yapılmıştır.

EDCC (Eye Disease Case-Control Study Group) çalışmasında diyetle alınan lutein, zeaksantin, beta-karoten, vitamin A, C, ve E eksudatif tip YBMD'ye dönüşmedeki etkisi araştırılmıştır. Karotenoid alım düzeyi en yüksek olan grupta yaş tip YBMD gelişme riskinin %43 daha az olduğu bildirilmiştir. Ayrıca lutein ve zeaksantin kombinasyonunun, YBMD riskinin azalması ile çok güçlü bir ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir.¹³³

AREDS-1 (The Age-Related Eye Disease Study) çalışmasında YBMD olgularında görme keskinliği kaybını önlemek ve eksudatif tip YBMD'ye dönüşümü engellemek için antioksidan vitamin ve çinko alımının kuru tip YBMD progresyonuna etkisi araştırılmıştır.⁶⁷ Bu çalışmanın sonucuna göre, çinko ve antioksidan kombinasyonunun kullanımı, orta YBMD'nin eksudatif tipe dönüşümünü 5 yıl içerisinde %25 oranında azaltmıştır. Dolayısıyla orta ile ileri düzeyde YBMD'si olan olgulara, antioksidan, vitamin ve çinko kullanımı önerilmektedir. Fakat beta karoten kullanımı sonrası özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin arttığı da vurgulanmıştır.⁶⁷

LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) çalışmasında atrofik YBMD'si olan 90 hastada bir gruba sadece 10mg/gün lutein, diğer gruba 10 mg/gün lutein ve antioksidan vitamin/mineral desteği verilmiştir. 12 ay takip sonunda lutein grubunda %36, lutein ve antioksidan verilen grupta %43 oranında makula pigmenti optik yoğunluğu artarken, plasebo grubunda makula pigmenti optik yoğunluğu azalmıştır.¹³⁴

POLA (Plasma lutein and Zeaxanthin and Other Carotenoids) çalışmasında 60 yaş üstü olan 899 katılımcının plazma karotenoid düzeyi ölçülerek plazma lutein ve zeaksantin ile diğer karotenoidlerin yaşa bağlı makülopati ve katarakt riski ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Plazma zeaksantin düzeyleri yüksek olan hastalarda, yaşa bağlı makülopati ve YBMD gelişme riskinin %93 oranında azaldığı belirtilmiştir. Total plazma lutein ve zeaksantin düzeyleri yüksek olan hastalarda riskin %73 oranında azaldığı, yaşa bağlı makülopati ve katarakta karşı koruma için ksantofillerin, özellikle de zeaksantin koruyucu bir rolünün olduğu beyan edilmiştir.¹³⁵

Blue Mountains göz çalışmasında diyetle alınan lutein, zeaksantin, beta-karoten, vitamin A, C, ve E'nin YBMD oluşumunda uzun dönemde etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek miktarda lutein ve zeaksantin alımı yaş tip YBMD riskinde %65 azalma sağlamaktadır. Ayrıca yüksek miktarda çinko alımı, YBMD'nin tüm evreleri için %44; erken evre YBMD için %46 risk azalmasına neden olmaktadır.^{136,137}

CARMA (Carotenoids and Co-antioxidants in Age-related Maculopathy) çalışmasında en az bir gözünde herhangi bir düzeyde YBMD olan olgularda plaseboya karşı antioksidan takviyesinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lutein ve zeaksantin kullanımı YBMD'ye progresyonu azaltmakta ve

makula pigment yoğunluğunda artışa neden olmaktadır.¹³⁸

AREDS-2 çalışması, makula ksantofillerin (lutein ve zeaksantin) ve/veya uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin oral yoldaki desteğinin etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Yüksek doz çinko eklenmesi bakırın enterosit düzeyinde emilimini inhibe ettiği için bakır eksikliği anemisine yol açmaktadır. Bu çalışmada ayrıca anemi riskini düşürmek için azaltılmış çinko dozunun ve/veya beta-karoten içermeyen AREDS besin takviyesinin YBMD'ye ilerleme ve katarakt riskine etkisi olup olmadığını değerlendirmektedir.⁶⁹ Primer analiz sonuçlarına göre lutein/zeaksantin, Omega 3 ve lutein/zeaksantin ile birlikte Omega 3 grupları arasında ileri evre YBMD'ye progresyon riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çinko desteğinin 80mg'dan 25mg'a indirilmesi sonuçlar açısından fark oluşturmazken sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırmamak için beta karoten yerine lutein/zeaksantin tercih edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Sekonder analize göre lutein/zeaksantin alan grupta eksudatif tip YBMD'ye progresyon riskinde %11'lik azalma belirlenmiştir. Beta-karoten almayan, lutein/ zeaksantin alan gruptaki hastalarda YBMD'de progresyon açısından %18'lik; eksudatif tip YBMD'ye ilerleme açısından %22'lik bir risk azalması tespit edilmiştir.⁶⁹

AREDS çalışma gurubu, sonraki zamanlarda farklı ürünlerin farklı etkinliklerini raporlar halinde yayınlamıştır. Bu raporlara göre yüksek miktarda dokosaheksaenoik asit (DHA) tüketimi ile eksudatif tip YBMD'de %46 oranında risk azalması rapor edilmiştir.¹³⁹ Bilateral drusenli olan hasta grubunda eikosapentaenik asit (EPA) ve DHA, ve DHA ile birlikte EPA tüketimi yüksek olanlarda merkezi CA gelişme olasılığı %51 oranında daha düşük bulunmuştur.¹⁴⁰ Omega-3 tüketimi (DHA, EPA veya DHA+EPA) en yüksek olan grupta düşük tüketim bildirenlere göre santral

CA veya eksudatif tip YBMD gelişme olasılığının %30 daha az olduğu belirlenmiştir.¹⁴¹

2.2.8.2. Neovasküler (Yaş Tip) YBMD Tedavisi

1. Lazer Fotokoagülasyon

‘Macular Photocoagulation Study (MPS) ile lazer fotokoagülasyonun etkinliği gösterilmiştir.¹⁴² Ancak lazer fotokoagülasyon sonrası, Bruch membran perforasyonu, RPE yırtıkları ve lazerin kendi termal etkisine bağlı retinal hasara bağlı ciddi görme kayıpları özellikle subfoveal lezyonlarda kalıcı skotoma yol açabilmesi nedenleriyle lazer fotokoagülasyonun günümüzde kullanımı ciddi anlamda sınırlanmıştır.¹⁴³

2. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavinin (FDT) etki mekanizması fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır. Retinaya reaktif oksijen radikalleri kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD’de Fotodinamik Tedavi Çalışması ‘Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) çalışmasında verteporfin tedavi sham enjeksiyonu ile FFA sonuçlarına bakılarak karşılaştırılmış, FDT grubundaki klasik KNVM’lerde ilerlemenin, sızıntının ve büyümenin 2 yıl boyunca daha az olduğu saptanmıştır.^{144,145}

3. Anti VEGF Tedaviler

Pegaptanib

Pegaptanib oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. YBMD’de intravitreal anti-VEGF tedavisi 2004 yılında eksudatif tip

YBMD tedavisi için FDA (Food and drug administration) tarafından onay alan pegaptanip ile başlamıştır. Pegaptanib (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals; Pfizer Inc, New York, ABD), poli-etilen glikol molekülüne bağlı (pegylated) bir ribonükleik asit aptameridir. Pegaptanib oligonükleotid yapısındadır. Molekül ağırlığı 50 kDa'dur. Antikor değildir ama antikor etkisi gösterir. İmmünojenik değildir. VEGF 165'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan RNA oligonükleotid ligandıdır. Pegaptanib'in intravitreal uygulanmasının lökosit adhezyonunu ve patolojik retinal neovaskülarizasyonu ve VEGF'e bağlı damarsal sızıntıyı önlediği gösterilmiştir.¹⁴⁶

VISION çalışması 'VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group' çalışmasında altı haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanarak izlenen olguların %70'inde 1 yıl içinde 15 harften az görme kaybı görülürken, kontrol grubunun %55'inde 15 harften az görme kaybının geliştiği izlenmiştir.¹⁴⁷ İki yıllık takip sonunda birinci yıldan sonra pegaptanib grubunun %7'sinde, tedavi uygulanmayan grubun ise %14'ünde en az 15 harf görme kaybı geliştiği saptanmıştır.¹⁴⁸ Fakat tedavi altındaki hastalarda vizyon azalması ve yeni anti-VEGF ajanların tanımlanması ile kullanımı sınırlanmıştır.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc. South San Francisco, CA.) tüm VEGF izoformlarını inhibe eden, 2004 yılında aslında metastatik kolon kanseri için FDA onayı almış bir monoklonal antikordur. Bevacizumab rekombinan, humanize monoklonal antikordur. VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eden, VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur. Bevacizumab YBMD yanısıra neovaskülarizasyon ve makula ödeminin eşlik ettiği çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde intravitreal olarak uygulanmaktadır.^{149,150}

Bevacizumab, KNVM tedavisinde öncelikle intravenöz olarak uygulanmış ve görme keskinliği ve neovasküler lezyonların OKT ve FFA bulgularında belirgin değişiklikler saptanmıştır. Ancak bu sistemik tedavi ile hastaların kan basınçlarında artış görüldüğü için Bevacizumab'ın intravitreal olarak uygulanması ön plana çıkmıştır.¹⁵¹

Son yıllarda YBMD ve ilişkili PED tedavisinde ruhsat dışı intravitreal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bevacizumab ile yapılan çalışmalarda bir ay ara ile yapılan enjeksiyonlarda birinci haftadan itibaren görme artışı ve retina kalınlık azalması bildirilmiştir.¹⁵²⁻¹⁵⁴ CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) çalışmasında Ranibizumab ve Bevacizumab'ın etkinlikleri karşılaştırılmış ve bu iki ajanın etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁵⁵

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre and Genentech, San Francisco, California, ABD) VEGF'e bağlanan, rekombinant teknolojisi ile üretilmiş insanlaştırılmış fare anti-VEGF antikoru Fab fragmanını içeren kısmıdır. Molekül büyüklüğü tam antikordan daha küçüktür ve bu nedenle retinanın tüm katlarına penetre olabilmektedir. Tüm VEGF-A izoformlarının nonselektif olarak bağlanarak inhibe edebilir.¹⁵⁶ Ranibizumab (Lucentis®) 2006 yılında Amerika'da, 2008 yılında da Türkiye'de onay almıştır.

