

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

**EKSUDATİF (YAŞ) TIP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNDA ANTİ VEGF TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN GENETİK POLİMORFİZM İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burçin KEPEZ YILDIZ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şengül ÖZDEK**

ANKARA-2013

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

**EKSUDATİF (YAŞ) TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNDA ANTİ VEGF TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN GENETİK POLİMORFİZM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burçin KEPEZ YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şengül ÖZDEK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 01-
2012/64 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beceri ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin planlanması ve yürütülmesinde eşsiz katkıları olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Şengül Özdek'e, her daim desteklerini yanımda hissettiğim, eğitimimi en iyi şekilde almamı sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU, Prof. Dr. Fikret AKATA, Prof. Dr. Mehmet ÜNAL, Prof.Dr. Merih ÖNOL, Prof. Dr. Meral OR, Prof. Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof.Dr. Gökhan GÜRELİK, Doç.Dr Onur KONUK, Doç. Dr. Ahmet HONDUR, Uzm. Dr. Zeynep AKTAŞ ve Uzm.Dr. Murat HASANREİSOĞLU, Doç.Dr. Bahri AYDIN'a;

Tezimin hazırlanması sürecinde genetik çalışmanın planlanması ve verilerin analizi konusunda özveriyle çalışan sayın hocam Prof.Dr. Mehmet Ali Ergün ve sevgili eşi Uzm. Biyolog Sezen Güntekin Ergün'e;

Tezimin metodolojisinde yer alan biyokimyasal analizlerde bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Şehri Elbeg'e;

Asistanlığım süresince her türlü sıkıntımı, sevincimi paylaştığım, bu zorlu süreçte birlikte yol aldığım, her anıma renk katan asistan arkadaşlarıma;

Klinikte çalıştığım süre boyunca yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm personel, hemşire, sekreter, teknisyen arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni tüm kararlarımda destekleyip bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla bana her daim güç veren sevgili annem babam ve ağabeyime;

Zor zamanları katlanılır kılan, en büyük desteğim, sevgili eşim K. İlker YILDIZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Burçin Kepez YILDIZ

ANKARA-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
RESİM LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MAKULA ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİSİ.....	4
2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TANIMI- EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.4. MAKULA BÖLGESİNDE YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER.....	11
2.5. YBMD- PATOGENEZ.....	14
2.6. VEGF	15
2.6.1. VEGF Reseptörleri	17
2.6.2. VEGF Salgılanması	17
2.6.3. VEGF – A Fonksiyonları	18
2.6.4. Oküler Anjiogenezde ve YBMD 'de VEGF'in Rolü	19
2.7. YBMD-KLİNİK	20
2.7.1. Kuru Tip YBMD	21

2.7.1.1.	DRUSEN.....	23
2.7.1.2.	RPE Değişiklikleri	24
2.7.1.3.	Coğrafik Atrofi.....	25
2.7.2.	Yaş Tip (Eksudatif) YBMD	26
2.8.	YBMD AYIRICI TANI.....	29
2.9.	YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TANI.....	30
2.9.1.	Fundus floresein anjiyografi (FFA).....	31
2.9.2.	İndosiyenin Yesili Anjiyografisi	32
2.9.3.	Optik Koherens Tomografi	32
2.10.	TEDAVİ.....	35
2.10.1.	Gözlem	35
2.10.2.	Medikal Tedavi.....	35
2.10.3.	Lazer Fotokoagulasyon	36
2.10.4.	Fotodinamik Tedavi (FDT)	37
2.10.5.	Antianjiyojenik ve İntravitreal Enjeksiyon Tedavisi.....	37
2.10.6.	Cerrahi Tedavi.....	46
2.11.	İNFLAMASYON VE YBMD	48
2.11.1.	Kompleman Sistemi	53
2.12.	GENETİK VE YBMD	55
2.12.1.	YBMD’da Etyopatogeneizde Suçlanan Genler.....	61
2.12.1.1.	Kompleman Faktör H.....	61
2.12.1.2.	Kompleman Faktör B ve C2	64
2.12.1.3.	Kompleman Komponent 3 (C3).....	66

2.12.1.4. ARMS2 (Age Related Maculopathy Susceptibility 2) VE HTRA1 (HTRA Serine Peptidase 1)	67
2.12.1.5. VEGF Geni	71
2.12.1.6. Apolipoprotein E (APOE) Geni	73
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	74
3.1. IL-6 DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ.....	78
3.2. GENETİK ANALİZ	79
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	86
4. BULGULAR	88
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	88
4.2. KONTROL GRUBU- HASTA GRUBU KARŞILAŞTIRILMASI.....	89
4.3. TEDAVİYE İYİ CEVAP VEREN VE TEDAVİYE CEVAPSIZ GRUPLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	92
4.3.1. Klinik Aktivite Skoru	92
4.3.2. Görme Keskinliği	93
4.3.3. Uygulanan Tedaviler	94
4.3.4. Lezyon Tipi Dağılımı	95
4.3.5. Pigment Epitel Dekolman	95
4.3.6. PRN tedavi – Takip Süresi	96
4.3.7. Santral Foveal Kalınlık (OKT sonuçları)	97
4.3.8. Lezyon Boyutu	98
4.3.9. İntravitreal Enjeksiyona Sekonder Komplikasyonlar.....	99

4.3.10. Diğer Göz	99
4.3.11. IL-6 Düzeyleri	100
4.3.12. CFH Y402H, VEGF rs 699947, VEGF rs 2146323 Tek Nükleotid Polimorfizm Sonuçları	102
4.4. GENOTİP- KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ DEĞİŞİM İLİŞKİSİ.....	104
4.4.1. IL-6.....	104
4.4.2. Lezyon Tipi	105
4.4.3. Diğer göz	106
4.4.4. Görme Keskinliği	106
4.4.5. Pigment Epitel Dekolman Yüksekliği.....	107
4.4.6. Santral Foveal Kalınlık (OKT).....	107
4.4.7. Lezyon Boyutu	107
4.4.8. Aylık ortalama enjeksiyon Sayısı (PRN enjeksiyon sayısı/ PRN takip süresi)	108
5. TARTIŞMA.....	112
6. SONUÇ.....	128
7. KAYNAKLAR.....	129
8. ÖZET	169
9. SUMMARY	172
10. ÖZGEÇMİŞ.....	175

KISALTMALAR

YBMD	: Yaşa bağı makula dejenerasyonu
SNP	: Single nucleotide polymorphism
Y402H	:Tirozin 402 Histidin
C3b	: Kompleman komponent 3b
KFH	: Kompleman faktör H
CRP	: C reaktif protein
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
AREDS	: Age Related Eye Disease Study
KNV	: Koroidal neovaskularizasyon
RPE	: Retina pigment epiteli
TGF	: Transforming growth factor
PDGF	: Platelet derived growth factor
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor
FFA	: Fundus floresein anjiografi
OKT	: Optik koherens tomografi
İSYA	: İndosiyanin yeşil anjiografi
PED	: Pigment epitelyum dekolmanı
SFK	: Santral foveal kalınlık
FDT	: Fotodinamik tedavi
VEP	: Visual evoked potential
ERG	: Elektoretinogram
BDES	: Beaver Dam Eye Study
BMES	: Blue Mountain Eye Study
CVHS	: Cardiovascular Health Study
ARMS2	: Age related maculopathy susceptibility 2

HTRA1	: HTRA serine peptidase 1
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör α
PRN	: Pro Re Nata
PZR	: polimeraz zincir reaksiyonu
b.ç	: baz çifti
IL-6	: interlökin 6
HWE	: Hardy Weinberg
SVO	: Serebrovasküler Olay

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	YBMD ile ilişkili genler	57
Tablo 2.	Farklı populasyonlarda CFH Y402H polimorfizmi YBMD ilişkisi	63
Tablo 3.	C2 SNP'leri ve YBMD ilişkisi	65
Tablo 4.	Kompleman faktör B SNP'leri ve YBMD ilişkisi	65
Tablo 5.	Kompleman komponent 3 SNP'leri ve YBMD ilişkisi	67
Tablo 6.	Kontrol gruplarında rs 1047286 için alel sıklığı, metaanaliz 2007-2010	67
Tablo 7.	Çeşitli Çalışmalar: YBMD 'da HTRA1 varyant (rs11200638) dağılımı	70
Tablo 8.	rs10490924 (ARMS2) -YBMD ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar	71
Tablo 9.	Klinik Aktivite Skorlaması	76
Tablo 10.	Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri	88
Tablo 11.	Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Hardy- Weinberg Dengesi (HWE) Sonuçları	89
Tablo 12.	Hasta ve kontrol gruplarındaki CFH Y402H polimorfizm sıklıkları [Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)].	90
Tablo 13.	Hasta ve kontrol gruplarındaki VEGFA geni rs699947 SNP SNP bölgesindeki polimorfizm sıklıkları [Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)]	90
Tablo 14.	Hasta ve kontrol gruplarındaki VEGFA geni rs2146323 SNP bölgesindeki polimorfizm sıklıkları [Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)]	91

Tablo 15.	Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların IL-6 Düzeyleri	91
Tablo 16.	Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Tedaviye Yanıt Vermeyen Gruplara Göre İlk Görme Keskinliği, PED Yüksekliği (μm), SFK (μm), AS ve Lezyon Boyutu (mm^2)	100
Tablo 17.	Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Diğer Klinik Özellikleri	101
Tablo 18.	Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Allel Frekansı ve Genotip Yönünden Dağılımı	102
Tablo 19.	Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların İkili Genotip Kombinasyonları Yönünden Dağılımı	103
Tablo 20.	Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Üçlü Genotip Kombinasyonları Yönünden Dağılımı (CFH, rs2146323, rs699947)	103
Tablo 21.	Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Baseline Klinik Ölçümler	104
Tablo 22.	Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre IL-6 Düzeyleri	105
Tablo 23.	Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Lezyon Tipleri Yönünden Olguların Dağılımı	105
Tablo 24.	Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Diğer Göz Yönünden Olguların Dağılımı	106
Tablo 25.	Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre PRN Tedavi / Takip Süresi Düzeyleri	108
Tablo 26.	Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, OKT ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin Y402H Genotiplerine Göre İncelenmesi	109

Tablo 27. Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, OKT ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin rs2146323 Genotiplerine Göre İncelenmesi.....	110
Tablo 28. Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, SFK ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin rs699947 Genotiplerine Göre İncelenmesi.....	111

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Makula anatomisi	5
Şekil 2.	Yaşlanma ile YBMD ilişkisi	13
Şekil 3.	KNV gelişimi.....	20
Şekil 4.	Coğrafik Atrofi	25
Şekil 5.	KNVM Gelişimi	28
Şekil 6.	YBMD hastalığı ile ilişkili gen lokusları.....	61
Şekil 7.	Complement factor H (CFH) gen lokusu	64
Şekil 8.	ARMS2 gen lokusu	70
Şekil 9.	Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda AS değişimi (ortanca).....	93
Şekil 10.	Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda Görme Keskinliği değişimi (ortanca)	94
Şekil 11.	Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda PED yüksekliği değişimi,µm (ortanca)	96
Şekil 12.	Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda SFK değişimi, µm (ortanca)	97
Şekil 13.	Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda Lezyon Boyutu değişimi (ortanca) (mm ²).....	98

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

- Resim 1.** RPE-koroid yama grefti uygulanmış bir hastamıza ait postoperatif görüntüler 48
- Resim 2.** Agaroj jel elektroforezinde yürütüldükten sonra CFH geni rs 1061170 SNP bölgesine ait kesim ürünleri 84
- Resim 3.** Agaroj jel elektroforezinde yürütüldükten sonra VEGF geni rs 699947 SNP bölgesine ait kesim ürünleri 85
- Resim 4.** Agaroj jel elektroforezinde yürütüldükten sonra VEGF geni rs 2146323 SNP bölgesine ait kesim ürünleri 86

1. GİRİŞ

Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte ileri yaş hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. Bu grup hastalıklardan biri olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstünde en önemli körlük nedenidir (1) ve ciddi görme kaybının %90'ından sorumludur (2). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), makulayı tutan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, prevalansı yaşla artan, ilerleyici, kalıcı santral görme kaybına neden olan hastalıktır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu heterojen bir klinik tablo gösterir. Etiyolojisinde çok sayıda genetik ve çevresel risk faktörleri mevcuttur (3). Makular dejenerasyonun oluşumunda temel risk faktörü ilerleyen yaştır. Ağır görme kaybı, yaşla birlikte artış göstermektedir. Bunun yanı sıra genetik, cinsiyet (kadınlarda daha fazla), açık renkli göz, hipertansiyon, kalp hastalığı, sigara kullanımı ve UV ışınları da diğer risk faktörlerinden bazılarıdır (4,5).

Son zamanlarda 1 q 32 kromozomu üzerinde bulunan Kompleman H geninde tespit edilen bir tek nukleotid polimorfizminin (SNP, rs1061170) kodlamada varyasyona sebep olduğu (Y402H) ve bu varyasyonun yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (6-9).

Kompleman faktör H (KFH) tek polipeptid zincirli bir glikoproteindir ve plazmada 110-615 µg/ml düzeyinde bulunur. Faktör H C3b'ye bağlanarak alternatif yolun bozulmasını hızlandırır ve faktör I ile C3b'nin proteolitik inaktivasyonunda kofaktör görevi görür. Bu faktörün yokluğu alternatif kompleman

yolunun kontrolsüz aktivasyonuna ve inflamasyona katkıda bulunur (10). Kompleman H genindeki Y402H (Tirozin 402 Histidin) polimorfizmi hem eksudatif (11,12) hem ileri derecede atrofik (13) makula dejenerasyonu ile ilişkilendirilmiş hem de progresyondan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (14).

Ancak yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fenotipi ve kompleman H genotipi ile tedavi ilişkisi etkinliğini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (15-19).