Ranibizumab YBMD yanısıra neovaskülerizasyon ve makula ödeminin eşlik ettiği çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde intravitreal olarak uygulanmaktadır.^{157,158} Ranibizumab ile yapılan birçok çalışmada intravitreal Ranibizumab'ın görme keskinliğinde artış sağladığı ve bu görme keskinliğinin 2 yıl süreyle korunduğu bildirilmiştir.¹⁵⁹⁻¹⁶²

MARINA, ANCHOR ve PIER alışmaları çok merkezli prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalardır.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) alışmasında minimal klasik ve gizli KNVM'si olan YBMD hastalarında Ranibizumab'ın 2 yıllık tedavi sonuçları açıklanmıştır. Bu alışma sonucunda görme artışı aylık intravitreal 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab tedavisi alanlarda sırasıyla %26 ve %33 iken kontrol grubunda %3.8 bulunmuştur. İkinci yılın sonunda görme keskinliğinde sağlanan artış Ranibizumab grubunda korunurken, plasebo injeksiyon grubunda ise görme keskinliği azalmaya devam etmiştir.¹⁶⁰

ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) alışması subfoveal predominant klasik KNVM lezyonlarında FDT ile Ranibizumab tedavisi karşılaştırılmıştır. İlk yılın sonunda 0.3mg Ranibizumab grubundaki hastaların %94.3'ünde; 0.5mg Ranibizumab grubundakilerin % 96.4'nde; FDT grubundakilerin ise % 64.3'nde 15 harften daha az görme azalması görülmüştür. 0.3mg Ranibizumab grubundaki hastaların % 35.7'sinde, 0.5mg Ranibizumab grubundakilerin % 40.3'nde, FDT grubundakilerin ise sadece % 5.6'sında görme keskinliğinde en az 15 harf artış sağlanmıştır. Birinci yılın sonunda ortalama harf artışı 0.3 mg Ranibizumab grubunda 8.5 harf ve 0.5 mg Ranibizumab grubunda ise 11.3 harf olarak belirlenmiş; FDT grubunda ise ortalama 9.5 harf kaybı meydana gelmiştir.¹⁶¹

ANCHOR çalışmasında 2.yıl sonunda 0.3mg ve 0.5mg Ranibizumab grubundaki hastalarda 15 harften daha az görme kaybı görülme oranı her iki tedavi dozu için de % 90 iken; FDT grubundaki hastalarda % 66 olarak saptanmıştır. 15 harf

veya daha fazla görme artışı 0.3mg ve 0.5mg Ranibizumab ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 34 ve % 41’inde; FDT ile tedavi edilenlerin ise % 6’sında görülmüştür. İkinci yılın sonunda 0.3mg Ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 8.1 harf; 0.5mg Ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 10.7 harf görme artışı olurken; FDT uygulananlarda ortalama 9.8 harf görme azalması meydana gelmiştir.¹⁶²

PIER (Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında klasik KNVM içeren ve içermeyen YBMD’li hastalarda Ranibizumab’ın etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ilk 3 enjeksiyondan sonra her 3 ayda bir enjeksiyon yapılmış ve 12 ayın sonunda bu hastalarda başlangıç görme keskinliğinden ortalama 0,2 harflik bir azalma belirlenmiştir.¹⁶³

PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) çalışması: OKT ile izlem sırasında dozlama aralığını belirlemek için aylık Ranibizumab uygulanan 40 olgunun iki yıl süreyle izlendiği bir çalışmadır. İlk 3 ay hastalara aylık Ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve bu hastalar, ayda bir OKT ile, 3 ayda bir FFA ile takip edilmiştir. OKT ile değerlendirilen santral retinal kalınlıkta 100 µm ve üzerinde artış varsa; OKT’de sıvı artışı ile birlikte görme keskinliğinde en az 5 harf azalma varsa; yeni gelişen KNV veya maküler hemoraji varsa Ranibizumab enjeksiyonu tekrarlanmıştır. Bu tedavi ile ilk 12 ayın sonunda görme keskinliğinde ortalama 9.3 harf artışı elde edilmiştir. Hastaların % 95’inde görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon sağlanmıştır.¹⁶⁴

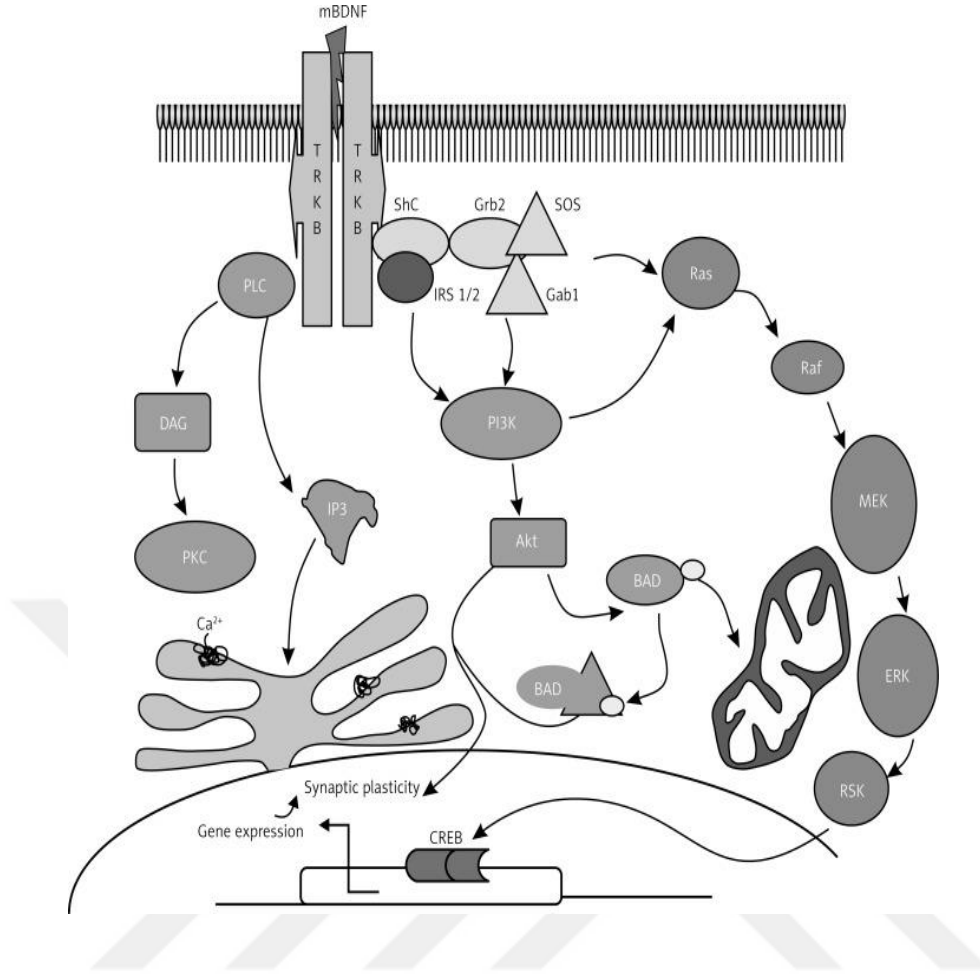
Aflibersept

Aflibersept (Eyelea, Regeneron, Tarrytown, NY) 115 K daltonluk bir

rekombinant füzyon proteinidir. VEGF reseptörü taklidi yaparak VEGF'lere bağlanır ve VEGFR-1 ve VEGFR-2 etkinleşmelerini bloke eder. Aflibersept tüm VEGF-A izoformlarına yüksek affinite ile bağlanmaktadır. Diğer anti-VEGF'lerden farklı olarak damar geçirgenliğinde rol oynayan plasental growth faktöre (PGF) de bağlanarak inhibe etmektedir. Afliberceptin etkinliğini göstermek için yapılan çalışmalardan biri VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışmasıdır. Bu çalışmada ranibizumab 0.5mg/ay ve aflibercept aylık ve iki ayda bir dozları (0.5-2mg) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık izlem sonrasında görme keskinliğini stabilize etme özellikleri açısından gruplar arasında fark saptanmamış ancak görme keskinliği artışı incelendiğinde afliberceptin 2mg/ay uygulananının; ranibizumaba 0.5 mg/ay ve diğer aflibercept uygulamalarına göre daha etkin olduğu görülmüştür.¹⁶⁵

2.2.9. BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nöronların gelişmesi, hayatta kalması ve fonksiyon göstermeleri için gerekli olan nörotrofin ailesine ait protein yapıdaki yaklaşık olarak 30kDa moleküler ağırlığında bir büyüme faktörüdür. BDNF ve reseptörü beyinde en yoğun olarak hippocampusta olmak üzere yaygın olarak eksprese edilmektedir. Antegrad akımla sinir terminalinden prohormon olarak salınır.¹⁶⁶ Diğer nörotrofinler gibi BDNF de tropomiyozinle ilişkili kinaz reseptörleri (Trk) üzerinden etki eder. BDNF'nin TrkB'ye bağlanması ile reseptörün dimerizasyonu ve otofosforilasyonu gerçekleşerek MAPK (mitojenle aktive protein kinaz) , fosfotidilinozitol 3-kinaz ve fosfolipaz C-γ1 yolları aktive edilir. Bu yolların aktivasyonu, nöronal plastisite, nöronal gelişme ve nöral sağkalım için gerekli olan genlerin ekspresyonunu uyarır.¹⁶⁷



Şekil 6. BDNF-TrkB sinyal yolağı (Arch Med Sci. 2015;11(6): 1164–1178.)

BDNF reseptörü TrkB'nin retina gangliyon, horizontal, amakrin, RPE, Müller hücrelerinde de olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Retina gangliyon hücrelerinin apoptosisten korunmasını sağlarken rejenere olan retina gangliyon hücrelerinde akson ve dendritlerin gelişmesini uyarıp, mevcut aksonları korur.^{14,16,17} Bu büyüme faktörünün aksonal iletimle göze ulaştığı ve ayrıca retinal gangliyon hücrelerinden de salındığı düşünülmektedir. BDNF, hipoksik ortamda Müller hücrelerinden glutamat geri alımını artırmakta ve glutamin sentazı aktive ederek glutamat eksitoksisitesini azaltmaktadır.¹⁶⁸ Ayrıca, CREB yolunu aktive ederek anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunu uyarmakta ve gangliyon hücre apoptozisini önlemektedir.¹⁶⁹

Glokomda, yüksek göz içi basıncına bağlı olarak BDNF'nin aksonal transportu azalmakta ve bu durum retinal gangliyon hücre ölümüne katkıda bulunmaktadır.¹⁷⁰ Farelerde yapılan bir çalışmada artmış BDNF ekspresyonunun travmatik optik sinir yaralanmasında nöron koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.¹⁷¹ BDNF düzeyinin azalmasının diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi retinal dejeneratif hastalıklarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye dönük, karşılaştırmalı, girişimsel tipteki çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina Biriminde Haziran 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında YBMD nedeniyle takip edilen ve takiplerinde klinik anlamlı katarakt nedeniyle katarakt cerrahisi planlanan 48 YBMD hastasının 48 gözü (YBMD grubu) ve aynı zaman diliminde poliklinik muayenelerinde yaşa bağlı katarakt nedeniyle katarakt cerrahisi planlanan ve herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı olmayan 26 olgunun 26 gözü (Kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışma için hasta alımı ve örnek toplanması işlemlerine Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrası başlanmış ve tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı aydınlatılmış onamlar alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu grubunda ileri evrede 23 non-eksudatif tip YBMD olgusu ve 25 eksudatif tip YBMD olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. YBMD tiplendirilmesi ve katarakt cerrahisi endikasyonu aynı tecrübeli retina hekimi tarafından yapılmıştır. YBMD grubu kendi içerisinde eksudatif ve non-eksudatif YBMD olmak üzere iki gruba ayrılmış; Non-eksudatif gruba foveayı içeren CA'sı

olan olgular, eksudatif gruba ise KNVM skarı olan olgular dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise katarakt dışında herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı olmayan olgulardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen YBMD olguları için dahil edilme ve dışlama kriterleri;

Dahil edilme kriterleri:

1. YBMD nedeniyle klniğimizde takip edilen ve görme keskinliği, göz içi basıncı, ön ve arka segment muayene bulguları ile OKT verileri kayıtlı olan olgular
2. Klinik anlamlı katarakt (fundus görüntülenmesini zorlaştıran) nedeniyle katarakt cerrahisi planlanan olgular
3. YBMD ve YBMD'ye bağlı komplikasyonların haricinde primer bir göz hastalığının olmaması
4. YBMD tiplendirmesi ve katarakt cerrahisinin çalışmada belirlenen cerrahlar tarafından yapılmış olması
5. Yazılı ve sözlü onamları alınan olgular
6. 50 yaş üzeri olgular
7. Daha önceden herhangi bir kafa/göz travması ve beyin/göz cerrahisi geçirmemiş olmak
8. Bilinen psikiyatrik ve nörolojik hastalığının olmaması
9. Son 1 yıl içerisinde intravitreal enjeksiyon yapılmamış olgular

Dışlama kriterleri:

1. YBMD ve YBMD'ye bağlı komplikasyonların dışında primer bir göz hastalığının olması
2. Retina tabakalarını etkileyebilen glokom ve oküler hipertansiyon gibi optik sinir hastalıkları, vitreoretinal ara yüzey hastalıkları ve lazer fotokoagülasyon tedavisi öyküsü
3. Fundusun görüntülenmesini engelleyecek düzeyde yoğunluğa sahip katarakt olguları
4. Parkinson hastalığı, Alzheimer Hastalığı ve Multiple Skleroz gibi nörodejeneratif ve/veya demyelinizan hastalık varlığı
5. Epilepsi, serebrovasküler olay ve sekel bırakan kafa travmaları gibi santral sinir sistemi hastalıklarının mevcudiyeti
6. Geçirilmiş oküler cerrahi ve travma öyküsü
7. Son 1 yıl içerisinde intravitreal enjeksiyon öyküsü olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubu olguları için dahil edilme ve dışlama kriterleri;

Dahil edilme kriterleri:

1. Katarakt operasyonu planlanan hasta olması
2. Kataraktlı gözlerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 0.4 veya daha az olması (klinik anlamlı)
3. Katarakt gelişimine neden olabilecek oküler ve/veya sistemik hastalık olmaması

4. Yazılı ve sözlü onamları alınan olgular
5. 50 yaş üzeri olgular

Dışlama kriterleri:

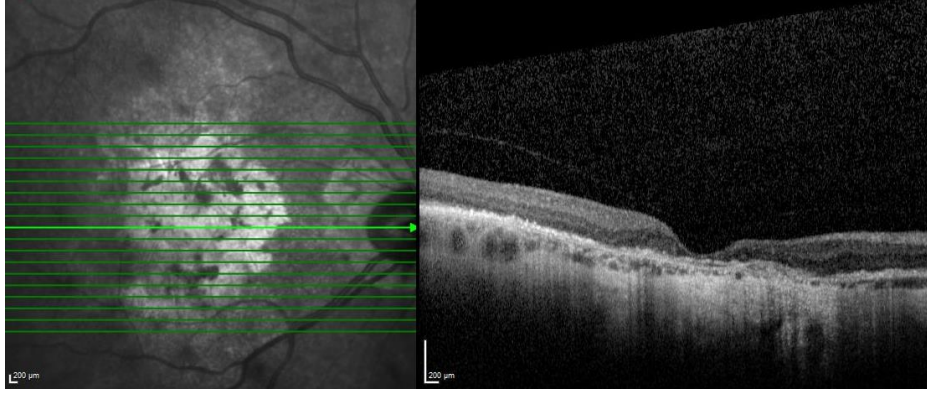
1. Parkinson hastalığı, Alzheimer Hastalığı ve Multiple Skleroz gibi nörodejeneratif ve/veya demyelinizan hastalık varlığı
2. Retina tabakalarını etkileyebilen glokom ve oküler hipertansiyon gibi optik sinir hastalıkları, vitreoretinal ara yüzey hastalıkları ve lazer fotokoagülasyon tedavisi öyküsü
3. Epilepsi, serebrovasküler olay ve sekel bırakan kafa travmaları gibi santral sinir sistemi hastalıklarının mevcudiyeti
4. Geçirilmiş oküler ve kraniyel cerrahi ve travma öyküsü

3.2 Oküler Muayene ve Değerlendirilen Parametreler

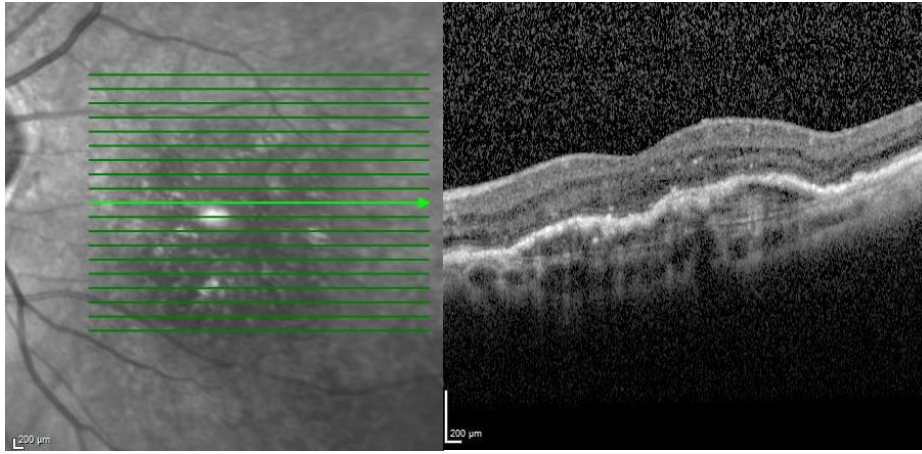
Tüm olguların preoperatif dönemde ETDRS eşeli ile belirlenen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile elde edilen göz içi basınç ölçümleri, biyomikroskopik ön segment muayene bulguları ve dilatasyonlu fundus muayene bulguları kaydedilmiştir. YBMD tanısında fundus muayene bulguları, OKT ve FFA bulguları kullanılmıştır (Şekil 7,8). AREDS sınıflamasına göre ileri evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

FFA'da CA saptanan hastalarda RPE atrofi nedeniyle açıkta kalan koroid floresansının belirginleşmesine bağlı olarak iyi sınırlı hiperfloresans alan izlenirken, KNVM skarı olan olgularda subretinal hemoraji ve sızıntı olamadığı teyit edildi.