Ancak yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada KFH ve ARMS2 genleri için risk alelleri (C ve T) taşıyan YBMD hastalarının taşımayanlara göre daha genç yaşta tanı aldıkları ve görme keskinliğindeki artışın risk aleli taşımayan bireylerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (20).

CRP, IL-6 gibi inflamatuvar biyomarkerların da YBMD progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. (21) Ancak bu biyomarkerların kompleman H polimorfizmi ve onun tetiklediği inflamatuvar kaskad ile ilişkisi net değildir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezis ve vasküler permeabilitede anahtar bir rol oynar ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir..Yaş tip makula dejenerasyonu tedavisinde Anti VEGF ilaçlar oldukça güncel ve popüler bir tedavi yaklaşımı olarak yer bulduğundan VEGF-A genindeki polimorfizmler ve bu varyasyonların tedaviye cevaba etkisi ilgi uyandırmaktadır. Bu konuda yapılan VEGF gen polimorfizmi- tedavi etkinliği ilişkisini irdeleyen çalışmalar mevcuttur. (20,22)

Ülkemizde yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile genetik varyasyonların ilişkisini araştıran çalışmalar henüz kısıtlı sayıdadır ve VEGF-A

ile ilişkili en sık izlenen tek nükleotid polimorfizmlerinden rs 699947 ve rs2146323'ü araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Bizim bu çalışmadaki amacımız literatürde bildirilen tedaviye cevap-genotip ilişkisini kendi ülkemizde araştırmaktır. Tedaviye cevapsızlığın altında yatan genetik etkenleri bilmek yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patofizyolojisi hakkında da yeni bilgiler verecektir.

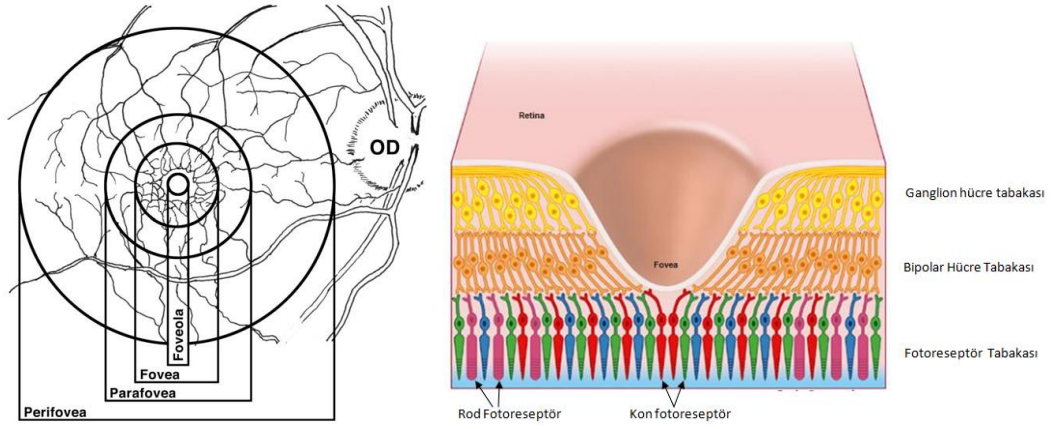
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAKULA ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Makula; sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösteren, yaklaşık çapı 5,5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yeralan alandır. (23) Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görüldüğü için makula lutea (sarı nokta) verilmiştir. Bu pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Santral alanda (foveadan 0.25 mm çap içinde) lutein/ksantin 1:2.4, periferde ise (2.2-8.7 mm) 2:1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.

Makula dört konsantrik zona ayrılır. Merkezdeki foveola fovea ile çevrelenirken sırayla dışa doğru parafovea ve perifovea yer almaktadır. (şekil 1) En merkezi kısım 250-350 µm çapında olan foveoladır ve retinada en yüksek kon yoğunluğuna sahip olan alandır. Ayrıca kon fotoreseptörleri ile Müller hücre uzantılarından ibaret olan bu bölüm retinanın en ince bölümünü oluşturur ve kalınlığı ancak 100 µm civarındadır (24).

Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar.



Şekil 1. Makula anatomisi

Fovea foveolaya komşu alanda uzanan yaklaşık 1,5 mm çapında bir alandır ve yaklaşık optik sinir başı ile aynı büyüklüktedir Foveanın kenarı (margo fovea) biyomikroskopik olarak, çapı 1.5 mm (1500µm) ve kalınlığı 0.55 mm olan iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması olarak görülür. Bu kenar retinanın en kalın bölümüdür. Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabaka da kaybolur.

Fovea etrafında 0.5 mm genişliğinde **parafovea** yer alır ve bu alan ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu alandır. Bu bölgede rod/kon oranı 1'dir. Makulanın 1.5 mm çapında en periferdeki kısmı ise **perifovea** olarak adlandırılır. Ganglion hücre katının tek kat nükleustan oluştuğu periferik retina ile birleşir ve rod/kon oranı: 2'dir.

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TANIMI- EPİDEMİYOLOJİSİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu makula bölgesinde nöroretina- retina pigment epiteli,-Bruch membranı- koryokapillaris kompleksi dejenerasyonu ile seyreden multifaktöriyel, ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur (25-27).

Tüm yaş gruplarında izlenen körlüğün üçüncü en sık sebebi ve 60 yaş ve üstü popülasyonda geri dönüşümsüz körlüğün en sık nedeni olarak bilinir. Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevalansı değişiklik göstermektedir. Bu değişikliklerin nedeni YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş, sosyodemografik ve genetik farklılık göstermesine dayanmaktadır. Dünyada Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralyada tüm körlüklerin %50'sinden yaşa bağlı makula dejenerasyonu (27) sorumludur ve dünya genelinde bakacak olursak erişkin popülasyonda %3 gibi bir prevalansı mevcuttur (28).

Hastalığın insidansı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır. Framingham çalışmasında YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş üzerinde ise %28 olarak bulunmuştur (29).

Beaver Dam çalışmasında erken ve geç YBMD'nin 5 yıllık kümülatif insidansı belirlenmiştir. Erken YBMD'nin 43-54 yaş arasında %3,9 iken 75 yaş üzerinde %22,8'e yükselmiştir. Geç YBMD'nin insidansı tüm yaş gruplarında %0,9, 75 yaş ve üzerinde %5,4 olarak saptanmıştır (30). Avustralya halkının verilerine dayanarak yapılan Blue Mountain Eye Study çalışmasında ise yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunun prevalansı %1.94 olarak bildirilmiş ve ileri yaşın hastalık prevalansı ile güçlü bir ilişkisi olduğu belirtilmiştir. ($p<0.001$) 55 yaş altında hastalık prevalansı %1.3 iken 55 yaş üstü %28 olarak bulunmuştur. (31) Yine Avustralyada yapılan diğer bir çalışma olan Visual Impairment Project (VIP) çalışmasında da 60 yaş civarında 5 yıllık kümülatif insidansın kuru ve yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu için %0, ve %13 olduğu; 70-79 yaş arası ise

bu oranların %20-%6.3 olarak değiştiği bildirilmiştir (32,33). Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 yılı kayıtlarına göre 80 yaş ve üstü populasyonun %15’inde yaşa bağlı makula dejenerasyonu izlendiği bildirilirken bu sayının 2020 yılı itibari ile 2,95 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (34). Ortalama yaşam süresi gittikçe arttığı için dünya genelinde bu sayının 80 milyon olacağını ngren yayınlar mevcuttur (35).

2.3. YAşA BAğLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemiyolojik çalışmalara dayanarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini arttıran bazı faktörler belirlenmiştir.

Yaş: En önemli risk faktörüdür. 60-80 yaş aralığında olan populasyon 60 yaş altı populusyona göre 3 kat daha riskli bulunmuştur (32, 36,37).

Cinsiyet: Kadınlarda, 75 yaş ve üzerinde erkeklere oranla erken YBMD’nin iki kat, geç YBMD’nin yedi kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (30,31,38).

İrk: Beyaz ırkta (%1.91-%3.5) tüm yaşa bağlı makula dejenerasyonu tipleri zenci ırka (%0.19- %1.4) göre daha sık izlenir (36,39). Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de melaninin oksidatif hasara sebep olan ve hücresel yıkımın bir göstergesi olan lipofuskinin oluşumunu engelleyerek koruyucu olabildiği düşünülmektedir. Ancak 2001 de Kayatz ve arkadaşları erken dönem yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan ve olmayan hastaları

karşılaştırdıklarında makula pigmentleri ve melanin açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır (40).

Sigara: Sigara kullanımı ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda sigara içme öyküsü bulunan kişilerle halen sigara kullanan kişilerin hiç içmemiş bireylere göre 5-10 yıl daha erken yaşa bağlı makula dejenerasyonu tablosu ile karşılaştıkları belirtilmektedir (41,42). Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu içinse risk bu bireylerde 2 kat ve daha fazladır (43). YBMD ile sigara arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur. Sigara içimini bıraktıktan sonra risk giderek azalır. Sigara kullanımının antioksidan düzeyini azaltarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu insidansını arttırdığı düşünülmektedir (42). Günde bir paket sigara içen insanların β karoten düzeylerinin sigara kullanmayan bireylerin ancak %72'si kadar olduğu gösterilmiştir (44). Suçlanan diğer bir mekanizma ise sigaranın vazokonstrüktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesidir (45).

Işık Maruziyeti: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu- ışık maruziyeti arasındaki ilişki ile ilgili birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Örneğin Stryker ve arkadaşları yazın açık havada geçirilen zamanın yaşa bağlı makula dejenerasyonu sıklığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildirmiş (44), Darzins ve arkadaşları ise İngiltere'de yaptıkları araştırmada herhangi bir ilişki saptamamışlardır (46). Baever Dam çalışmasında da yine UV ışınlarının yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini arttırdığı belirtilmiştir (30).

Hipertansiyon: Bazı çalışmalarda sistemik hipertansiyonun YBMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin Hyman ve arkadaşları Diastolik basıncın >95 mm Hg olmasının yaş tip YBMD ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (47). AREDS çalışmasında da kontrolsüz hipertansiyonun coğrafik atrofi ve yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini arttırdığı belirtilmiştir (35). Ayrıca Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat artırdığı gösterilmiştir (48).

Vücut/Kitle İndeksi:

Obezitenin artmış oksidatif stresle beraber lipoprotein profilinde değişime ve artmış inflamasyona sebep olarak makulada lutein ve zeaksantin düzeyinin azalması ile YBMD için risk oluşturduğu düşünülmektedir (49).

Katarakt cerrahisi

Yaş tip YBMD ve coğrafik atrofinin katarakt cerrahisi geçirmiş hastalarda %6- 7,5 oranında izlenirken fakik hastalarda %0,7 oranında geliştiği gözlemlenmiştir (50), bu durumdan sorumlu olabilecek bazı nedenler ileri sürülmüştür. Ameliyatta kullanılan ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi bunlardan birisidir (51). Katarakt ameliyatı sonrasında görülen inflamatuvar olaylar veya kataraktın alınması ile hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruz kalması hasarın şiddetlenmesine yol açıyor olduğu düşüncesi bir diğer açıklayıcı neden olarak ileri sürülmektedir. Fakat ultraviyole filtreli intraoküler lens kullanımının hastalığın ilerlemesi üzerinde düzeltici bir etkisi saptanmamıştır (52).

Ayrıca Age-Related Eye Diseases Study Research (AREDS) çalışma grubunun 2003 Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) kongresinde sunduğu verilere göre, katarakt operasyonunun var olan lezyonun ağır neovasküler YBMD'ye ilerlemesinde belirgin etkisinin olmadığı bunun yanında coğrafik atrofiye anlamlı miktarda ilerlemeye neden olduğu belirtilmiştir (53). Sonuç olarak katarakt cerrahisinin YBMD üzerine olası etkisi henüz bilimsel olarak ispatlanamamıştır.

Genetik predispozisyon: YBMD'nin genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu ilk olarak 1983'te vaka-kontrol çalışması ile gösterilmiştir (54). Daha sonra yapılan segregasyon analizleri (55), ikiz çalışmaları (56) klasik bağlantı çalışmaları (57) bu ilişkiyi kesin olarak ortaya koymuştur. Monozigotlarda dizigot ikizlere göre daha yüksek prevalans tespit edilmiştir (58).

Ayrıca YBMD hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında daha sık hastalık izlenmesi de genetik faktörün önemli olduğunu ispat etmektedir (59).

İlaçlar: Beta-bloker antihipertansif ilaç kullananlarda erken YBMD riskinde anlamlı ilişki görülürken, aspirin ve kolesterol düşürücü ilaçların (statinler) antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı koroid neovaskülarizasyon (KNV) riskini azaltabileceği düşünülmektedir (60). Ancak, statinlerin ve aspirinin YBMD riskinin azalttığını gösteren çalışma yoktur.

Diğer: Hiperhomosistinemide trombozise yatkınlık yaratarak, koriokapillerin damar duvarlarında kalınlaşma oluşturarak, koroidde ekstrasellüler matriks artışı yaparak iskemi oluşturur. Bu patolojinin oluşturduğu iskemi sebebiyle özellikle yaş tip YBMD gelişim riskini arttırdığı bildirilmiştir (61).

Ayrıca hiperopik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın druzen ve neovasküler

YBMD olduğu saptanmıştır (62).

2.4. MAKULA BÖLGESİNDE YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

İlerleyen yaşla birlikte hem RPE, hem Bruch membranı ve koryokapillarisde bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelir (şekil 2). Bu süreçte ilk değişiklikler retina pigment epitelinde izlenmektedir. RPE fotoreseptörler için hayati olan metabolik ve destekleyici fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca kan-retina bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasında ve vitamin A bağımlı vizüel siklusa önemli yeri vardır. Fotoreseptörlerin dökülen apikal dış segmentleri de RPE tarafından fagosite edilir. Yaşla beraber RPE hekzagonal morfolojisini kaybederek sayıca azalmaya başlar (63) ve melanozomlarını kaybeder (64). Melanin kaybı oksidatif hasarı artırır. Ayrıca ileri yaş ile birlikte, retina pigment epiteli hücrelerinde lipofuksin içeren artık maddeler birikmeye başlar. Bu artık maddeler fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu sonucu oluşan maddelerdir (65). Artık maddeler, retina pigment epiteli sitoplazmasının ilk dekada %1'ini, 80 yaşında ise %19'unu işgal etmektedir (64).