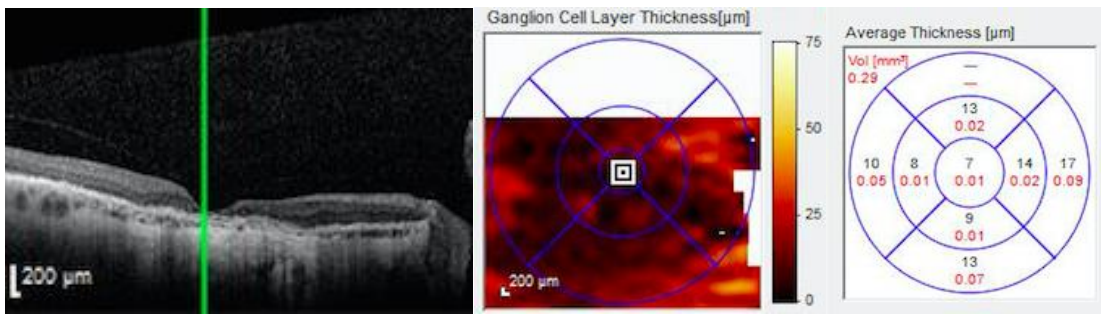
OKT çekimleri için Spectralis HRA-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya, versiyon 6) modeli kullanıldı. Tüm çekimler yüksek çözünürlük (HR, high resolution) modunda ve aynı kişi tarafından yapıldı. En az dokuz otomatik gerçek zamanlı tekrarlama oranı ile en az 49 B-taramadan oluşan fovea merkezli maküler hacim küpleri elde edildi. Otomatik segmentasyon yazılımı ile RSLT, gangliyon hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT) ve RPE tabakası kalınlıkları ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca RSLT, gangliyon hücre kompleksi (GHK) ve İPT kalınlıkları hesaplandı. RSLT kalınlığı ölçümünde iç limitan membrandan (İLM) RSLT dış sınırına kadar olan mesafe, GHK kalınlığı hesabında RSLT'nin dış sınırından GHK'nin dış sınırına kadar olan mesafe ve İPT kalınlığı hesabında GHK'nin dış sınırından İPT'nin dış sınırına kadar olan mesafe ölçüldü. Tüm olgularda ilk olarak cihazın retina katmanlarının iç ve dış sınırlarını otomatik olarak hesaplayan otosegmentasyon modu kullanıldı, sonrasında tüm bu otomatik ölçümler olası segmentasyon hataları için dikkatle kontrol edildi. Son olarak, RSLT, GHK ve İPT kalınlığı verileri, iç dairenin çapı 1 mm ve dışındaki dairenin çapı 3 mm olan ETDRS çemberi kalınlık haritasından santral, superior, temporal, inferior ve nazal kadrarlarda hesaplanarak kaydedildi (Şekil 9-10). Ayrıca parafoveal retinal katmanların toplam ortalama kalınlık değerleri de hesaplandı. RPE-Bruch membran kompleks anormallikleri olan olgular başta olmak üzere tüm olgularda, merkezi makula kalınlığı (ETDRS çemberinin 1 mm içerisindeki ortalama kalınlık) İLM'den Bruch membran kompleksine kadar manuel olarak ayarlandı. Tüm görüntüler aynı bilgisayar ekranı ve monitör ayarlarını kullanarak bağımsız iki hekim tarafından analiz edildi.



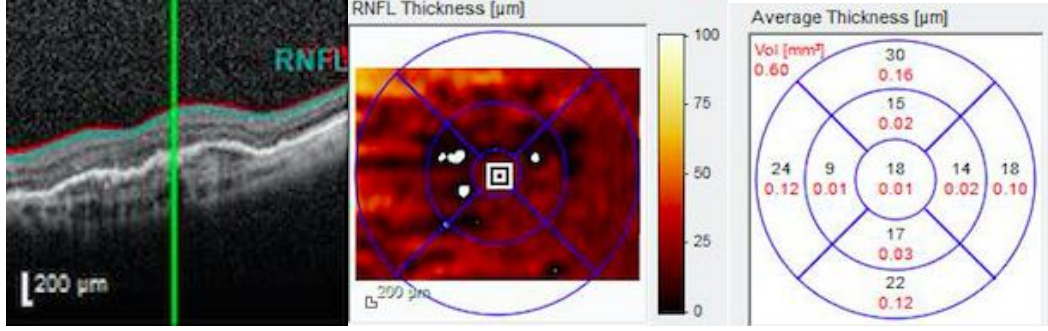
Şekil 7. Coğrafik atrofisi olan YBMD olgusunun OKT görüntüsü



Şekil 8. KNVM skarı olan YBMD olgusunun OKT görüntüsü



Şekil 9. Coğrafik atrofisi olan YBMD olgusunun OKT'nin otosegmentasyon yazılımı ile ganglion hücre tabaka kalınlığı analizi



Şekil 10. KNVM skarlı olan YBMD olgusunun OKT'nin otosegmentasyon yazılımı ile retina sinir lifi tabaka kalınlığı analizi

3.3. Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Ameliyat öncesinde tüm olguların serum örnekleri antekübital venden alınarak separatör jel içeren biyokimya tüpüne aktarılıp santrifüj edildi. Üste çıkan serum ependorf tüpüne alınarak -80 ° C'de saklandı.

Hastaların aköz hüme örnekleri ise katarakt cerrahisi sırasında alındı. Cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra göz steril drep ile örtüldü. Göz yüzeyinde %5'lik povidon iyodin üç dakika bekletildikten sonra cerrahi alanı BSS ile yıkandı. Yan giriş bıçağıyla korneal yan giriş yapıldıktan sonra aköz hüme, insülin iğnesinin ucuna takılan tek kullanımlık kanül ile aspire edilerek ependorf tüpüne aktarıldı. Numuneler -80 ° C'de saklandı.

3.4. Numunelerdeki BDNF Düzeyi Ölçümü

Serum ve aköz hüme'deki BDNF miktarını kantitatif olarak belirlemek için enzim işaretli immünosorbent yöntemine dayanan Quantikine Human BDNF ELISA kiti (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) kullanıldı.

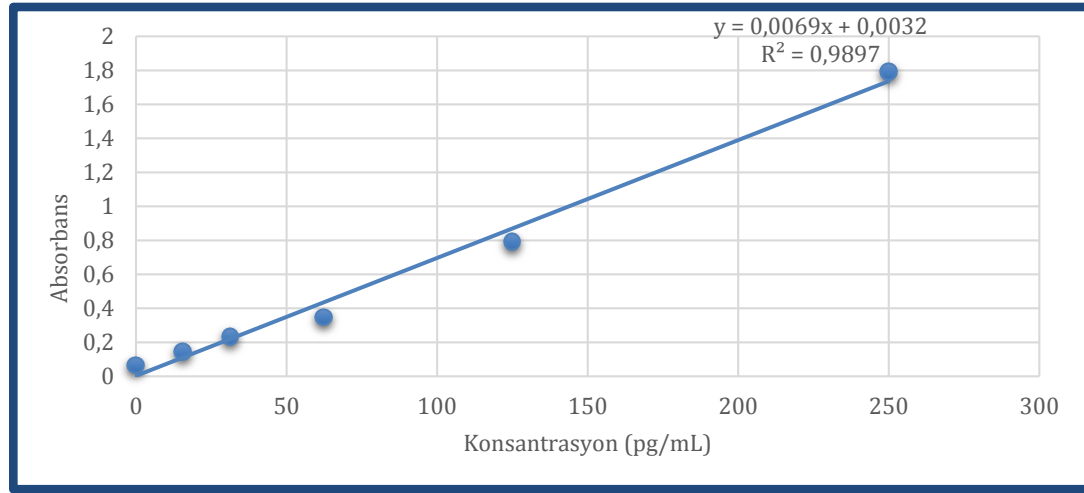
Değerlendirilecek tüm örneklerin ve kit malzemelerinin kullanım öncesi oda ısısına gelmesi sağlandı. Çalışmada negatif standart kontrol de dahil olmak üzere

sekiz adet standart kontrol solüsyonu kullanıldı. Standart kontrol solüsyonları üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlandı. Kısaca; standart protein (C malzemesi) içeren şişe içine 720 µl A dilüenti eklenerek 400 ng/ml standart kontrol solüsyonu elde edildi. Bu solüsyondan 50 µl alındı ve 950 µl dilüent A ile karıştırıldı ve 20 ng/ml’lik ilk standart kontrol çözeltisi elde edildi. Diğer standart kontrol solüsyonları bu solüsyonun 1/2 oranında sulandırılmasıyla 10 ng/ml, 5ng/ml, 2.5ng/ml, 1.25ng/ml, 0.62ng/ml, 0.31 ng/ml olacak şekilde hazırlandı.

İncelenmek üzere toplanmış, -80°C’de muhafaza edilen numuneler 1/51 oranında sulandırıldı. Sulandırılan numuneler ve standart solüsyonlar 96 kuyucuklu plaklardaki her bir kuyucuk içine 100 µl dağıtıldı ve iki buçuk saat oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edildi. Böylece bu solüsyonların içinde mevcut olan BDNF’nin immobilize antikora bağlanması sağlandı. Kuyucuklar kit içerisinden çıkan ve 100 kat dilue edilen yıkama solüsyonu ile otomotize yıkama cihazında dört kez yıkandı ve ortamda bulunan özgül olarak bağlanmayan diğer maddeler uzaklaştırıldı. Bu işlem her basamaktan sonra toplam üç kez tekrarlandı. Yıkama işleminin ardından 100 µl biyotinle işaretlenmiş anti-human BDNF antikoru kuyucuklara eklendi ve plaklar oda sıcaklığında çalkalanarak bir saat inkübe edildi. Yıkama işlemi tekrarlandı ve kuyucuklara 100 µl streptavidin solüsyonu eklenip plaklar oda sıcaklığında bir saat 45 dakika inkübe edildi. Son yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklenip plaklar oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda 30 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirildi ve plaklar 450 nm’de spektrofotometre ile incelendi.

Sonuçların elde edilmesi için standart değerlere karşılık gelen miktarlar ng/ml cinsinden belirlenip logaritmik bir grafik (standart eğri grafiği) oluşturuldu (Şekil 11).

Bu grafiğe göre hasta sonuçlarının optik dansite (OD) değerlerine karşılık gelen miktarlar pg/mg ve ng/ml cinsinden belirlendi.



Şekil 11. BDNF standart eğrisi

3.5. İstatistiksel analiz

Bütün veriler SPSS programına aktarılıp analiz edildi (Versiyon 21; International Business Machines Co, Armonk, NY). Gruplardaki cinsiyet dağılımı ki-kare, yaş tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testleriyle değerlendirildi. BDNF düzeyleri, RSLT, GHT, IPT, RPE ve GHK kalınlıklarının üç grup arasında karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05'den düşük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza uygunluk kriterlerini karşılayan toplam 74 olgu dahil edilmiştir. Dahil edilen olgulardan 23'ünde non-eksudatif YBMD, 25'inde eksudatif YBMD mevcutken; 26 olgu kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm olguların hem serum hem aköz hümor BDNF düzeyleri çalışılmıştır.