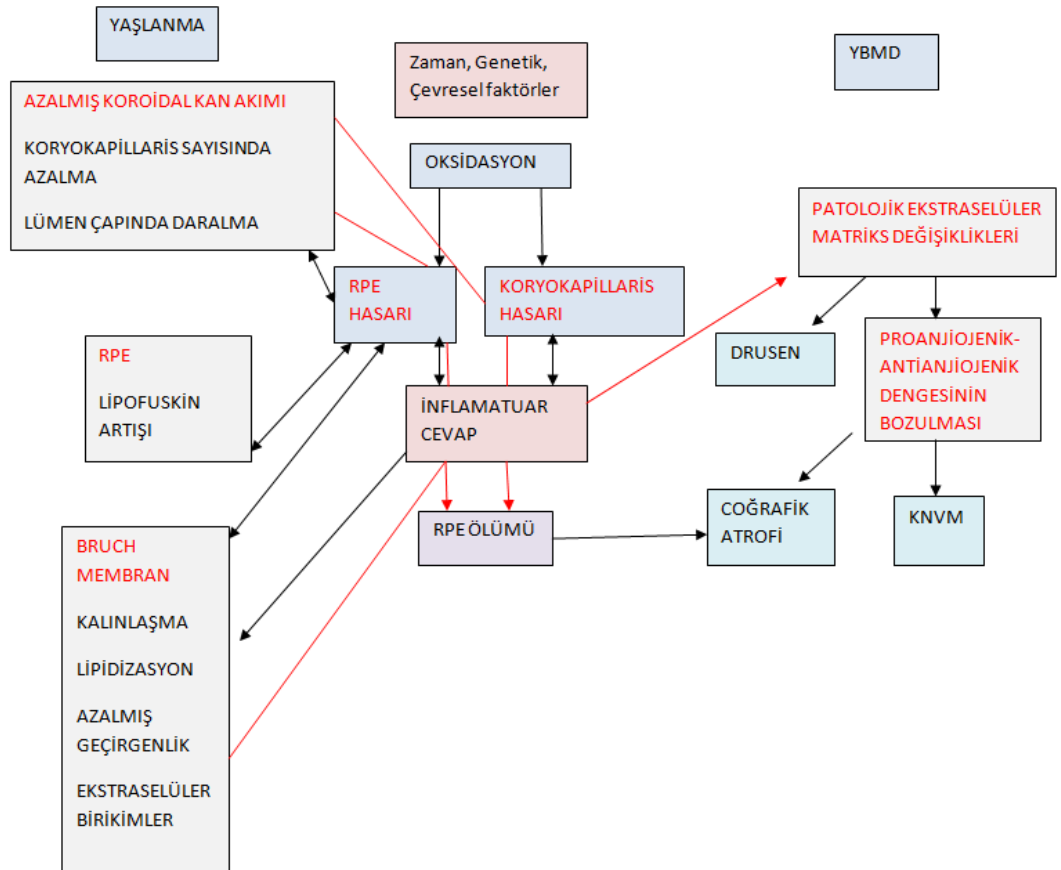
Lipofuskinin toksisitesi ve oluşan reaktif oksijen radikalleri apoptozisi indükleyerek RPE kaybına neden olurlar (66). Aynı şekilde Bruch membranının da yaşla birlikte kalınlığı ve histolojik yapısı değişmektedir. Membranda diffüz kalınlaşma ve elastisite kaybı izlenir (67).

Bruch membranının ekstraselüler matriksinde ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen dalgalanmalar, retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Bruch membranında yaşla birlikte, en çok fosfolipid olmak üzere, yağ asidi ve serbest kolesterol miktarı artmaktadır. Bu artış arka kutupta periferik retinaya göre daha belirgin olmaktadır ve bu durum fotoreseptör yoğunluğunun makulada daha fazla olması ile ilişkilendirilmektedir. Bruch membranında elektron mikroskopik olarak saptanan ilk değişiklikler, veziküllerin, granüler ve filamantöz materyalin birikimidir (68). Retina pigment epiteli bazal membranı ile bruch membranı iç kollajen tabakası arasında bu maddelerin birikimi, klinikte ‘drusen’ görünümüne yol açmaktadır. Ayrıca Bruch membranının 40’lı yaşlardan itibaren hidrolik iletkenliği de azalmaya başlar. Bu direncin de Bruch membranındaki lipid ve veziküler-granüler debris birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (69).

Yaşla birlikte, koryokapillarisin yüzey alanında daralma ve sinüzoidal kapillerlerde tübüler sisteme dönüşüm meydana gelmektedir (70). Ayrıca Ramrattan ve arkadaşları doğumda 200 mikrometre olan koroid kalınlığının 90 yaşında 80 mikrometreye düştüğünü göstermişlerdir (71).

YBMD’deki patolojik değişiklikler ile yaşlanma sürecindeki bulguların ayırdedilmesi önemlidir. Mitotik aktiviteye sahip olmayan merkezi sinir sistemi ve retina gibi dokularda yaşlanma etkileri daha sık ortaya çıkar. Normal yaşlanma sürecinde, fundusta iç retinal tabakalardaki hücrelerin kaybı ile foveal ve foveolar reflelerin kaybı, drusen oluşumu, RPE düzensizliği gelişir. Yapılan bir biyokimyasal çalışmada YBMD mevcut olan hastaların drusenlerindeki

proteinlerin sağlıklı aynı yaş aralığında olan kontrol grubu ile %65 oranında eşleştiği sadece %33 civarındaki protein içeriğin YBMD hastalarına spesifik olduğu bildirilmiştir. Bunun anlamı Bruch membranındaki yaşa bağlı değişiklikler ile YBMD'nun büyük oranda kesiştiği ancak önemli oranda farklılıkları da olduğudur. Örneğin yine bu çalışmada YBMD olan gözlerde dokozahekzanoat lipid kaynaklı oksidatif modifikasyonların sağlıklı gözlere oranla daha sık izlendiği belirtilmiştir; dokozahekzaenoik asit rod fosfolipidlerinin %50'sini oluşturan yüksek oranda doymamış bir yağ asididir (72).



Şekil 2. Yaşlanma ile YBMD ilişkisi *: (73)

2.5. YBMD- PATOGENEZ

YBMD genetik ve çevresel faktörler sebebi ile gelişen dejeneratif bir retina hastalığıdır. YBMD'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da son zamanlarda kazanılan yeni bilgiler anlayışımızı kolaylaştırmaktadır. Yapılan araştırmalar çoğunlukla RPE/ Fotoresptör/ Bruch membran kompleksi üzerinedir. RPE retinal fotoresptör tabakasının fonksiyonunu gerçekleştirmesinde destek görevi gören bir tabakadır. Retina pigment epiteli fotoresptörlerin dökülen dış segmentlerini fagosit eder, bir döngü oluşturarak fotoresptör hücre fonksiyonu idamesinde gerekli metabolik materyalleri temin eder.

RPE yaşlandıkça lipofuskin içeren rezidüel maddeler hücre içinde birikir (74). Bu birikim günümüzde fundus otofloresans görüntüleme sayesinde izlenebilmektedir (75).

RPE bu biriken artıkları, koryokapillaris tarafından uzaklaştırılmak üzere hücre dışına atar.. Ancak Bruch membran geçirgenliğindeki değişiklikler ve RPE'daki fonksiyon kaybı bu materyalin Bruch membran ve RPE arasında birikimine ve drusen oluşumuna sebep olur. Araştırmacılar koryokapillaris tabakasının da YBMD olan hastalarda daha ince olduğunu göstermişlerdir ve bu bulgu da ekstraselüler materyal klerensinin azalmasının drusen oluşumuna sebep olabileceği ihtimalini arttırmaktadır. Drusen oluşumu sadece RPE disfonksiyonunun değil aynı zamanda RPE hatta fotoresptör kaybının da bir göstergesidir. RPE'nin ilerleyen dejenerasyonu koryokapillaris RPE' den ayıran Bruch membranın disfonksiyonuna sebep olabilir Bruch membranının yapısal bütünlüğünün bozulması ve VEGF düzeyindeki artış koroidal damarların RPE ve

hatta retina altına doğru uzanmasına neden olur. Bu damarlardan bir süre sızıntı olur ve sonra kendiliğinden küçülerek skar formasyonu ile sonlanırlar. Bu süreç içerisinde ara ara kanamalar da meydana gelir. Yaş tip YBMD'nun son aşaması olan skar oluşumu kalıcı görme kaybı ile sonuçlanır. Epidemiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal kanıtlar YBMD'nun oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve kompleman sistemindeki mutasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (74,76,77).

2.6. VEGF

VEGF, damar endotel hücrelerine özgü glikoprotein yapısında heparin bağlayan bir maddedir ve büyüme faktörüdür. 45 kiloDalton (kD) büyüklüğündedir. İlk olarak 1980'lerin başında vasküler geçirgenlik faktörü, deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısından izole edilmiştir (78).

Vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir (79).

Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, VEGF olarak adlandırılmıştır. VEGF-A pleotropik bir gen ailesinin üyesidir ve bu molekülün çoklu varyantları tanımlanmıştır. (VEGF121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF206). Bu farklı izoformlar moleküler ağırlıkları, heparine bağlanma kapasiteleri ve asiditeleri ile birbirlerinden farklılık gösterir (80).En sık rastlanan form

VEGF165'tir. Farklı izoformların farklı anjiogenik özellikleri mevcuttur. Aralarında en anjiogenik özellikleri olanlar VEGF 121 ve VEGF 165 tir (81).

VEGF embriyogenezis sırasındaki fizyolojik anjiyogenezisin anahtar düzenleyicisidir ancak patolojik anjiogenezisle seyreden intraoküler neovasküler hastalıklar ve tümör büyümesi gibi durumlarda da önemli rol üstlendiği bilinmektedir. VEGF düzeyleri hipoksi ile artar ayrıca Epidermal büyüme faktörü, TGF, Keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü -1, fibroblast büyüme faktörü, PDGF gibi büyüme faktörleri lokal VEGF konsantrasyonunu etkiler. İn vivo fare modelleri oküler neovaskülarizasyonda VEGF'in etkisini gözler önüne sermiş ve koroidal neovaskülarizasyonda VEGF'in anahtar molekül olduğunu göstermiştir. VEGF'in retinal vasküler endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanması endotel hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve göçü ile sonuçlanan intraselüler sinyal yollarını aktive eder. Ek olarak VEGF kan damarları duvarlarından artmış sıvı sızıntısına sebep olan güçlü bir vasküler geçirgenlik faktörüdür. İmmunohistokimyasal çalışmalar YBMD hastalarından elde edilen koroid neovasküler membranların VEGF içerdiğini göstermiştir. Preklinik veriler VEGF'in proinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri de olduğunu bildirmektedir.

YBMD olan hastaların gözlerinde RPE ve dış nükleer tabakada postmortem yapılan analizlerde sağlıklı gözlere göre daha yüksek düzeyde VEGF saptanmıştır. Hipoksik şartlarda oluşturulan hücre kültürlerinde RPE hücrelerinin VEGF salgılama yeteneği olduğu da in vitro çalışmalarda tespit edilmiştir. Yine YBMD hastaların aköz humörlerinde sağlıklı gözlere oranla artmış VEGF

düzeyleri saptanmıştır. Preklinik çalışmalar VEGF'in artmış ekspresyonunun neovaskülarizasyonu indüklemek için gerekli olduğu ve VEGF inhibisyonunun koroidoneovasküler membran gelişimini önleyebileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Dolayısıyla VEGF'in intravitreal uygulanabilen spesifik inhibitörleri neovasküler YBMD tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (82).

2.6.1. VEGF Reseptörleri

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (83). VEGF hücre dışına salgılanır ardından reseptörüne bağlanır (84). Reseptörlerine VEGF reseptör 1 (VEGFR1) (Flt – 1), pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır (85). Endotel hücreleri dışında monositler, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (83).

VEGFR2 (Flk-1/ KDR), VEGF – A'nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden esas sorumlu olan reseptördür. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül sisteminin oluşumunu düzenler (85). VEGFR3, esas olarak lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur (81)

2.6.2. VEGF Salgılanması

Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir (86). Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogeneze başlıca zemin hazırlayan olaylardır (87).

VEGF – A geninin ekspresyonunda ana düzenleyici faktör hipoksinin indüklediği faktör – 1 (HIF – 1)'dir (88).

Diğer pek çok büyüme faktörü (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (Interlökin – 1, IL – 1, IL – 6, IL – 8) de VEGF ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir (89).RPE'nin koryopakillaris damar sistemi ile komşu olan taban kısmında VEGF salgısı, fotoreseptörlerle komşu olan üst kısmına göre 2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da belirginleşir (90). Reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF salınımını arttıran en güçlü uyarıcılardır.

2.6.3. VEGF – A Fonksiyonları

Çok sayıda yapılan çalışmalarla VEGF – A'nın birçok fonksiyonu araştırılmış ve gösterilmiştir. Bunlar;

- Vaskülogenez, anjiogenez ve lenfanjiogenezi düzenler.
- Damar geçirgenliğinde artışa neden olur (91)
- Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir.
- Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar.
- Nöron koruyucu etkileri vardır. (92)
- Pro-inflamatuvar etkilidir. VEGF lökositlere reseptörleri aracılığıyla bağlanabilir (93)
- VEGF'in normal retinadaki bütün fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Gözde aşırı ve sürekli VEGF inhibisyonunun

VEGF'in bilinmeyen fonksiyonlarını engelleyerek (örnek: endotel hücre devamlılığı için fizyolojik düzey) yan etki oluşturup oluşturmadığı konusu tartışmalıdır (94).

2.6.4. Oküler Anjiogenezde ve YBMD 'de VEGF'in Rolü

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en etkin büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (95) ve eksize edilen KNV membranlardaki RPE hücrelerinde gösterilmiştir (96). Ayrıca YBMD saptanan hastalarda vitreusda VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (97).

VEGF, RPE hücrelerinin koryokapillarisin bakan taban kısmından sürekli üretilir ve koryokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar (98). Hipoksi durumunda tabandan VEGF salınımının ileri derecede arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisde VEGF'in endotelde lökositlerin endotele adezyonunu arttırdığı bulunmuştur. Makrofajların da bu olaya salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan bruch membranı erode ederek katkıda bulundukları ve koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (90).

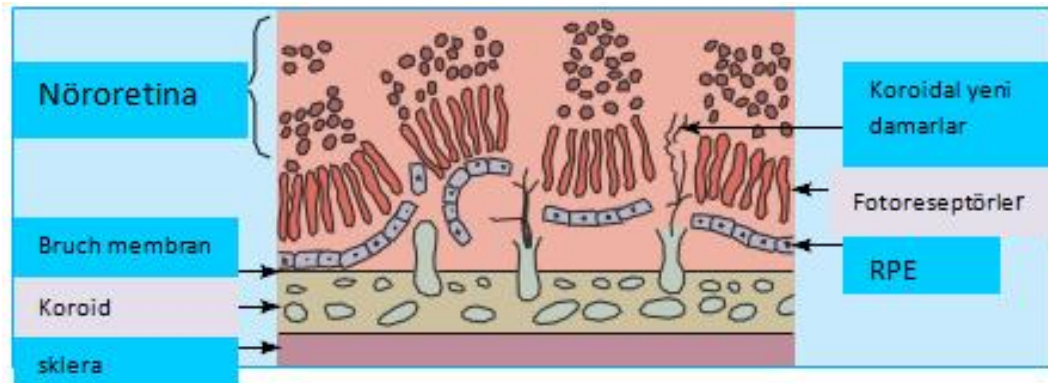
Başka bir teoriye göre, YBMD hastalarında Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillarisin ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine veya kaybına yol açar. Böylece bruch membranından artıkların temizlenmesi daha zorlaşır. Bu mekanizma hipoksi ile beraber VEGF oluşumunu daha da artıracak ve KNV oluşumu meydana gelecektir (99,100).

KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavisi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

2.7. YBMD-KLİNİK

Hastaların başvuru anındaki semptomları sıklıkla görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve metamorfopsidir. Daha az görülen bulgular ise kontrast duyarlılıkta azalma, renkli görmede azalma, fotopsi ve artmış kamaşma duyarlılığıdır.

Neovasküler YBMD'nin erken tanısında düzenli göz kontrolleri ve Amsler grid kartının kullanımı önemlidir. Çizgilerde düzensizlik ve eğrilme, çizgilerin renklerinde değişiklikler veya merkezdeki noktaya odaklayamama gibi bulgular neovasküler YBMD düşündürülen bulgular olabilir. Klinik olarak kuru ve yaş tip olmak üzere iki tipi mevcuttur.



Bressler SB et al, Am J Ophthalmol 1982;93: 157-63'teki bir fikirden modifiye edilmiştir.

Şekil 3. KNV gelişimi

2.7.1. Kuru Tip YBMD

Yaşa bağı makula dejenerasyonu olgularının %80'ini kuru tiptedir Kuru tip YBMD'da ana klinik noktalar; yumuşak druzen, RPE değişiklikleri ve görme keskinliğinde hafif düşmedir (101).

Kuru Tip YBMD' nin daha ileri formu olan coğrafik atrofi ise dış retina ve RPE atrofisi ve koryokapiller kaybı ile tanımlanmıştır. YBMD için çeşitli sınıflama şemaları geliştirilmiştir. Bunlardan biri Wisconsin sınıflamasıdır. Bu sınıflamada hastalık erken, orta, ileri olarak 3 evrede incelenebilir. 20'den az sayıda 63-124µm arası druzen varlığı veya pigment değişiklikleri erken YBMD olarak, 20'den fazla 63-124µm arası druzen varlığı veya en az bir tane 125µm druzen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafik atrofi varlığı orta evre YBMD olarak, makula merkezini tutan coğrafik atrofi varlığı ise ileri YBMD olarak adlandırılır. Eksudatif YBMD ise pigment epitel dekolmanı, subretinal hemoraji, subretinal skar varlığı ile tanımlanmıştır (102).

'Age Related Eye Disease Study' (AREDS) çalışmasında ise fundus fotoğraflarından hastalığın ciddiyetine karar verilerek 11 basamaklı bir derecelendirme sistemi uygulanmıştır. Bu derecelendirme druzen varlığına ve druzenlerin boyut, şekil gibi karakteristik özelliklerine, RPE deki pigment değişikliklerine, subretinal skar, hemoraji veya pigment epitelyum dekolmanı varlığına göre yapılandırılmıştır. Buna göre 4.-8. Basamaklar erken YBMD, 9.-11. ileri YBMD olarak tanımlanır. 1.-3. Basamaktaki hastaların YBMD olmadığı kabul edilir. AREDS çalışmasının verilerine dayanarak risk kategorilerini belirlemek için daha pratik bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Buna göre 1

veya daha fazla >125 mikrometre drusen varlığı bir risk faktörü, pigmenter değişiklikler diğer bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Her iki gözde orta boy druzen varlığı da yine diğer bir risk faktörüdür. Bu risk faktörleri her iki göz için değerlendirilip 0-4 arası puanlandırma yapılır. İleri evre YBMD geliştirme için risk yüzdeleri hiç risk faktörü olmayanlar için %0,5, 1 risk faktörü taşıyanlar için %3, 2 risk faktörü olanlar için %12, 3 risk faktörü için %25 ve 4 risk faktörü için %50 olarak bulunmuştur (103). 1995 yılında International ARM Epidemiological Study Group YBMD'ü kuru ve yaş tip olarak tekrar kategorize etmiştir. Buna göre minimal ve orta derecede non eksudatif yaşa bağlı değişiklikler izlenen hastalar kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olarak; coğrafik atrofi ileri evre kuru tip YBMD olarak, koroidal neovasküler membran ise eksudatif (yaş) tip YBMD olarak sınıflandırılmıştır (104). AREDS çalışmasının verilerine dayanarak yapılan diğer bir çalışmada YBMD ciddiyetine göre üç kategoriye ayrılmıştır: erken, orta, ileri evre. Kuru tip YBMD ilerledikçe drusen sayısı ve pigmenter değişiklikler artar ve coğrafik atrofiye doğru ilerler. Drusen ve pigment sayısındaki ve büyüklüklerindeki artış ileri evre YBMD' da karşımıza çıkan ve görmeyi tehdit edici lezyonlar olan coğrafik atrofi, neovasküler (eksudatif) YBMD gelişimi için risk teşkil eder. (105)

Coğrafik atrofi RPE'nin yanı sıra nöroretina ve koryokapillarisine içine alan tek veya çoklu atrofik alanların genişlemesi ile karakterizedir. Bu sebeple klinikte santral skotom şeklinde karşımıza çıkar (74).

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

a) Erken YBMD’de fovea merkezli 6000 µm’lik alan içinde, yumuşak druzen ve RPE değişikliği, sınırları belirsiz yumuşak druzen veya retiküler druzen bulunmasıdır.

b) Geç YBMD ise coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde olabilir:

1. Non- neovasküler: Atrofik form (kuru tip) YBMD’li olguların %80-90’ı ve ağır görme kayıplı olguların %10’unu oluşturur.

2. Neovasküler: Koroid neovaskülarizasyon (yaş tip) YBMD’li olguların %10’ u ve ağır görme kayıplı olguların %90’ını oluşturur. (30)

2.7.1.1. DRUSEN

Druzen ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır ve Almanca nodül anlamına gelmektedir (druse) (106). Bruch membranı ile RPE tabakası arasındaki hücre dışı birikintilerdir. Klinik olarak, retina altında sarı-beyaz yuvarlak yapılar olarak görülürler.

Sert drusen: Çapı 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Hyalin materyalden oluşur ve PAS (periodic acid-Schiff) ile boyanırlar. Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmadıkları kabul edilmektedir. Beaver Dam çalışma grubunda popülasyonun %94’ ünde makülaya lokalize küçük, sert druzene rastlanmıştır (107).

Yumuşak Drusen: 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekildedir. 1000 µm’den büyük yumuşak drusen, "drusenoid PED" olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminer veya bazal lineer depozitlerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon

bozukluğunu temsil eder. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir. Hem insidansı hem de prevelansı yaşla ilişkilidir ve KNVM gelişmesi açısından büyük risk taşırlar (108).

Retiküler Psödodrusen: Retiküler psödodrusen ilk olarak 1990larda mavi ışıktaki görülebilen psödodrusen olarak tanımlanmış (109) ancak histolojik incelemelerde psödodrusenlerin de subretinal birer birikim oldukları gösterilmiştir (110). En çok üst temporal arkuat boyunca görülen, sarıbeyaz, sınırları çok net olmayan lezyonlardır. Retiküler psödodruseni olan hastalarda ileri evre YBMD prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir (111).

Bu sebeple YBMD'ye sekonder görme kaybını önlemede retiküler psödodrusenin erken tanısı önemlidir. Doğal seyri gereğince ekstramaküler yerleşim gösterebilir; progresyon veya regresyon izlenebilir (112).

Druzenin gerilemesiyle ilgili bulgular, beyazlığının artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikintilerinin oluşması ve kalsifikasyonudur. Druzenin gerilemesiyle incelmış RPE veya fokal coğrafik atrofi alanları ortaya çıkar (113).

Diffüz Drusen: Bruch membranının iç tabakasının diffüz kalınlaşmasını ifade eder.

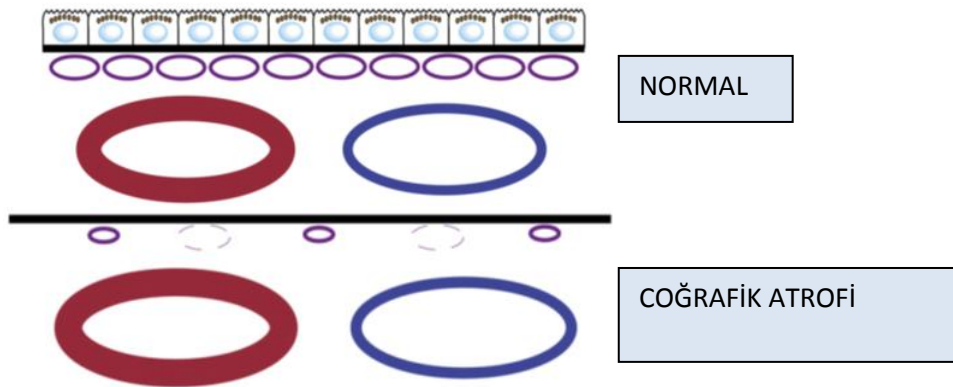
2.7.1.2. RPE Değişiklikleri

Fokal RPE hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur ve KNV gelişimi için risk teşkil eder. Yapılan bir çalışmada tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak drusen ve fokal

RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (109).

2.7.1.3. Coğrafik Atrofi

Coğrafik atrofi kuru tip YBMD'nun ileri evresidir (Şekil 4) YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişebilmektedir (114). Drusenler RPE hücre kaybını başlatan önemli bir faktör olarak bilinirler ancak özellikle coğrafik atrofi geliştiğinde kaybolurlar. (115) Histolojik çalışmalar coğrafik atrofide yalnızca nöroretinanın dış tabakalarında aşamalı dejenerasyon değil aynı zamanda Bruch Membranının bütünlüğünde herhangi bir bozulma olmadan koryokapillaris tabakasında atrofi ve sklerozis geliştiğini göstermiştir (116,117).



Şekil 4. Coğrafik Atrofi

Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Imran Bhutto, Gerard Luttu

Yapılan çalışmalarda coğrafik atrofi progresyon hızının bireyden bireye değişmekle beraber 1.2-2.8 mm²/yıl olduğu bildirilmiştir (118,119). Coğrafik atrofinin progresyon hızını arttıran faktörler arasında başlangıçtaki lezyon boyutunun büyüklüğü, atrofik alanın tek yerine çok odaklı olması sayılabilir (119).

Sunness ve arkadaşları son iki yıldaki lezyon büyüklüğündeki değişimin lezyonun prognozunu tayin eden en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir (120). Yaş, Vücut /kitle indeksi, sigara içme öyküsü, diyabet ve hipertansiyonun coğrafik atrofi progresyonunda herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (121). Fundus otofloresans paternleri coğrafik atrofinin progresyonu konusunda fikir verebilmektedir (118). Kuru Tip YBMD’ de geç atrofik evrede dahi makula tutumu izlenene kadar santral görme keskinliği korunur (122).

2.7.2. Yaş Tip (Eksudatif) YBMD

Tüm YBMD olgularının sadece %10’unda ancak ciddi görme kaybı olan YBMD olgularının %90 ında yaş tip saptanmaktadır. Neovasküler (yaş) YBMD patolojik koroid neovasküler membran gelişimi, eksudasyon ve hemoraji ile karakterizedir. Eğer tedavi edilmezse önce fotoreseptörler hasarlanır ve sonra görme kaybı gelişir. Hastalık ilerledikçe koroidal neovasküler membran yerini fibrovasküler dokuya bırakır (73).