Non-eksudatif YBMD grubundaki 23 hastanın 14'ü (%60.9) kadın iken bu grupta ortalama yaş 76.66 ± 8.06 yıl (min:59, maks:92) olarak hesaplandı. Eksudatif YBMD grubunda bulunan 25 hastanın 16'sı (%64.0) kadın, 9'u (%36.0) erkek olup ortalama yaş 76.84 ± 7.05 yıl (min:58, maks:87) olarak bulundu. 15 (%57.7) kadın ve 11 (%42.3) erkekten oluşan kontrol grubunun ortalama yaşı ise 74.10 ± 8.63 yıl (min:53, maks:89) idi. Tablo 1'de görüldüğü üzere gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 1. YBMD ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Non-Eksudatif YBMD (n=23)	Eksudatif YBMD (n=25)	Kontrol Grubu (n=26)	p
Yaş, yıl (ortalama$\pm$SS)	76.66 $\pm$ 8.06	76.84 $\pm$ 7.05	74.10 $\pm$ 8.63	0.455*
Kadın/Erkek (n/n)	14/9	16/9	15/11	0.899**

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

SS, Standart sapma

*Tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi)

** Ki-kare test

Çalışmaya 34 hastanın sağ, 32 hastanın sol gözü dahil edilmiştir. Non-eksudatif gruptaki hastaların logMAR'a (logarithm of the minimum angle of resolution) göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri $0,87 \pm 0,12$ logMAR iken, eksudatif grupta $1,22 \pm 0,33$ logMAR, kontrol grubunda ise $0,52 \pm 0,81$ logMAR idi.

Ortalama serum BDNF düzeyleri non-eksudatif YBMD grubunda $11,48 \pm 2,55$ (6.35-14.31) ng/ml, eksudatif YBMD grubunda $10,45 \pm 2,46$ (4.09-13.95) ng/ml ve kontrol grubunda ise $12,03 \pm 2,01$ (8.43-14.24) ng/ml olarak hesaplandı. Gruplar arasında serum BDNF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,227$). Ortalama aköz hümör BDNF düzeyleri ise non-eksudatif YBMD grubunda $18,17 \pm 5,95$ (14.72-33.57) pg/ml, eksudatif YBMD grubunda $17,88 \pm 5,54$ (15.01-36.75) pg/ml ve kontrol grubunda $29,76 \pm 5,98$ (14.43-65.16) pg/ml olarak bulundu. Aköz hümör BDNF düzeyleri hem non-eksudatif hem eksudatif YBMD olgularında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olarak bulunurken, eksudatif ve non-eksudatif YBMD grupları arasında aköz hümör BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (**Tablo 2**).

Tablo 2. YBMD ve kontrol gruplarındaki serum ve aköz humör BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Non-eksudatif YBMD (n=23)	Eksudatif YBMD (n=25)	Kontrol Grubu (n=26)	<i>p</i>
Serum				
BDNF (ng/ml)	11.48±2.55	10.45±2.46	12.03±2.01	0.227*
Aköz				
BDNF (pg/ml)	18.17±5.95	17.88±5.54	29.76±5.98	<0.001* 0.875 ^a , 0.003 ^b , <0.001 ^c

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi) (üç grubun karşılaştırılması)

^a t test (Noneksudatif grup ve eksudatif grubunun ikili karşılaştırması)

^b t test (Noneksudatif grup ve kontrol grubunun ikili karşılaştırması)

^c t test (Eksudatif grup ve kontrol grubunun ikili karşılaştırması)

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

OKT segmentasyon analizinde ortalama RSLT kalınlığı non-eksudatif YBMD olgularında 11.47±1.40 (9.0-14.0) µm, eksudatif YBMD olgularında 17.44±4.31 (8.0-27.0) µm ve kontrol grubunda 13.50±2.24 (10.0-18.0) µm olarak hesaplandı. Non-eksudatif YBMD olgularında RSLT kalınlığının eksudatif YBMD olguları ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde incelmış olduğu saptandı (p=0.002 ve p=0.006, sırasıyla) (Tablo 3). Benzer şekilde non-eksudatif YBMD olgularının GHT ve GHK kalınlıkları eksudatif YBMD olguları ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde incelmisti (p<0.05, her biri için). Gruplar arasında İPT kalınlıkları açısından ise anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.072) (Tablo 3).

Tablo 3. YBMD ve kontrol gruplarındaki retina katmanlarının kalınlıklarının karşılaştırılması

	Non-eksudatif YBMD (n=23)	Eksudatif YBMD (n=25)	Kontrol Grubu (n=26)	p
RSLT (μm)	11.47 $\pm$ 1.40	17.44 $\pm$ 4.31	13.50 $\pm$ 2.24	0.007* 0.002^a, 0.006^b, 0.133^c
GHT (μm)	14.04 $\pm$ 2.88	19.11 $\pm$ 5.77	17.86 $\pm$ 4.03	0.006* 0.001^a, 0.016^b, 0.550^c
İPT (μm)	19.33 $\pm$ 3.11	21.77 $\pm$ 5.94	27.80 $\pm$ 5.02	0.072*
GHK (μm)	44.85 $\pm$ 5.10	58.33 $\pm$ 9.58	55.21 $\pm$ 6.81	0.001* <0.001^a, 0.003^b, 0.527^c
RPE (μm)	13.90 $\pm$ 2.68	20.72 $\pm$ 7.62	16.21 $\pm$ 2.35	<0.001* <0.001^a, 0.009^b, 0.012^c

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, RSLT: Retina siniri lifi tabakası, GHT: Gangliyon hücre tabakası, İPT: İç pleksiform tabaka, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, RPE: Retina pigment epiteli

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi) (üç grubun karşılaştırılması)

^a t test (Non-eksudatif grup ve eksudatif grubunun ikili karşılaştırması)

^b t test (Non-eksudatif grup ve kontrol grubunun ikili karşılaştırması)

^c t test (Eksudatif grup ve kontrol grubunun ikili karşılaştırması)

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Olguların serum ve aköz BDNF düzeyleriyle retina tabakaları kalınlıklarının ilişkisinin araştırıldığı korelasyon analizinde sadece non-eksudatif YBMD olgularının aköz hümör BDNF düzeyleriyle RSLT, GHT, GHK ve RPE kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyonlar mevcutken, eksudatif tip YBMD ve kontrol gruplarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (**Tablo 4**).

Tablo 4. Olguların serum ve aköz humör BDNF düzeyleri ile retina tabakaları kalınlıklarının korelasyonu

		Serum BDNF Düzeyi	Aköz BDNF Düzeyi
NON-EKSUDATİF YBMD	RSLT (μm)	r = 0.018, p = 0.942	r = 0.569, p = 0.014
	GHT (μm)	r = -0.035, p = 0.891	r = 0.692, p = 0.001
	İPT (μm)	r = -0.309, p = 0.211	r = 0.251, p = 0.315
	GHK (μm)	r = -0.209, p = 0.405	r = 0.818, p < 0.001
	RPE (μm)	r = 0.184, p = 0.465	r = 0.730, p = 0.001
EKSUDATİF YBMD	RSLT (μm)	r = 0.095, p = 0.781	r = -0.008, p = 0.755
	GHT (μm)	r = 0.473, p = 0.075	r = 0.473, p = 0.075
	İPT (μm)	r = 0.163, p = 0.562	r = 0.163, p = 0.562
	GHK (μm)	r = 0.196, p = 0.484	r = 0.196, p = 0.484
	RPE (μm)	r = 0.456, p = 0.087	r = 0.456, p = 0.087
KONTROL	RSLT (μm)	r = 0.130, p = 0.759	r = 0.153, p = 0.634
	GHT (μm)	r = -0.044, p = 0.911	r = 0.367, p = 0.217
	İPT (μm)	r = -0.151, p = 0.699	r = 0.281, p = 0.353
	GHK (μm)	r = -0.677, p = 0.450	r = 0.060, p = 0.854
	RPE (μm)	r = -0.062, p = 0.885	r = 0.315, p = 0.319

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, RSLT: Retina siniri lifi tabakası, GHT: Gangliyon hücre tabakası, İPT: İç pleksiiform tabaka, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, RPE: Retina pigment epiteli
r: Pearson korelasyon katsayısı

Koyu değerler istatistiksel anlamlı korelasyonları göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Retina ve SSS'nin birçok benzerliği mevcuttur. Farklı morfolojilere sahip olsalar da retinal gangliyon hücrelerinin ve SSS nöronlarının benzer özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Kan-beyin bariyeri benzeri kan-retina bariyeri yapısı, beyin omurilik sıvısı benzeri aköz humör sıvısının varlığı bir diğer benzerliklerdir. Tüm bu nedenlerle retina SSS'nin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. YBMD'nin de SSS'nin nörodejeneratif hastalığı olan Alzheimer hastalığı gibi retinanın nörodejeneratif bir hastalığı olabileceği düşünülmektedir.