Neovaskülarizasyon RPE altında ya da duyusal retina altında gelişebilir. (Şekil 5) RPE altı alanda sınırlı kaldığında Tip 1 KNV, RPE’ yi penetre edip retina altı alana girdiğinde Tip 2 KNV olarak sınıflandırılır (123).

KNV lezyonu floresein anjiyografik paternine göre klasik veya okkült olarak sınıflandırılır.

Klasik KNV; koroid fazında erken dönemde floresans vermeye başlar. Parlak, sınırları belirgin ve geç fazda sızıntı gösteren ve sınırları belirsizleşen hiperfloresans ile karakterizedir. KNV, dantel veya tekerlek şeklinde görüntülenebilir.

Gizli KNV: Anjiyografik olarak fibrovasküler PED (Pigment Epitel Dekolmanı) veya kaynağı belirsiz geç sızıntı şeklinde görülebilir.

Fibrovasküler PED; RPE'nin düzensiz kabarıklığı ve PED görünümü mevcuttur, anji-yogramın erken döneminde çok sayıda granüler tarzda hiperfloresans görülür, floresans giderek belirginleşir, geç dönemde sızıntı görülür.

Kaynağı belirsiz geç sızıntı; FA'nın geç fazında sınırları belirsiz, lekeli hiperfloresans görülür. Hiperfloresans 2-5 dk sonra geç dönemde belirginleşir. Sızıntının kaynağı olabilecek net bir alan tanımlanamaz.

Klasik KNV lezyonunun yerleşimi foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktasına göre belirlenebilir. Lezyon, lokalizasyonuna göre şu şekilde sınıflandırılır:

1. Extrafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 200 μ veya daha fazla
2. Jukstafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μ
3. Subfoveal: FAZ merkezinin sınırları içerisinde

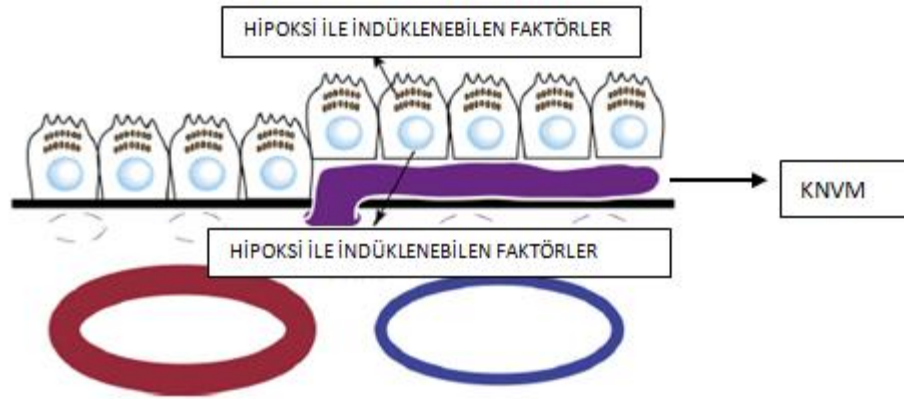
Baskın klasik KNV'de; lezyonun %50'den fazlası klasik komponentten oluşur.

Minimal klasik KNV’de; klasik komponent lezyonun %50’sinden daha az bir kısmını oluşturur

Gizli KNV: klasik komponent içermez.

Polipoidal koroidal neovaskülarizasyon (polipoid KNV) ve retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) sonradan tanımlanan ve YBMD’nin alt grubunda incelenen neovasküler oluşumlardır.

İskemi, inflamasyon, anjiogenezisi uyaran faktörlerin lokal sentezi ve sekresyonu gibi bazı faktörlerin koroid neovasküler membran patofizyolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Anjiogenezisin en çok çalışılan uyarıcı faktörü VEGF’tir. İlk olarak 1980’lerde izole edilen VEGF 45 kDa molekül ağırlığında homodimerik bir moleküldür. Koroid neovasküler membranın oluşumunda ve büyümesinde; vasküler permeabilite artışında etkin rolü vardır (124).



Şekil 5. KNVM Gelişimi

2.8. YBMD AYIRICI TANI

YBMD hastalar tipik olarak 60 yaş ve üzerinde, etkilenen tarafta veya diğerinde drusenli olan hastalardır. KNV tespit edildiğinde nedenini bulmak tedaviyi ve prognozu değiştireceği için gereklidir.

Nonneovasküler YBMD ayırıcı tanısında;

Kalıtsal hastalıklar

- pattern distrofi
- stargardt hastalığı
- best hastalığı.
- angioid streaks

Santral seröz korioretinopati

Bilateral idiopatik juxtafoveal telenjiyektazi

Multifokal koroidit

Akut posterior multifokal placoid pigment epitelyopati

Toksik lezyonlar

- klorokin
- fenotiazin
- kantaksantin

Koroidal neovaskülerizasyonların ayırıcı tanısında

- YBMD
- PCV
- Best hastalığı.
- Angioid streaks

- Koroidal osteoma
- Fundus flavimakulatus
- Multifokal koroidit
- Oküler histoplazmozis sendromu
- Optik disk drusen
- Optik sinir başı pitleri
- Patolojik (ilerleyici) miyopi
- Pattern distrofiler
- Fotokoagülasyon
- Sarkoidoz
- Serpinjinöz veya jeografik koroidit
- Toksoplazmik retinokoroidit
- Travmatik koroid rüptürü düşünülmelidir.

2.9. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TANI

KNV'den şüphelenilen hastalarda tanı koymak, tedaviyi planlayabilmek ve takip edebilmek için gözdibi muayesinin yanında birtakım yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Floresein anjiyografi, KNV tanısı için altın standart yöntemdir (125), bazı özellikli olgularda indosiyanin yeşili anjiyografisi de yararlıdır.

2.9.1. Fundus floresein anjiyografi (FFA)

FFA, YBMD tanısında altın standarttır. YBMD'nin floresein paterni, hiperfloresan ve hipofloresan lezyonlar şeklinde sınıflandırılabilir (126).

Drusenler lipid içeriklerine göre farklı boyanma paterni gösterebilirler. Hiperfloresan drusenlerin düşük lipid içerikleri nedeniyle hidrofilik olduğu ve KNV gelişimi için daha riskli olduğu kabul edilmektedir (127). Hipofloresan drusenler yüksek lipid içerikleri nedeniyle hidrofobiktir YBMD'de hiperfloresans, normal bariyerin kaybı sonucu koroidal floresans (pencere defekti) görülmesidir. Bu tip hiperfloresans, sert druzen, RPE atrofisi ve jeografik atrofilerde görülür. Yumuşak druzen ve seröz PED'de, lezyonun olduğu boşluklara floresein sızması sonucu göllenme tarzında hiperfloresans görülür. Anormal kan damarların interselüler bağları olmadığından floreseinin damar dışına sızması kolaydır. YBMD'de görülen KNV ve intraretinal neovaskülarizasyonda geç sızıntı ile devam eden erken ve progresif hiperfloresans oluşur (126,128).

FFA'da hipofloresans, floresans blokajı veya vasküler dolum defektini gösterir.

YBMD'de floresans blokajı intraretinal, subretinal, subpigment epitel hemorajisi veya pigment proliferasyonu nedeniyle oluşabilir. Neovaskülarizasyonun olmadığı ileri YBMD'de hipofloresans, koroidal vasküler atrofi veya fotodinamik tedavi sonrası vasküler oklüzyon nedeniyle oluşabilir (128). Klasik KNV FFA'da koroidal dolum fazına denk gelen erken dönemde boyanma ile karakterize, sınırları belirgin lezyondur (128).

Gizli KNV, FFA’da geç dönemde boyanma ile karakterize sınırları belirsiz lezyondur. Aynı lezyonda her iki komponent de birlikte bulunabilir (125).

2.9.2. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi

Gizli veya klasik membranlarda sınır özellikleri; PED, hemoraji veya hipofloresans nedeniyle ayırt edilemediğinde İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (İSYA) çekilir. İSYA’da kullanılan infrarede yakın uzun dalga boyuna sahip dalgalar, RPE ve koroidden geçebilir ve hemoglobinin tarafından daha az absorbe edilir. İSY, proteine fluoresene göre daha yüksek oranda bağlanır, bu nedenle lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez. İSYA’da KNV için tanımlayıcı kabul edilen bulgular; “hot spot (sıcak nokta)” ve “plak” tır. 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. Plaklar ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif floresans görülür ve sızdırmayan inaktif KNV’leri gösterirler. Her iki bulgunun da birlikte olduğu KNV’lere kombine lezyonlar denir (106).

2.9.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler veren bir görüntüleme tekniğidir. Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içeren bu yöntemin prensibi, kızılötesi ötesi bir ışığı (820 nm) retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin

değerlendirilmesidir. OKT'nin çalışma prensibi B-scan ultrasonografiye benzer ancak OKT'de ses dalgaları yerine, ışık kullanılır ve daha detaylı mikron çözünürlükte görüntüler elde edilir. Işık kaynağından gönderilen ışık, yansıma aynasında referans ve ölçüm ışığı olarak iki farklı ışığa ayrılır. Referans ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze ulaşır. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti belirlenir.

OKT klinik muayene veya anjiyografik olarak tespit edilemeyen bazı retinal patolojilerin tanımlanmasında yardımcı bir cihazdır. Koroid neovasküler membranların RPE üzerinde veya altında yerleştiği OCT yardımı ile tespit edilebilir. Yine RPE yırtıkları, kistoid makula ödemi ve drusenoid PED' ler OKT ile kolayca tanınabilir (129). Retinal kalınlık ve subretinal sıvı ile ilgili kantitatif bilgiler verebilir. Subretinal sıvının yanı sıra intraretinal ödem de OKT yardımı ile net bir şekilde izlenebilir. Kistoid makula ödemi ve intraretinal sıvı OKT de hiporeflektif, karanlık boşluklar olarak izlenir. YBMD da kistoid makula ödemindeki artış görme keskinliğindeki azalma ile koreledir (130).

OKT, YBMD tanı ve tedavisinde diğer yöntemlerle birlikte oldukça değerli bir tanı aracıdır. Drusen, OKT'de RPE altındaki yüksek yansıtıcılıktaki bantta düzensizlik, kalınlaşma ve küçük lokalize elevasyonlar şeklinde görülür.

Pigment epitel dekolmanları (PED) OKT görüntülerinde 3 farklı grupta incelenebilir:

- **Seröz PED:** RPE'de geniş tabanlı bir elevasyon olarak ve PED altındaki boşluk hiporeflektan ve siyah olarak görülür. Seröz PED'e retina içi sıvı eşlik

ediyorsa bu, fovea bölgesinde kistik yapılar olarak görülebilir veya PED, retina altı sıvı ile beraberse PED kenarlarında, retina altında hiporeflektan boşluklar görülebilir.

- **Fibrovasküler PED:** OKT’de sınırları net olamayan, küçük ve sık retina-RPE elevasyonuna neden olur. Seröz PED’den farklı olarak PED altındaki boşluk, fibrovasküler proliferasyon nedeniyle orta yansıtıcılıktadır ve mavi- kırmızı alacalı görülür.

- **Hemorajik PED:** PED altındaki boşluğun RPE’ye yakın bölgesi hemoraji nedeniyle orta derecede yansıtıcılık özelliği gösterir ve sınırlar seröz PED’deki gibi net olarak ayırt edilemez. Bunun altında ise düşük yansıtıcılıkta bir boşluk bulunur. Koroid neovaskülarizasyonunda, OKT kesitlerinde RPE ve koriokapillaris temsil eden yüksek yansıtıcılıktaki bantta lokalize kalınlaşma ve retina içine doğru ilerlemiş genişleme izlenir. KNV yapısında fibröz komponent yoğun ise daha parlak görünüm ve altında kalan dokularda daha fazla gölgelenme meydana gelir.

Coğrafik Atrofide RPE-koriokapillaris kompleksi ve retina içi dokular incelmıştır. OKT de

RPE’nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE’nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir Diskiform skarda ise KNVM’nin fibrotik komponenti fazla olduğu için OKT’de RPE koriokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektan band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır.

2.10. TEDAVİ

YBMD'nin henüz etkili bir tedavisi yoktur. Yapılan tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya yavaşlatmaya yöneliktir.

Uygulanan tedavi seçenekleri:

1. Gözlem,
2. Medikal tedavi,
3. Lazer fotokoagülasyon,
4. FDT,
5. Antianjiyojenik ve intravitreal enjeksiyon tedavisi,
6. Cerrahi tedavi olarak sıralanabilir.

2.10.1. Gözlem

Semptomsuz erken YBMD'de ve ileri evre YBMD bulgusu olan coğrafik atrofi veya diskiform skarda 6 ile 24 ay aralarla muayene yeterlidir (131). Sigara kullanan hastalar sigara bırakmaya teşvik edilmelidir.

2.10.2. Medikal Tedavi

Vitamin C (askorbik asid), vitamin E ve alfa karoten, beta karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin gibi karotenoidler retinanın yapısında bulunduğundan ve fizyolojik işlevlerde yer aldığından YBMD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oksidatif hasarın da YBMD'nin patogenezinde rolü olduğu öne sürüldüğünden, erken evredeki YBMD olgularının ileri evreye ilerleyişini durdurmada veya yavaşlatmada antioksidanların rolü olabileceği düşünülmektedir.

Çinko, bakır, magnezyum ve selenyum gibi eser minerallerin retinada antioksidan olarak görev aldıkları düşünülmektedir. Özellikle RPE’de yüksek miktarda çinko bulunması, bu mineralin eksikliğinde oksidatif hasara karşı savunma mekanizmasında yer alan koenzim ve proteaz eksikliğine neden olabilir.