Yaşlanma süreci ile insanlar ve farelerde fotoreseptör dış segmentlerinde ve RPE-Bruch membran arayüzü boyunca amiloid β ($A\beta$) izoformlarının artmış birikimi tanımlanmıştır.¹⁷² Bununla birlikte, bu artışın RPE'nin ve/veya fotoreseptör fonksiyonunun kaybedilmesinde rol oynayıp oynamadığı net olarak bilinmemektedir. YBMD'de izlenen drusen yapıları analiz edildiğinde, özellikle ileri YBMD'li hastalarda, veziküller içinde $A\beta$ birikimi göstermiştir.^{173,174} RPE hücrelerinin $A\beta$ peptidlerine reaksiyon göstermek için amiloid öncü proteini ve ilgili enzimleri eksprese edip proinflamatuvar ve proanjiojenik faktörler salgıladıkları ile gösterilmiştir.¹³ $A\beta$ 'ya ek olarak, tau, bazal membran proteinleri, proinflamatuvar faktörler ve kompleman kaskadının bileşenleri dahil olmak üzere, drusen ve senil plaklar arasında bir dizi diğer ortak proteinin rol oynadığı gösterilmiştir.^{175,176} Bu bulgular benzer mekanizmaların YBMD ve Alzheimer hastalığı patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{177,178}

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nöronların sağkalımı ve farklılaşmasında önemli bir rol oynayan sinir büyüme faktörlerinden biridir.^{179,180} Bu nöroprotektif faktörün beyin konsantrasyonu ve serum seviyelerinin Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif bozukluklarda değiştiği gösterilmiştir.^{14,181,182}

Literatürde göz hastalıkları ve serum BDNF düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Gaffariye ve ark.¹⁸³, normal basınçlı glokom hastalarında BDNF'nin göz yaşı düzeylerinde bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Erken glokom olguları ile sağlıklı kontrol grubunda serum BDNF düzeylerinin araştırdıkları bir başka çalışmalarında ise erken glokom olgularında BDNF düzeylerini düşük bulmuş, BDNF'nin primer açık açılı glokom olgularının erken tespitinde biyokimyasal bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.¹⁸⁴ Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda ise serum BDNF düzeylerinin retinopatisi olmayan ve olan diyabet hastalarında anlamlı olarak azaldığı ve bu azalmanın diyabetik retinopati gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁵ Guo ve ark.¹⁸⁶ bu sonuçlara ek olarak serum BDNF düzeylerindeki azalmanın hastalık süresiyle ilişkili olduğunu ve hastalığın gelişmesinde BDNF'deki azalmanın diyabetes mellitus süresine göre daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. YBMD'de BDNF serum düzeyinin araştırıldığı tek çalışma olan Afarid ve ark.'nın¹⁸⁷ çalışmasında ise YBMD'li hastalarda serum BDNF düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu durum yazarlarca retinadaki dejeneratif sürece cevap olarak SSS'den BDNF salınımının artmış olabileceği veya stres, egzersiz gibi karıştırıcı faktörlerin sonucu etkileyebileceği gerekçeleriyle açıklanmıştır. Bizim çalışmamız ise YBMD'li hastalarda BDNF'nin serum düzeyinin yanısıra aköz humör düzeyinin araştırıldığı ilk çalışma olup ve Afraid ve ark.'nın çalışmasının aksine retinanın bir nörodejeneratif hastalığı olan YBMD'nin her iki tipinde de kontrol grubuna kıyasla serum ve aköz humör BDNF düzeyinin azaldığı, ancak bu azalmanın sadece humör aközde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. BDNF, kan-beyin bariyerini geçmektedir ve kan-beyin bariyerini geçtikten sonra, trombositler tarafından taşınır. Bu nedenle serum BDNF düzeyleri, trombositlerin degranülasyonundan elde edilebilmektedir.¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ Bu

nedenle, kan dolaşımı, BDNF'yi retinal hücrelere taşıyan başka bir transport sistemidir. Ancak, kapasitesi, aksonal BDNF transport sisteminden önemli ölçüde daha düşüktür. Çalışmamızda sadece aköz humör düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamız da bu durumu desteklemektedir.

Hastalığın tipleri arasında farklılık incelendiğinde Afarid ve ark. eksudatif ve non-eksudatif tip YBMD arasında serum BDNF düzeyi için anlamlı farklılık saptamazlarken, bizim çalışmamızda da benzer şekilde gruplar arasında hem serum hem de aköz humör BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. BDNF düzeyinin kronik stres ile azalabileceği, fiziksel aktivite, diyet kısıtlaması gibi faktörlerce artabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁹⁰ Çalışmamızda da serum ve aköz humör BDNF düzeylerinin korelasyon göstermediği saptanmıştır. Sistemik karıştırıcı faktörlerden etkilenmeyi en aza indirmek için BDNF düzeyinin lokal olarak saptanması önem arz etmektedir. Retinanın nörodejeneratif hastalığı olan YBMD'de vitreus düzeylerinin saptanmasının daha duyarlı sonuçlar vereceği düşünülebilir ancak BDNF'nin yapısal olarak kan-aköz bariyerini geçemeyen büyük bir protein olması sebebiyle, aköz humör BDNF düzeylerinin vitreus ve retinadaki BDNF düzeylerini yansıtabileceği düşünülmektedir.^{191,192}

OKT, çeşitli retinal hastalıkların tedavisinde tanı koymak ve rehberlik etmek için standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.^{193,194} Yakın zamanda tanımlanan otomatik segmentasyon yazılımı, retinal katmanların in vivo niceliksel ve niteliksel analizlerine imkan sağlamaktadır.¹⁹³ RSLT, GHT ve İPT içeren retinal GHK, glokomda tanı koyucu olarak kullanılmıştır.¹⁹⁴ Son zamanlarda, otomatik GHK algoritması retina uzmanları arasında popülerlik kazanmış ve diyabetik retinopati, maküler telenjiyektazi ve YBMD dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda GHK kalınlıkları araştırılmıştır.¹⁹⁶⁻²⁰¹ Non-eksudatif tip YBMD hastalarında yapılan

çalışmalarda, GHK'nin YBMD'nin erken evrelerinde bile önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Yaptığımız çalışmada RSLT, GHT, IPL, RPE ve GHK'da non-eksudatif tip YBMD grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. Ancak eksudatif tip YBMD grubu incelendiğinde bu tabakalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. Yenice ve ark.'nın²⁰¹ yaptığı bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde non-eksudatif tip YBMD hastalarının ortalama GHK kalınlık değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, retinanın dış katmanlarının bir hastalığı olarak düşünölen YBMD'de GHK kalınlığının azalmasının saptanması, hastalığın retinanın iç katmanlarını da etkileyebileceğı şeklinde yorumlanmıştır. Zucchiatti ve ark.'nın¹⁹⁸ yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem eksudatif tip hem de atrofik tip YBMD'de GHK'nin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda, makulayı etkileyen retina hastalıklarında SD-OKT ölçömlerinin retinal kalınlığı yanlış değerlendirebileceğı belirtilmiş bu duruma neden olarak da bozulmuş retinal yapı gösterilmiştir. Ayrıca makülopatili olgularda santral foveal kalınlık ölçömlerinde çözönlölüğün ve ölçömler arası tekrarlanabilirliğin düşük olduğı gösterilmiştir.²⁰² Lee ve ark.'nın²⁰³ çalışmasında maköler ödemi veya maköler atrofisi olan olgularda GHT-İPT tabakalarının ölçömlerinin tekrarlanabilirliğı düşük bulunmuş ayrıca GHT-İPT tabakası makular ödemli olgularda daha düşük ölçölmüştür. Bu düşük ölçüm değerleri otosegmentasyonda tabaka sınırlarının hatalı olarak belirlenmesi nedeniyle olabileceğı şeklinde açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda saptanan eksudatif tipteki yüksek değerler de otosegmentasyon hatalarından kaynaklanabiliyor olabilir. Müftüoğlu ve ark.'nın²⁰⁴ segmentasyonun manuel olarak düzeltilmesi ile SD-OKT kullanarak YBMD'li hastalarda iç retinal katman kalınlıklarını analiz ettikleri çalışmalarında, erken ve orta düzey non-eksudatif

YBMD hastalarında histopatolojik raporlarla tutarlı olarak, dış retina tabakalarındaki bozulmalara rağmen, RSLT ve GHT de dahil olmak üzere iç retina tabakalarının merkezi fovea ve parafoveada korunduğunu, ancak makula dejenerasyonu ilerledikçe İPT'nin incelendiğini ve bu durumun YBMD'de fotoreseptör kaybıyla birlikte ganglion hücre dendritlerinin transsinaptik dejenerasyonunun da gerçekleştiğini düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ileri evre non-eksudatif tip YBMD hastalarında saptadığımız RSLT, İPT ve GHT katmanlarındaki incelmeler de bu durumu desteklemektedir.

Aköz ve serum BDNF düzeyleri ile retinal katmanların kalınlık analizleri arasındaki korelasyon incelendiğinde non-eksudatif ve eksudatif tip YBMD gruplarında serum BDNF düzeyleri ile retinal katman kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, aköz humör BDNF düzeyi ile RSLT, GHT, GHK ve RPE kalınlıkları arasında non-eksudatif tip YBMD hastalarında orta/yüksek derecede korelasyon saptandı. Aköz humör BDNF düzeyinin, retinal tabaka kalınlıkları ile korelasyon gösterip, serum BDNF düzeyleri ile korelasyon göstermemesi, BDNF düzeyinin retinal nöron dokusuyla ilişkili olabileceğini ve bu nörotrofik faktördeki azalmanın YBMD sürecindeki nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durumu destekler nitelikte, yapılan hayvan çalışmalarında oküler hipertansiyonu olan farelerde BDNF'nin retinal ganglion hücrelerinde dendritik alanlarını koruyabileceğini ve retinal ganglion hücre sağkalımını arttırıp görme kaybını azaltabileceği gösterilmiştir.²⁰⁵

6. SONUÇ

Sonuç olarak, retinanın nörodejeneratif hastalığı olan YBMD’de nörotrofik faktör olan BDNF’nin aköz humör düzeyleri azalmakta ve aköz humör BDNF düzeyindeki düşüş retinal katman kalınlıkları ile korelasyon göstermektedir. Bu durum da retinanın dış katmanlarının bir hastalığı olarak düşünülen YBMD’nin ileri evrelerinde retinanın iç katmanlarının da etkilenebileceğini ve YBMD’deki fotoreseptör kaybına ek olarak transsinaptik dejenerasyonun da eşlik edebileceğini düşündürmektedir. YBMD hastalığının patogenezinin daha iyi anlaşılması, YBMD’deki nörodejenerasyon sürecini durduracak ya da yavaşlatacak tedavi modalitelerinin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır. SSS’nin bir uzantısı olarak kabul edilen gözün bir nörodejeneratif hastalığı olan YBMD’deki değişikliklerin anlaşılması ve bu değişikliklerin diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilebilmesi, SSS’nin nörodejeneratif hastalıklarının tanı ve tedavi sürecine de katkılar sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000; 17;342(7):483-492.
2. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–851.
3. Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Volume 2 p:826-852.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
5. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
6. Dunaief JL, Dentchev T, Ying GS, Milam AH. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1435–1442.
7. Herrmann P, Holz FG, Charbel Issa P. Etiology and pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ophthalmologe*. 2013;110(4):377–387.
8. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) *Biogerontology*. 2013;14(5):461–482.

9. Veloso CE, de Almeida LN, Recchia FM, Pelayes D, Nehemy MB. VEGF gene polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2014;51(1):1–8.
10. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(1):44–53.
11. Bok D. Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(20):7053–7054.
12. Nowak JZ. Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids-derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases: focus on age-related macular degeneration. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):288–304.
13. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ichinose S et al. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2005;115:2793–2800.
14. El-Shafei A, Saleh A. Comparison between serum BDNF levels in an Egyptian sample of Alzheimer's Disease patients and Healthy Controls. 2009;16(3):277-283
15. T.N. Jelsma, H.H. Friedman, M. Berkelaar, G.M. Bray, A.J. Aguayo, Different forms of the neurotrophin receptor trkB mRNA predominate in rat retina and optic nerve, *J. Neurobiol.* 24 1993;1207–1214.
16. Y.T. Ma, T. Hsieh, M.E. Forbes, J.E. Johnson, D.O. Frost, BDNF injected into the superior colliculus reduces developmental retinal ganglion cell death, *J. Neurosci.* 18 1998;2097–2107.
17. Iwabe S., Moreno-Mendoza N.A., Trigo-Tavera F., Crowder C., Garcia-Sanchez G.A. Retrograde axonal transport obstruction of brain-derived

- neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor in the retina and optic nerve of American Cocker Spaniel dogs with spontaneous glaucoma. *Vet. Ophthalmol.* 10 2007; 10 Suppl 1:12-19.
18. Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the human eye.* Philadelphia: WB Saunders; 1971: 491-498.
19. Polyak SL. *The retina* Chicago: University of Chicago Press; 1941.
20. Spitznes M. Anatomical features of the human macula. In: l'esperance FA, ed. *Current diagnosis and management of retinal disorders.* St Louis: CV Mosby; 1977.
21. Haab, O. Erkrankungen der Macula Lutea. *Centralblatt Augenheilkd.* 1985;9:384-91.
22. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: 1. General concepts and classification. III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:Suppl:1-139.
23. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
24. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-210.
25. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460.
26. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991; 98: 1128-1134.

27. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1303-1307.
28. Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration a meta-analysis using Lineweaver–Burk plots. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:335-340.
29. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104: 7-21.
30. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with eye related macular degeneration. A case control study in the age related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107(12):2224-2232.
31. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. 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.
32. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years: The BlueMountains Eye Study. *Ophtalmology*. 2015;122(12):2482-9.
33. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT. Risk factors for incident age-related macular

- degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111:1280-1287.
34. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:409-18.
35. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the BlueMountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997;25:S13-15.
36. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsh JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106(6):1049-1055.
37. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY. Features of age-related maculopathy in a black population: The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 728-735.
38. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European journal of epidemiology* 2003;18:845-854.
39. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105:1359-1363.
40. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration and the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110: 1699-1700.
41. 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.

42. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100: 571-573.
43. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001; 20(2):227-253.
44. Klein R, Klein B, Jensen SC, Moss SE, Cruickshanks KJ. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmology* 1994; 101: 1969-1979.
45. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191–1199.
46. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, van Duijn CM, Stricker BH, de Jong PT. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-752.
47. Hammond BR, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(1):47-50.
48. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, Mellerio J, Beatty S. Macular pigment and percentage of body fat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3940-3950.
49. Bischoff DM, Flower RW. High blood pressure in choroidal arteries as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 398-399.
50. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13 : 171-175.
51. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104 : 216-219.

52. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age- related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1999; 27 : 197-199.
53. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:486-495.
54. Klein R. Epidemiology. In age-related macular degeneration. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Eds. Philadelphia: Mosby; 1999. p. 31-55.
55. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 1804-1812.
56. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiology* 1995; 110: 1701-1708.
57. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276: 1141–1146.
58. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114 : 1193-1196.
59. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study *Am J Epidemiol* 1998; 147: 103-110.
60. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The relation of age-related maculopathy to smoking. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1993;

137:190-200.

61. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and Age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:79-87.
62. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for Neovascularization for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 1701-1708.
63. Cruickshanks K., Klein R., Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 514-518.
64. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR, 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: 615-624.
65. Seddon JM, Chen CA, Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, In *Retina*, 4th Ed., Vol 2, Macular Disease, Philadelphia: Mosby Co, 2006 : Sec 4, Ch 58: 1017- 1027.
66. O'Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock LA, Beatty S. Diet and risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:712–722.
67. 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:

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Report No. 8. Arch Ophthalmol 2001; 119:1417–1436.
68. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. Nutr J 2003; 2: 20.
69. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No.3. JAMA Ophthalmol 2014; 132(2):142-149.
70. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2001; 73: 209-218
71. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts and fish intake. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1728- 1737.
72. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2003; 110:1526-1533.
73. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 1998;116: 506– 513.
74. Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age

related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 419-423.

75. Polack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996; 103:1546–1554.
76. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch S, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 359–367.
77. Sparrow JR, Miller AS, Zhou J. Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. Laboratory science. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:873– 878.
78. Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:536–537.
79. Ikram K, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and the risk of incident age-related macular disease: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005; 112:548–552.
80. Liew G, Kaushik S, Rochtchina E, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ. Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006; 113:1481–1487.
81. 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.

82. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. The twin study on age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:757-766.
83. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, Sepp T, Matharu BK, Brunce C, Harding SP, Clayton DG, Moore AT, Yates JR, Genetic Factors in AMDSG. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:427-431.
84. Heiba IM, Elston RC, Klein BE, Klein R. Sibling correlation and segregation analysis of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994; 11:51-67.
85. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Radical/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995; 102:371-381.
86. 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.
87. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, Keegan D, Hogg RE, Ambati BK. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 54:64-102.
88. Edwards AO, Ritter 3rd R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:421-424.
89. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age related macular degeneration. *Science* 2005; 308:385-389.

90. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Nouredine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:419-421.
91. Galan A, Ferlin A, Caretti L, Buson G, Sato G, Frigo AC, Fooresta C. Association of age-related macular degeneration with polymorphisms in vascular endothelial growth factor and its receptor. *Ophthalmology* 2010; 117:1769-1774.
92. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4):331-371.
93. Duke-Elder. *System of Ophthalmology*. Vol X Diseases of the retina. CV Mosby, St Louis 1967, 535-543.
94. Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, Aotaki-Keen A, Luttj DA, te Koppele JM, Miyata T, Hjelmeland LM. Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:775-779.
95. Wilcox DK. Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1205-1212.
96. Bressler SB, Bressler NM, Sarks SH, Sarks JP. Age related macular degeneration: nonneovascular early AMD, intermediate AMD and geographic atrophy, chapter 60 In: Ryan SJ, *Retina* 4th edition, China, Elsevier-Mosby, 2006, 1041-1074.
97. Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2970-

- 2975.
98. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 3: 27.
99. Schneiders, Greven C, Green R. Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Clinicopathologic correlation. Retina*.1998; 18: 242-250.
100. McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Luty GA. Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 1986-1993.
101. CurcioC, Leigh Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997; 117: 329-339.
102. The Foundation of American Acadmy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 12. Retina and Vitreous. 2001-2002.
103. Green WR, Mc Donnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology*. 1985; 92: 615-627.
104. Grossniklaus HE, Green WR. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically excised choroidal neovascularization. *Submacular Surgery Trials Research Group. Arch Ophthalmol* 1998; 116: 745-749.
105. Sarks S, Sarks J. Age-Related Maculopathy: Nonneovascular Age Related Macuklar Degeneration and the Evolution of Geographic Atrophy. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1064-1099.
106. Bressler SB, Bressler NM, Gragoudas ES. Age-related macular degeneration: drusen and geographic atrophy. In: Albert DM, Jakobiec FA, ed. *Principles and practice in Ophthalmology*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
107. Bressler SB Maguire MG Bressler NM Fine SL. The Macular

- Photocoagulation study group the relationship of drusen and abnormalities of RPE to the prognosis of ARMD. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1442-1447 .
108. Zarbin MA. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Earl Ophthalmol*. 1998; 8 (4): 199-206.
 109. 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: 741-747.
 110. The Foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 4. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 2001-2002; 141-144.
 111. Pesce A, Santiago F, Gree WR. Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. *Age-Related Macular Degeneration*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 40–43.
 112. McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Luty GA. Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1986–1993.
 113. Hyman L. Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. *Age-related macular degeneration: Principles and practice*. Raven Press: New York, 1992: 1-35.
 114. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006; 113: 260–266.
 115. Gitter KA, Schatz H, Yanuzzi LA, et al. Laser Photocoagulation of Retinal Disease. Classification of Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-

- Related Macular Degeneration. San Francisco: Pacific Medical Press; 1988.
116. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve antiVEGF tedavi. Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi, 1. baskı. İstanbul Retina Enstitüsü. 2010;5:66-78.
117. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. Br J Ophthalmol. 1985; 69: 397-403.
118. Lewis ML. Idiopathic serous detachment of the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 620-624.
119. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM. Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. Am J Ophthalmol. 1979; 88: 643-651.
120. Green SN, Yarian D. Acute tear of the retinal pigment epithelium. Retina. 1983; 3: 16-20.
121. Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2010; 94:918-925.
122. American Academy of Ophthalmology, Basic and Science Course, Section 12: Retina and Vitreous 2008: 7-18,20-21.
123. Novack GD. Neovascularization due to age-related macular degeneration. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008; 48: 61-78.
124. Friedman NJ, Kaiser PK. The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology. 3 ed: Saunders Elsevier; 2009.
125. Wilson F. Practical Ophthalmology: A Manual for Beginning Residents. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2005.
126. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration, Preferred Practice Pattern. 2008.

127. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 2015; 19: 4446-4448.
128. Staurengi G, Bottoni F, Giani A. Clinical applications of diagnostic indocyanine green angiography. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, editors. *Retina*. London: Elsevier Saunders; 2013. p. 51–81.
129. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. Current uses and indications for indocyanine green angiography. *J Fr Ophtalmol* 2011; 34: 568–582.
130. Bhagat N, Flaxel CJ. Non-Exudative Age-Related Macular Degeneration Chapter 6. In: Lim JJ. *Age-Related Macular Degeneration*, Second Edition. New York. Taylor and Francis Group. 2007: 97-109.
131. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015.
132. Yıldız P, Dönderici Ö. Beyin Sağlığında Beslenmenin Etkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016; 38 (Özel Sayı 1): 8-12.
133. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 1994; 272: 1413-1420.
134. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004; 75: 216-230.

135. Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group.. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 2329-2335.
136. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115: 334-341.
137. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 656-665.
138. Neelam K, Hogg RE, Stevenson MR, Johnston E, Anderson R, Beatty S, Chakravarthy U. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008; 15: 389-401.
139. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, Kurinij N, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD; 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: 671-679.
140. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Klein R, Sperduto RD; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126: 1274-1279.
141. Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study Research Group. {omega}-3 Long-

chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 1601-1607.

142. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 912-918.

143. Ladas ID, Chatziralli IP, Kotsolis AI, Douvali M, Georgalas I, Theodossiadis PG, Rouvas AA. Intravitreal Ranibizumab versus thermal laser photocoagulation in the treatment of extrafoveal classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012; 228: 93-101.

144. Ozturk T, Oner H, Saatci AO, Kaynak S. Low-fluence photodynamic therapy combinations in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5: 377-383.

145. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18;CD002030.

146. Eyetech study group: Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22-143-152.

147. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-2816.

148. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group.

- Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1508-1521.
149. Yüzbaşıoğlu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Injection in Retinitis Pigmentosa *Curr Eye Res*. 2009; 34:231-237.
150. Yüzbaşıoğlu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Simultaneous intravitreal and intracameral injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25:259-264.
151. Stephan Michels, MD, Philip J. Rosenfeld, MD, PhD, Carmen A. Puliafito, MD, MBA, Erin N. Marcus, MD, MPH, Anna S. Venkatraman, MS Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study Presented at: Macula Society Annual Meeting, February 25, 2005; Key Biscayne, Florida.
152. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliafito CA, ve ark. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26: 495-511.
153. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, ve ark. Intravitreal bevacizumab (avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2006; 113: 363-372.
154. Luthra S, Naryanan R, Marques EA, ve ark. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006; 26: 512-518.
155. Martin DF, Maguire Mg, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe G.

Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2011; 364:1897–1908.

156. Kim KJ, Li B, Houck Ketal. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; 7: 53–64.
157. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Senel A, Bahcecioglu H. Combination treatment with intravitreal injection of ranibizumab and reduced fluence photodynamictherapy for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: preliminary clinical results of 12-month follow-up. *Retina*. 2011; 31:1279-1286.
158. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edemaassociatedwithretinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25:545-550.
159. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R, Şenel A, Bahçecioglu H. Results of intravitreal ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration *Journal Of Retina-Vitreous* 2010, vol 18, num 2.
160. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular agerelated macular degeneration: results of arandomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125:1460-1469.
161. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144:850-857.

162. Heier JS. Ranibizumab: Two-year ANCHOR study: The ANCHOR study of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic subfoveal CNV secondary to AMD: Two-year results. In AAO 2007; Retina.
163. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:239-248.
164. Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2008; 222:321-323.
165. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119:2537-2548.
166. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of BDNF protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport, *J Neurosci*, 1997, 17:2295-2313.
167. Afarid M, Torabi-Nami M, Zare B. Neuroprotective and restorative effects of the BDNF in retinal diseases. *Journal of Neurological Sciences*, 2016, 363:43-50.
168. Dai M., Xia XB., Xiong SQ. BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells, *J. Cell. Physiol.*, 2012, 227:596–603.
169. Behl T, Kotwani A. Downregulated Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Oxidative Stress in the Pathophysiology of Diabetic Retinopathy, *Can J Diabetes*, 2016, 16:1499-2671.
170. Feng L, Chen H, Yi J, Troy JB, Zhang HF, Liu X. Long-term protection of retinal ganglion cells and visual function by BDNF in mice with ocular

hypertension, Glaucoma, 2016, 57:3793-3802.

171. Feng L, Puyang Z, Chen H, Liang P, Troy JB, Liu X. Overexpression of BDNF protects large retinal ganglion cells after optic nerve crush in mice, Disorders of Nervous System, 2017, 4:1-8.
172. Hoh Kam J, Lenassi E, Jeffery G. Viewing ageing eyes: diverse sites of amyloid Beta accumulation in the ageing mouse retina and the up-regulation of macrophages. PLoS One. 2010; 1;5.
173. Dentchev T, Milam AH, Lee VM, Trojanowski JQ, Dunaief JL. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. Mol Vis 2003; 9:184–190.
174. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:11830–11835.
175. Loeffler KU, Edward DP, Tso MO. Tau-2 immunoreactivity of corpora amylacea in the human retina and optic nerve. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34:2600-2603.
176. Wang L, Clark ME, Crossman DK, Kojima K, Messinger JD, Mobley JA, Curcio CA. Abundant lipid and protein components of drusen. PLoS One. 2010; 23;5:e10329.
177. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. 2011; 95:14-25.
178. Xu G, Li W, Tso A. Apoptosis in age-related macular degeneration. 1998; 34:59-61.
179. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair

- as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. 2013; 14:401-416.
180. Angelucci F, Gelfo F, De Bartolo P, Caltagirone C, Petrosini L. BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. 2011; 59:1-4.
181. Ciammola A, Sassone J, Cannella M, Calza S, Poletti B, Frati L, Squitieri F, Silani V. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington's disease patients. 2007; 144B:574-577.
182. Lee JG, Shin BS, You YS, Kim JE, Yoon SW, Jeon DW, Baek JH, Park SW, Kim YH. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly korean with dementia. 2009; 6:299-305.
183. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, Puyan S, Chamacham T, Zahedi F, Zarrineghbal M. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma. Optometry. 2009 ;80:635-8.
184. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Heidari MH, Puyan S, Abasov F. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. Optom Vis Sci. 2011; 88:80-5.
185. Liu SY, Du XF, Ma X, Guo JL, Lu JM, Ma LS. Low plasma levels of brain derived neurotrophic factor are potential risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients, Molecular and Cellular Endocrinology. 2016; 420: 152-158.
186. Guo M, Liu H, Li SS, Jiang F, Xu J, Tang YY. Low serum brain-derived neurotrophic factor but not brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is associated with diabetic retinopathy in chinese type 2 diabetic patients, Retina, 2017; 37:350-358.

187. Afarid M, Torabi-Nami M, Nemati A, Khosravi A, Malekzadeh M. Brain-derived neurotrophic factor in patients with advanced age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2015;18;8:991-995.
188. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002;87:728–734.
189. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115–123.
190. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. 2013;14:401-416 .
191. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor, Growth Factors, 2004; 22:123-131.
192. Iuvone PM, Boatright JH, Tosini G, Ye K. N-acetylserotonin: circadian activation of the BDNF receptor and neuroprotection in the retina and brain. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801:765-771.
193. Barteselli G, Bartsch DU, Weinreb RN, et al. Real-time full- depth visualization of posterior ocular structures: comparison between Full-depth imaging spectral domain optical coherence tomography and swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016; 36:1153–1161.
194. Barteselli G, Bartsch DU, Viola F, Mojana F, Pellegrini M, Hartmann KI, Benatti E, Leicht S, Ratiglia R, Staurengghi G, Weinreb RN, Freeman WR. Accuracy of the Heidelberg Spectralis in the alignment between near-infrared

- image and tomographic scan in a model eye: a multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:588–592.
195. Kim HJ, Lee SY, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Glaucoma diagnostic ability of layer-by-layer segmented ganglion cell complex by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 1:4799–4805.
196. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, Barteselli G. Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:6333– 6338.
197. Chhablani J, Rao HB, Begum VU, Jonnadulla GB, Goud A, Barteselli G. Retinal ganglion cells thinning in eyes with nonproliferative idiopathic macular telangiectasia type 2A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 1416–1422.
198. 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; 160:602–607.
199. 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; 56:3976–3983.
200. Savastano MC, Minnella AM, Tamburrino A, Giovinco G, Ventre S, Falsini B. Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: evidence by SD-OCT segmentation analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 29:560–566.
201. Yenice E, Sengün A, Soyugelen Demirok G, Turaçlı E. Ganglion cell complex thickness in nonexudative age- related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2015; 29:1076– 1080.

202. Keane PA, Mand PS, Liakopoulos S, Walsh AC, Sadda SR. Accuracy of retinal thickness measurements obtained with Cirrus optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1461–1467.
203. Lee HJ, Kim MS, Jo yj, Kim JY. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in retinal diseases repetability study of spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophtalmol* 2015; 60:283-289.
204. Muftuoglu IK, Ramkumar HL, Bartsch DU, Meshi A, Gaber R, Freeman WR. Quantitative analysis of the inner retinal layer thicknesses in age-related macular degeneration using corrected optical coherence tomography segmentation. *Retina*. 2017 Jun 23.
205. Feng L, Chen H, Yi J, Troy JB, Zhang HF, Liu X. Long-Term Protection of Retinal Ganglion Cells and Visual Function by Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mice With Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;1;57:3793-3802.