AREDS 1’in yaptığı çalışmaya (bakır 2 mg, vitamin C 500 mg, vitamin E 400 IU, beta karoten 15 mg) göre antioksidan ve 80 mg çinko kombinasyonundan oluşan preparatların kullanılması, orta YBMD ve bir gözünde ileri YBMD olan hastalarda, 5 yılda ileri YBMD olasılığını %25, görme kaybını %19 azaltmaktadır (60). Ancak beta karotenin sigara kullanıcılarında veya kullanıp bırakmış kişilerde akciğer kanseri gelişme riskini artırması, çinkoya ait gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle yeni modifikasyonlar yapılmaktadır. AREDS 2 çalışmasında ise çinko azaltılıp beta karoten tamamen çıkarılmıştır.. Omega-3 uzun zincirli yağ asitleri (DHA ve EPA) (1 g/dl), lutein (10 mg/dl) ve zeaksantin (2 mg/dl) ilavesi yapılmıştır (126).

2.10.3. Lazer Fotokoagülasyon

Lazerin etkinliğini değerlendiren en geniş ve güvenilir çalışma Makuler Fotokoagülasyon çalışmasıdır. Bu çalışmada, lazer ile tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 5 yıl içinde en az 6 sıra görme kaybı oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (86). Yeni gelişen lezyon tedavi edildikten sonra, gözlerin %13’ünde lezyonun sebat ettiği, %31’inde de 2 yıl içinde nüksler gelişebildiği görülmüştür (132).

Laser fotokoagülasyon sonrası, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtıkları ve lazerin kendi termal etkisine bağlı retinal hasar görülebilmektedir. Günümüzde laser fotokoagülasyon çoğunlukla ekstrafoveal KNV tedavisinde uygulanmaktadır.

2.10.4. Fotodinamik Tedavi (FDT)

Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfirin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT 'de fotosensitizan ajan olarak etki etmektedir. FDT, verteporfirin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda kırmızı laser ışını uygulanması şeklinde bir protokoldür. Bu fotokimyasal aktivasyon sonrası artan serbest radikallerin neovasküler alandaki endotelde yol açtığı oksidatif hasar sonucu damarlarda tromboz gelişir. FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisi için ilk ilaçlı tedavidir ve termal lazer fotokoagülasyona göre nörosensöryel retinaya daha az zarar veren bir tedavi şeklidir (126).

FDT'nin, eksudatif tip YBMD'de subfoveal yerleşimli KNV'de etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş ve tedavi için standart protokoller belirlenmiştir (133).

2.10.5. Antianjiyojenik ve İntravitreal Enjeksiyon Tedavisi

VEGF anjiyogenezin en önemli ana tetikleyicisi olarak bilinir ve anjiyogenezde anahtar rol oynamaktadır. Yaş tip YBMD'deki neovaskülarizasyon açısından da anahtar bir faktör olduğu düşünülerek anti-VEGF ajanlarla ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır.

VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenebilmektedir (134).

Güncel yaklaşımlar rekombinan monoklonal antikor (bevacizumab), antikorum yüksek affiniteli fab parçası (ranibizumab) ve aptameri (pegaptanib sodium) içermektedir.

Pegaptanib, YBMD anjiyogenezisten sorumlu en önemli faktörler olan VEGF'in VEGF165 patolojik izoformuna bağlanarak anjiyogenezis döngüsünü durdurur. Yarı ömrü 1 gündür. "VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization" (VISION) çalışmasında FDT'den farklı olarak pegaptanibin, YBMD'ye bağlı tüm KNV tiplerine etkili olduğu gösterilmiştir (135) Altı haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanarak izlenen olguların %70'inde 1 yıl içinde 15 harf 'ten az görme kaybı görülürken, kontrol grubunun %55'inde 15 harf'ten az görme kaybının geliştiği izlenmiştir (136).

İki yıl takip sonunda, birinci yıldan sonra pegaptanib grubunun %7' sinde, tedavi uygulanmayan grubun %14'ünde en az 15 harf görme kaybı geliştiği saptanmıştır (137).

Bevacizumab, insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve ranibizumab gibi monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen esasında kolorektal, akciğer ve meme kanserinde kullanılması için ruhsatlandırılmış bir ilaçtır. Yarı ömrü yaklaşık 40 gündür. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Bevacizumabın büyük molekül ağırlığı vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retinaya veya retina altı boşluğa geçişini zorlaştırır.

Ancak yapılan deneysel çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumabın retinaya geçebildiği gösterilmiştir. Bunu destekler şekilde intravitreal uygulamanın KNVM de görme keskinliğinde artış ve subretinal sıvının çekilmesini sağladığı bilinmektedir. Yaşla beraber internal limitan membranın (İLM) geçirgenliğinin artması ve makuladaki İLM'nin perifer İLM'ye göre daha fazla ve geniş gözeneklere sahip olması bu etkinliği açıklayabilir.

Bevacizumabla ilgili geniş serilerde yapılmış randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmalar olmamasına karşın olgu sunumları, olgu serileri ve kontrol grubu olmayan çalışmalar bevacizumabın yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda etkin olduğunu göstermiştir.

Spaide ve ark. büyük ve gizli KNVM ve minimal klasik lezyonlarda ya da daha önce diğer tedavi sonuçlarıyla başarılı olunamayan 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Üç ay sonunda olguların %38,3'ünde görme artışı, %4,7'sinde azalma saptarken, santral fovea kalınlığında da anlamlı azalma gözlemlenmiştir (138).

Avery standart tedavi ile başarılı olunamayan 81 subfoveal KNVM'li olguya sıvı çekilene kadar her ay 1.25 mg bevacizumab enjekte ederek izlenmiştir. Sekizinci hafta sonunda görme artışı ortalama 20/200'den 20/80'e yükselmiş sıvı rezorbsiyonu ise %49 olarak bildirilmiştir (139). Bevacizumabın da tedavi protokolü ranibizumaba benzer şekilde aylık 3 dozu takiben KNV aktivitesine göre enjeksiyonlara devam etmektir. İntravitreal bevacizumabın yan etkileri tavşanlarda ERG ve VEP ile değerlendirilmiştir. Tavşanların bir gözüne 2,5 mg/0,1 ml bevacizumab, diğerine salin solüsyonu uygulanmış; 3saat, 3 gün,

1,2 ve 4 hafta sonra yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda bevacizumabın retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (140).

Komplikasyonlarla ilgili yapılan en geniş kapsamlı çalışma ise internet vasıtasıyla 70 merkezden elde edilen verilerin değerlendirildiği uluslararası güvenlik araştırmasıdır. Bu çalışmada 5228 hastaya 7113 enjeksiyon uygulanmış olup en az 3.5 ay izlem sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar değerlendirilmiştir (141).

İnjeksiyona bağlı yan etkiler olarak korneal abrazyon (11 olgu), lens hasarı (1 olgu), endoftalmi (1 olgu), dekolman (3 olgu) bildirilmiştir.

İlaca bağlı oküler yan etkiler: inflamasyon atakları (10 olgu), santral retinal arter tıkanıklığı (1 olgu), RPE rüptürü (4 olgu), akut görme kaybıdır (5 olgu). Akut görme kaybı olan gözlerin 2'sinde subretinal kanama, 1'inde coğrafik atrofi genişlemesi saptanmış diğer 2 olgudaki görme kaybı açıklanamamıştır.

İlaca bağlı sistemik yan etkiler: Hipertansiyon (15 olgu), geçici iskemik atak (1 olgu), SVO (5 olgu), derin ven trombozu (1 olgu) ve ölüm (2 olgu) olarak saptanmıştır. Ölüm vakalarından biri SVO diğeri ise pnömoni sonrası oluşmuştur.

Ranibizumab, rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen, VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen insan anti-VEGF antikor fragmanıdır. Yarı ömrü ortalama 21 gündür. Molekül ağırlığı 48 kDa'dur. Bevacizumab ve ranibizumab fare monoklonal antikorundan elde edilmiş, benzer özelliklere sahip proteinlerdir. İkisi arasındaki fark boyutları ve VEGF afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bevacizumab VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur, ranibizumab ise antikor parçasıdır (Fab) ve

VEGF için sadece bir bağlanma yeri içerir, ancak ranibizumabın bağlanma afinitesi 3-6 kez fazladır. CATT (Comparison of age-related macular degeneration treatments trials) çalışması doz, etkinlik ve uygulama sıklığı açısından karşılaştıran en güvenilir çalışmadır. Ranibizumabın güvenilirliği ve etkinliği prospektif, çok merkezli üç büyük klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Günümüzde eksudatif tip YBMD'de görme artışı sağladığı ve güvenilirliği ispatlanmış tek antianjiyojenik göz preparatıdır.

MARINA (*Minimally Classic/ Occult Trial Of Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Age Related Macular Degeneration*)

Bu çalışmada minimal klasik KNV'si ya da klasik komponentin bulunmadığı gizli KNV'si olan YBMD hastalarındaki ranibizumabın etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Hastalara her ay 0.3 mg ya da 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve sonuçlar her ay sham enjeksiyonu uygulanan üçüncü grupla karşılaştırılmıştır. Çok merkezli, randomize, çift-kör, sham enjeksiyon kontrollü bir çalışmadır. MARINA çalışmasına 716 YBMD hastası dahil edilmiş, 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Yaş ortalaması 77 olup hastaların yarısı kadındır. Hastaların 2/3ünde gizli lezyon bulunurken geri kalanında minimal klasik lezyon tespit edilmiştir. Ortalama lezyon boyutu 4.38 disk alanı ve ortalama görme keskinliği 53 harftir. (Snellen eşdeğeri: 20/80)

Çalışma sonucunda 0.3 mg ranibizumab ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan gruplarda 12. Ayda sırası ile %94.5 ve %94.6 oranında başlangıca göre 15 harften daha az görme kaybı izlenmiştir. Bu oran 24. ayda sırasıyla %92 ve %90'dır. Her

iki grubun sham grubuna göre üstünlükleri 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlıdır. 12. ayda 0.3 mg ranibizumab grubunun %24.8'inde, 0.5 mg ranibizumab grubunun %33.8'inde ve sham grubunun %5'inde 15 harf ve üzerinde görme artışı elde edilmiştir. 24. ayda 15 harf ve üzeri görme artış oranlarının gruplara göre dağılımı sırasıyla %26,1, %33,3, %3,8'dir. İki yılın sonunda yan etkiler incelendiğinde hastaların %1'inde endoftalmi, %1.3'ünde ağır üveit, %0.4'ünde retinal yırtık ve %0,2'sinde injeksiyona bağlı lens hasarı görülmüştür. Sistemik yan etkiler incelendiğinde ise MARINA çalışmasında bildirilen myokart enfarktüsü, iskemik ya da henorajik inme gibi temel arteryoembolik olayların insidansı YBMD hastalarının genel popülasyonunda bildirilenler ile uyumludur (142).

ANCHOR (*Anti VEGF Antibody For The Treatment Of Predominantly Classic CNV In AMD*)

ANCHOR çalışması baskın klasik KNV tanısı alan YBMD hastalarında ranibizumab tedavisinin etkinlik ve güvenliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, aktif tedavi kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır (143). Bu çalışmaya 423 YBMD hastası dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve birinci gruba 0.3 mg intravitreal ranibizumab ile birlikte sham FDT uygulanmıştır. İkinci grupta 0.5 mg ranibizumab tedavisine sham FDT ilave edilmiş, son grupta ise aylık sham enjeksiyonuna visudyne ile FDT ilave edilmiştir. Yaş ortalaması 77, hastaların 2/3'ü kadındır. Lezyon boyutu ortalama 1.8 disk çapıdır. Başlangıç görme keskinliği Snellen eşeli eşdeğeri olarak 20/125'tir. 12 aylık sonuçlar 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında %94.3 ve %96.4 oranlarında 15 harften daha az

görme kaybı yaşandığını göstermiştir. Buna karşılık visudyne grubunda bu oran %64.3'tür. 12. Ayda 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında sırasıyla %35.7 ve %40.3 oranlarında 15 harf ve daha fazla görme artışı tespit edilmiştir. Bu artış visudyne grubuna göre (%5.6) anlamlı derecede daha iyidir. 12. Ayda ranibizumab ve visudyne ile tedavi edilen hastalar arasında 0.3 mg grubu için 18 harflik, 0.5 mg grubu için 2.8 harflik fark oluşmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ANCHOR çalışmasının sonuçları genel olarak değerlendirilecek olursa intravitreal ranibizumab enjeksiyonun YBMD'na sekonder baskın klasik KNV'lerde görme keskinliğini arttıran ve bu artışı sürdürebilen ilk tedavi yöntemi olduğu görülecektir.

ANCHOR çalışmasında ortaya çıkan ranibizumabın güvenlik sonuçları MARINA çalışması sonuçlarına ileri derecede benzemektedir.. Endoftalmi, üveit ve göz içi basınç artışı gibi advers oküler yan etkiler MARINA çalışması ile elde edilen rakamlara çok yakındır. Sistemik yan etkiler incelendiğinde de hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve ölüm açısından da ranibizumab kullanımının ilave bir risk getirmediği ortaya çıkmıştır.

PIER: Çok merkezli, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir faz 3b çalışmasıdır (144). MARINA ve ANCHOR çalışmalarında tedavi grubundaki hastalara çalışma süresince her ay enjeksiyon yapılmasına rağmen PIER çalışmasında ilk 3 ayda her ayda 1 enjeksiyon yapılmış, ancak daha sonraki takiplerde 3 ay aralarla birer enjeksiyon daha yapılmıştır. Yine diğer çalışmalarda olduğu gibi ranibizumab enjeksiyonu iki farklı dozda uygulanmış (0.3 mg ve 0.5 mg) ve bu gruplar sham tedavisi uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

KNV seçiminde klasik-gizli komponent sınırlaması yapılmamıştır. Toplam 186 hastanın %79'unda minimal klasik veya gizli,%21inde ise baskın klasik KNV saptanmıştır. 12. aydaki primer sonlanım noktası için, aylık dozları takiben görülen başlangıçtaki görme keskinliği artışından sonra her 3 ayda bir ranibizumab ile tedavi edilen hastalar ortalama görme keskinliği kaybı yaşayarak 12. Ayda başlangıç görme keskinliği değerlerine dönmüşlerdir. Başlangıç görme keskinliği ile kıyaslandığında 12. Ayda ortalama görme keskinlikleri 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab ve kontrol gruplarında sırasıyla -1.6, -0.2, -16.3 harftir.

PRONTO (*Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab*):

Prospektif, tek merkezli ve kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 40 hastanın 37'si 2 yıllık takipleri tamamlamıştır. Subfoveal KNV'si olan ve OKT santral retina kalınlıkları 300 mikronun üzerinde ölçülen YBMD hastalarına önce her ay 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanarak 3 doz tamamlanmıştır. Daha sonra bir yıl boyunca hastalar düzenli olarak her ay takipedilerek santral retina kalınlığında 100 mikron ve üzeri bir artış olması halinde ya da görmenin 5 harf ve daha fazla azalması halinde 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu tekrarlanmıştır. İkinci yılda ise OKT'de yapılan ölçümlerde santral retina kalınlığında bir artış olması halinde enjeksiyon tekrar edilmiştir. İkinci yılda görme keskinliğinin ortalama 11,1 harf arttığı ve ortalama santral retina kalınlığının 212 mikron azaldığı gözlenmiştir. Hastaların %43'ünde 15 harf ve

üzeri görme keskinliğinde artış izlenmiştir. 12 ay süresince yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 9.9'dur (145).

FOCUS: Bu çalışmanın amacı da intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun baskın klasik KNV'lerde FDT'ye ilave bir katkı sağlayıp sağlamayacağı sorusunu cevaplandırmaktır. Çok merkezli, randomize, kontrol gruplu bu çalışmanın takip süresi 2 yıldır. Hastalar 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu (106 hasta) ve sham enjeksiyonu (56 hasta) yapılacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara çalışmanın başında intravitreal enjeksiyonlar öncesi FDT uygulanmış ve takiplerde de gerekli görüldükçe tekrarlanmıştır. Gerek tedavi grubunda gerekse sham grubunda her ay düzenli enjeksiyonlar uygulanmıştır. 1 yıl sonunda ranibizumab +FDT grubunda %90,5 hastanın sadece FDT uygulanan kontrol grubunda ise %67.9 hastanın 15 harften az görme kaybına uğradığı görülmüştür. İkinci yılda tedavi grubunda 15 harf ve üzeri görme keskinliği artışı oranı %25 iken kontrol grubunda bu oran %7'dir.

FOCUS çalışmasının sonuçları baskın klasik KNV'lerde FDT'ye ranibizumab enjeksiyonu ilave edilmesinin gerek anatomik ve görsel sonuçları düzelttiğini ve gerekirse tekrar FDT gereksinimini azalttığını göstermiştir (146).

CATT (*Comparison of age-related macular degeneration treatments trials*):

Bu çalışmada ranibizumab ve bevacizumabın etkinlik ve güvenilirlik açısından araştırıldı.4 grup oluşturuldu; 1.gruba aylık ranibizumab enjeksiyonu,ikinci gruba aylık bevacizumab enjeksiyonu,3.gruba gerektiğinde ranibizumab enjeksiyonu,4.gruba gerektiğinde bevacizumab enjeksiyonu

uygulandı.1 yıllık sonuçlar şu şekilde açıklandı;15 harften daha az kayıp; aylık bevacizumab uygulanan grupta %94,aylık ranibizumab uygulanan grupta %94,4;gerektiğinde ranibizumab uygulanan grupta %95,4; gerektiğinde bevacizumab uygulanan grupta %91,5 hastada gözlendi.36 haftanın sonunda 15 harften fazla kazanç %24,9 ile %34,2 oranları arasında 4 grupta da elde edildi.Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.Bu çalışma bevacizumabın da ranibizumab kadar etkin olduğunu ispatlamış oldu (147).

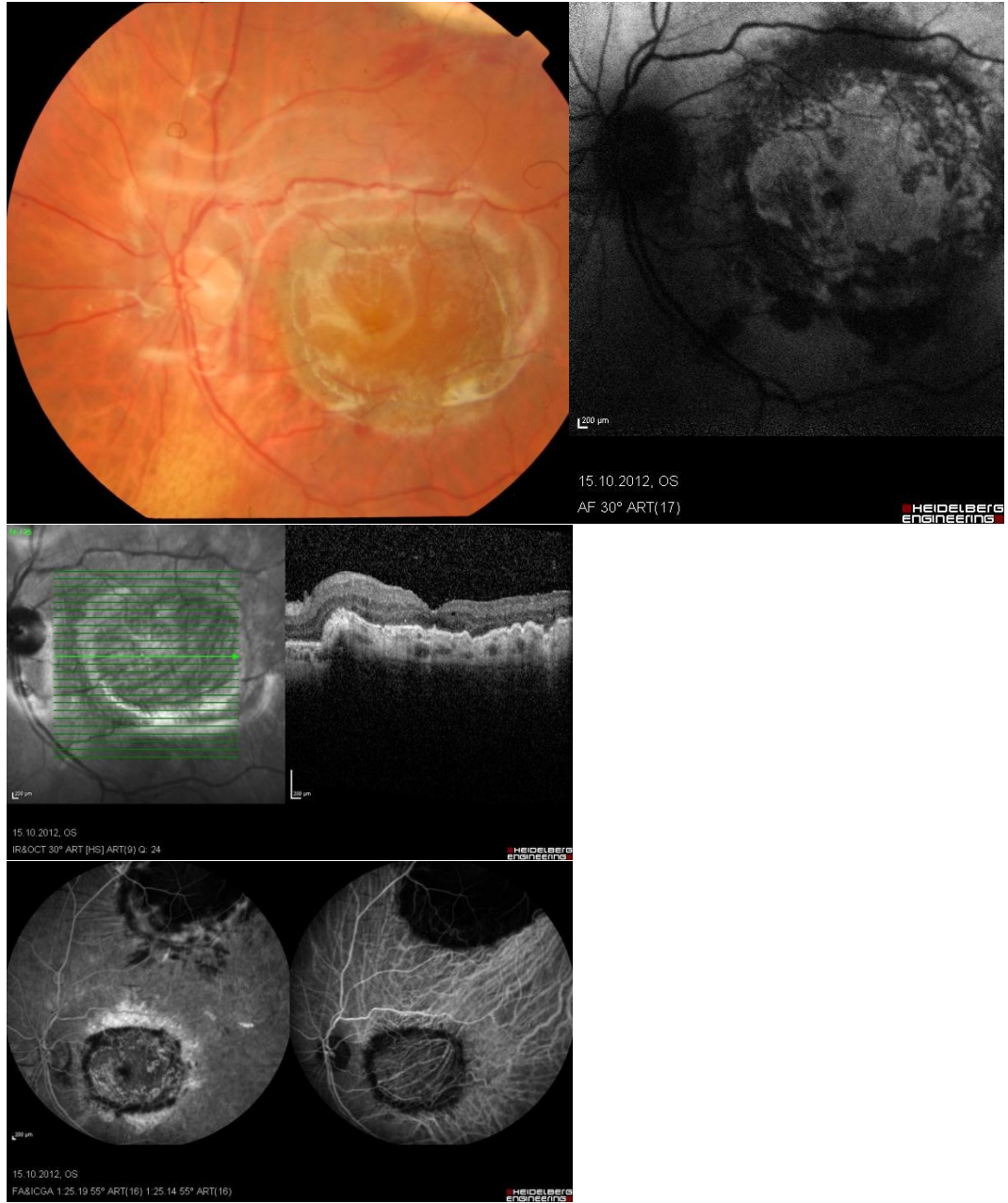
2.10.6. Cerrahi Tedavi

Submaküler cerrahi, subfoveal KNV’de kullanılan lazer fotokoagulasyona göre daha az retina hasarı olan tedavi seçeneğidir. KNV dokusu çıkarılarak foveal nörosensöryel tabakayı korumak, hastalığın ilerlemesini engellemek, mevcut görmeyi korumak bu tedavinin esas amacıdır.

Maküler translokasyon cerrahisi, foveanın KNV dokusundan uzaklaştırılıp sağlam RPE’nin olduğu yere yer değiştirilmesi ile gerçekleştirilir (148). Cerrahi teknik olarak pars plana vitrektomi ile arka hyaloid yapışıkça tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek retina tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV cerrahi olarak çıkarılır veya termal lazer ile tahrip edilir. Disloke edilen retina sağlıklı subretinal dokuların olduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilerek 360 derece endolazer ve silikon tamponad yardımı ile yerleştirildiği yerde kalması sağlanır (149).

Bu tedavi yöntemleri daha çok geniş KNV olan ve diğer tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalarda tercih edilmektedir. En tipik endikasyonu ise yoğun subretinal hemoraji ile presente olan KNV'lerdir. Çünkü bu grupta farmakoterapi ile sonuç alınması pek mümkün değildir (126).

Diğer bir cerrahi yöntem ise 'RPE –koroid serbest greft translokasyonu' dur. Bu teknikte paramakular retinotomiyi takiben koroid neovasküler membran uzaklaştırılmakta ardından submakuler alanda ortaya çıkan RPE-koryopakillaris defektini örtebilecek büyüklükte saat 12 hizasından hazırlanan dairesel bir yama greft subfoveal bölgeye retina altına transfer edilmektedir. Bu cerrahiyi ilk uygulayan Hollandalı cerrah van Meurs ve arkadaşları 6 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada 7-13 aylık takip süresinin sonunda 4 hastada görme keskinliğinde 2 sıra ve üstü, 2 hastada ise 0-1 sıra artış tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada 3 hastada greft dokusunun revaskülarizasyonu FFA ve İSYA ile gösterilmiş, 4 hastada ise RPE'nin normal otofloresansı saptanmıştır (150). Resim 1' de Dr. Şengül Özdek tarafından gerçekleştirilmiş olan bir RPE-koroid yama grafitinin postoperatif FFA-İSYA, OKT ve FOF görüntüleri izlenmektedir. Hastanın görmesi 5 aylık takipte P+ düzeyinden uzakta 0,3 düzeyine yakında ise +4.00 ile Jaeger'de en küçük puntoyu okuma düzeyine ulaşmıştır.



Resim 1. RPE-koroid yama grefti uygulanmış bir hastamıza ait postoperatif görüntüler

2.11. İNFLAMASYON VE YBMD

Anatomik çalışmalar koroid neovasküler membran gelişiminde inflamasyonun rolünü göstermede öncü olmuşlardır (151,152). Sonrasında

Hageman (153), Johnson (154), Anderson (155) ve arkadaşları ise YBMD patogenezinde rol oynayan inflamasyonun moleküler kanıtlarını ortaya koymuşlardır. Drusenin protein içeriği immunglobulinleri, immun kompleks oluşumunda görev alan kompleman sisteminin çeşitli komponentlerini (C5b-9 kompleksi vb), inflamasyonun akut fazında rol alan molekülleri (amiloid P, α -1 antitripsin), immun cevabı regüle eden proteinleri (vitronektin, apolipoprotein E, membran kofaktör protein, kompleman reseptör 1), major histokompatibilite kompleks 2 antijenlerini kapsar (156,157,158).

Drusenin hücrel içeriğini ise RPE artıkları, lipofuskin, melanin ve koroidal dendritik hücreler oluşturur (159). Hageman ve arkadaşları koroidal dendritik hücrelerin hasarlanmış RPE ve Bruch membranındaki oksidize protein ve lipidler tarafından aktive edildiğini göstermişlerdir (153). Benzer bir süreç ateroskleroziste de karşımıza çıkar. RPE hücreleri aktif koroidal dendritik hücrelere vitronektin, apolipoprotein E, membran kofaktör protein gibi proteinler salgılayarak cevap verir.

Johnson ve arkadaşları bu proteinlerin sitoplazmik birikiminin hücrenin kronik subletal kompleman saldırısı altında olduğuna işaret ettiğini belirtmişlerdir. Bu kompleman saldırısı yüzey ilişkili-membran saldırı kompleksinin eliminasyonu ve immunkomplekslerin ekstraselüler birikimi ile sonuçlanır (154). Penfold ve arkadaşları erken evre YBMD da major histokompatibilite kompleks 2 nin retinal vasküler yapılar üzerindeki etkisinin arttığını ve mikroglia hücrelerinde morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (159).

Bu immunolojik değişiklikler RPE pigmentasyonu ve drusen oluşumu gibi erken patolojik değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. YBMD'nın daha ileri evrelerinde inflamatuvar hücrelerin rolü çok çekirdekli dev hücreler ve lökositlerin koroidde (160) ve eksize edilen koroid neovasküler membranda saptanması ile kesinleşmiştir (161). Bruch membran etrafında makrofajlara ve dev hücrelere bazal linear depozit birikimi durumunda daha sık rastlanır (162).

Aktif makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler, hücrelere ve Bruch membranına zarar verebilen enzimler salgırlar. Yine bu hücreler tarafından salgılanan sitokinler koroid neovasküler membranın RPE altı boşluğa doğru büyümesini hızlandırır (163).

Dolayısıyla YBMD gözlerinde Bruch membranındaki çatlaklar koroid neovasküler membranın sebebi değil sonucudur (164) Serbest radikallerin salınımı da ekstraselüler matrikstekki bozulmayı tetikler. (165) Tam parçalanamamış RPE kalıntıları ve Bruch membran komponentleri kronik inflamasyonu tetikler (160).

Mononükleer fagositik hücrelerden salınan sitokinlerden ikisi olan IL-1 ve IL-6, hepatositlerin gen transkripsiyonunu üzerinden akut faz proteinlerinin sentezini uyarak enflamasyon oluşumunda ve düzenlenmesinde rol alırlar. IL-6 ve pro-enflamatuvar faktörlerin YBMD ilerlemesinde diğer faktörlerden bağımsız şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (21,166).

Klein ve ark, IL-6'nın da CRP gibi sadece coğrafik atrofi ile ilişkili olduğunu, erken YBMD veya neovasküler YBMD prevalansını etkilemediğini

göstermişlerdir (167). BDES, BMES ve CVHS çalışmalarında IL-6, IL-2'nin erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (168-170).

Hageman ve arkadaşları koroidal dendritik hücre aktivasyonunun retinal ve RPE hücre antijenlerine veya Bruch membranında yeni oluşan antijenlere karşı otoimmün cevabı uyurabileceğini belirtmişlerdir (153). Bu hipotezle uyumlu olarak YBMD hastalarının serumlarında antiretina, anti RPE antikorları tespit edilmiştir (171).

Amiloid- β oligomerleri hücrelere toksiktir. Amiloid birikimi ile seyreden hastalıklar farklı boyutlarda fibril birikimleri ile prezente olur. Bu fibriller yanlış katlanmış protein/peptidlerin son ürünüdür ve ekstraselüler alanda uzun süreli birikim gösterirler. Drusen vezikülleri amiloid- β molekülü de içerirler. Amiloid- β makrofaj ve mikrogialar tarafından IL-1 β ve TNF- α salınımını tetikler ve RPE de artmış kompleman faktör B ekspresyonu ile beraber hastalığın progresyonunda önemli rol oynarlar (172).

Johnson ve arkadaşları hücrel dejenerasyon ve anormal doku birikimi ile seyreden ateroskleroz ve Alzheimer gibi diğer hastalıklarda da kompleman aktivasyonu ve ilişkili inflamatuvar olayların rol oynadığına işaret etmişlerdir. Bu hastalıklarda hasarlanmış hücreler ve çözilemeyen proteinler klasik ve alternatif kompleman yolunu aktive ederek doğrudan, kronik hücre hasarı ile seyrederler. Drusenin veziküler komponent içeriğinde Alzheimer amiloid peptide de rastlanmıştır (173).

Intravitreal kortikosteroidlerin primatlarda lazerle indüklenen koroid neovasküler membran insidansını azalttığı gösterilmiştir ve bunu muhtemelen koroiddeki inflamatuvar hücre aktivitesini ve sayısını azaltarak başarmışlardır (174).

Diğer potansiyel mekanizmalar VEGF salınımının azaltılması ile RPE ve koroidal endotel hücrelerinde eksprese edilen ve lökosit adezyonu ile diapedesisi sağlayan bir molekül olan interselüler adhezyon molekül-1'in down regülasyonunu kapsar (175).

YBMD inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmemesine rağmen druzenler kompleman kaskadının pek çok aktif komponentini içerir. C3 ve C5'in biyoaktif fragmanları olan C3a ve C5a drusen içeriğinde yer alıp RPEdeki VEGF ekspresyonunu arttıırırlar. Bu durum konfluen drusenlerin koroidal neovasküler membran için nasıl risk teşkil ettiğini de açıklamaktadır (176).

Druzen içerisindeki proinflamatuvar moleküller RPE-Bruch membran-Koryokapillaris kompleksinde kronik inflamasyona ve hastalığın progresyonuna sebep olurlar (73).

Harman tarafından 1956'da tanımlanan 'Yaşlanmada serbest radikal teorisi'ne göre yaşa bağlı dejenerasyonlar oksijen radikalleri ile tetiklenen doku hasarı ile tamir/yeniden şekillenme süreçleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (177).

Bu mekanizma yaşa bağlı makula dejenerasyonu için oldukça önemlidir ve başlıca ileri yaş, sigara kullanımı, vücut/kitle indeksi, fototoksisite ve inflamasyon gibi risk faktörlerini içerir. Tüm bu risk faktörleri serbest oksijen radikali oluşumunu tetikler (178).

Tipik olarak dış fotoreseptör/ RPE/ Bruch membran kompleksi yani YBMD'un ilk bulgusu olan drusenin olduğu bölge koroidal hemodinamiklere olan anatomik yakınlığı ve ışık uyarısına bağlı gelişen fototoksisite nedeni ile oksidatif strese daha yatkındır (179).

Oksidatif stres ise özellikle atrofik ve neovasküler YBMD formlarında, apoptozis ve angiogenezi indükler. Bu noktada kompleman sisteminin önemi tekrar vurgulanmalıdır. Kompleman sistemindeki bir disregülasyon otolog hasara sebep olabilir. Retina immunolojik olarak ayrıcalıklı bir doku olarak kabul edilse de günümüzde retinanın da endojen immun sisteme sahip olduğu bilinmektedir. Retinal mikrogliya hücreleri, RPE, koroidal makrofajlar/dendritik hücreler retinal homeostazda etkin görev alırlar.

YBMD'nun klinik olarak farklı özellikleri olan farklı tipleri söz konusu olmasına rağmen hepsinde düşük /subklinik derecede inflamasyon saptanmıştır. Koroid neovasküler gelişim aşamasında ise şiddetli derecede inflamasyon izlenir (180).

Nöroretinal yapı incelenecek olursa parainflamatuvar modifikasyonlar kan-retina bariyerinin bozulması, mikrogliya aktivasyonu ve subretinal migrasyonu, koroidde CD45 + makrofaj artışı, melanositlerin morfolojik anormallikleri, doku kalınlaşması ve fibrozis ile özetlenebilir (181).

2.11.1. Kompleman Sistemi

Kompleman sistem kan dolaşımında saptanabilen 40'a yakın protein ve regülatörden oluşur. Patojenlere karşı konak savunmasında, adaptif immun

cevapta, immun komplekslerin ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasında anahtar rol oynamaktadır.,

İnsanlarda her biri spesifik bir tetikleyici tarafından başlatılan üç kompleman yolu mevcuttur.

- 1) antijen-antikor kompleksi -klasik yol
- 2) konak hücrelerine veya patojen yüzeyine bağlanma -alternatif yol
- 3) mikrobiyal yüzeylerdeki polisakkaritler – lektin yolu

Kompleman sistemin akışı ‘membran saldırı kompleksi’ olarak bilinen yapının oluşması ve hücre lizisi ile sonlanır. Kompleman sisteminin disregülasyonu veya disfonksiyonu çeşitli otolog hasarlanmalarla sonlanabilir. Ve bu durum geniş bir hastalık spektrumu olarak karşımıza çıkabilir.

YBMD’nun hem patogenezinde hem de progresyonunda kompleman sistemi direk/indirek olarak yer alabilir. Patobiyolojik çalışmalar drusen içerisinde çok çeşitli kompleman proteinlerinin varlığını göstermiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda da kompleman ilişkili bazı genlerde nadir izlenen polimorfizmlerin YBMD riskini arttırabildiğini veya azaltabildiğini göstermiştir. (182)

Son yıllarda YBMD patogenezindeki immun-inflamatuar model çeşitli çalışmalardaki klinik-genetik bulgularla desteklenmektedir. Öyle ki kompleman sistemin alternatif yolunda yer alan bazı molekülleri kodlayan genlerdeki polimorfizm ile YBMD arasında önemli korelasyonlar saptanmıştır. En çok çalışılan moleküller ise şunlardır:

- kompleman faktör H (CFH)
- kompleman komponent 3 (C3)

- kompleman faktör I (CFI)
- kompleman faktör B (CFB)
- kompleman komponent 2 (C2)
- KFH-ilişkili genler (CFHR) TİP1-5

Bazı genlerle YBMD arasındaki ilişki halen tam olarak çözülememiş olsa da kompleman ilişkili polimorfizmlerin bazılarının YBMD riskini arttırdığı (KFH, KFI, CFHR2-4-5), bazılarının ise azalttığı (KFB, C2, CFHR1-3) bilinmektedir. Bu genetik özellikler YBMD’ın herediter geçişine de ışık tutmaktadır (183).

2.12. GENETİK VE YBMD

Son yıllarda oftalmoloji alanındaki genetik çalışmalar klinik pratikteki önemleri itibari ile oldukça ivme kazanmıştır. Monogenik kalıtım çalışmaları YBMD gibi çeşitli okuler hastalıkların gelişiminde rol oynayan pek çok genin tanınmasında etkin rol oynamışlardır. (Şekil 6). YBMD üzerine son dönem yapılan çalışmalar kompleman faktör H ve kompleman Faktör H ilişkili genlerin (CFHR1, CFHR3), kompleman B ve kompleman C3 genlerinin patogeneizde etkin rolünü gözler önüne sermiştir.

Diğer yandan LOC387715 /ARMS2 de kompleman faktör H geninden bağımsız şekilde YBMD ile ilişkilendirilmiş en önemli ikinci gendir

Bunlara ek olarak ABCA4, ELOVL4, VLDLR, TLR4, Hemisentin, fibulin 5 vb genlerin de YBMD ile ilişkisi bildirilmiştir (184) (Tablo 1).

YBMD ile ilişkili genler incelendiğinde en sık rastlanan genetik varyantların tek nükleotid polimorfizmi olduğu saptanmıştır. (SNP). SNP ler tek

bir nükleotidde sıkça oluşan sekans varyantlarıdır. Bu değişikliğin (doğrudan hastalık sebebi olmuyorsa) genel popülasyondaki prevalansı $>1\%$ olduğunda adı ‘polimorfizm’ iken, doğrudan hastalıkla ilişkili görünüyor ve prevalansı 1% ’in altında kalıyorsa adı ‘mutasyon’ olmaktadır. Bu SNP’lerin önemi tek nükleotid kodlamasındaki değişikliğin aminoasit kodonunu değiştirerek farklı bir aminoasit sentezlenmesine sebep olmasından kaynaklanır. Ve bu aminoasit değişikliği sentezlenen proteinin de üç boyutlu yapısında ve fonksiyonunda değişikliklere yol açar. İstatistiksel analizlere dayanarak bazı polimorfizmlerin koruyucu, bazılarının ise hastalığa sebep olduğu saptanmaktadır. YBMD olgularında KFH genindeki Tirozin 402 Histidin (Y402H) tek nükleotid değişikliği, LOC387715/ARMS2 geninde A69S (rs10490924) tek nükleotid değişikliği en önemli SNP’ler olarak göze çarparken, Faktör C2: E318B (rs 9332739), Faktör B: R32Q (rs641153) tek nükleotid polimorfizmleri de dikkat çekmektedir. Bu polimorfizmlerdeki risk alelleri için homozigot olan bireylerin risk alelleri taşımayan bireylere oranla 250 kat daha fazla YBMD geliştirme olasılığı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (185).

Bazı durumlarda aynı gen üzerindeki tek gen polimorfizmleri birlikte kalıtılarak haplotip grubunu oluştururlar. Ve haplotip çalışmalarının yapılması genin hastalıkla olan ilişkisini kuvvetlendirir.

Tablo 1. YBMD ile ilişkili genler

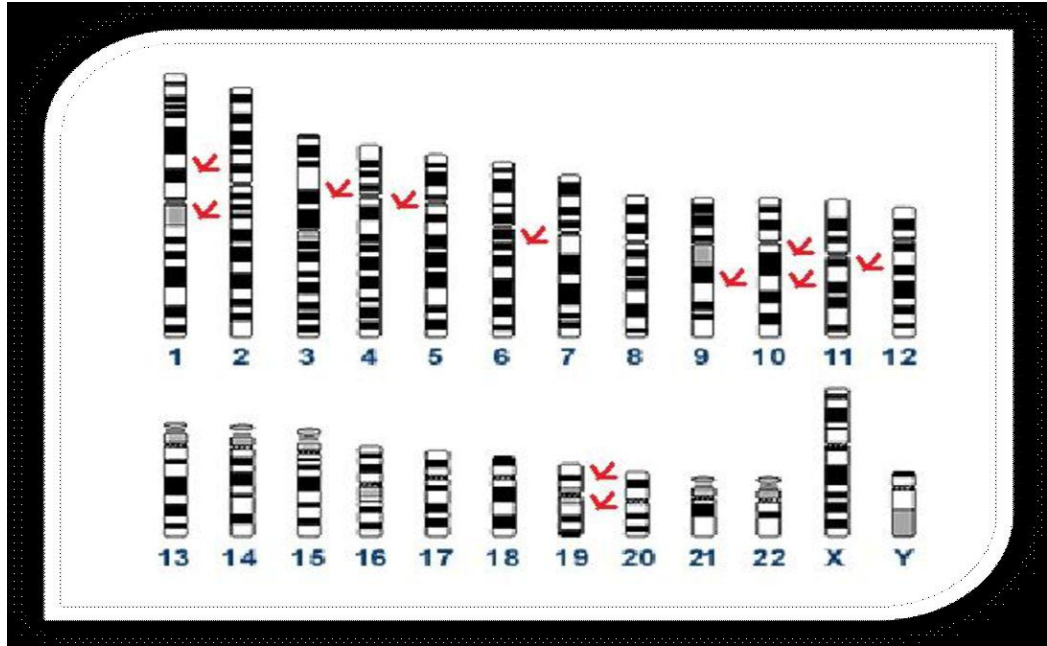
kromozomal bölge	gen	fonksiyon	yapılan çalışma sayısı	YBMD ile ilişki gösterilen	referanslar	YBMD ile ilişkisiz olduğu gösterilen	referanslar
1 p22.1-21	ABCR	Membrandan all-trans-retinol fosfatidilena lamin transportu	12	3	Allimets ve ark 1997 Allikmets ve ark 2000 Shroyer ve ark 2001	9	Kuroiwa ve ark 1999 De La Paz ve ark 1999 Rivera ve ark 2000 Souied ve ark 2000 Guymet ve ark 2001 Webster ve ark 2001 Berstein ve ark 2002 Baum ve ark 2003
1q21-q23	CRP	Akut faz reaktanı	3	0		3	Despriet ve ark 2006, Schaumburg ve ark 2006 Kim ve ark 2008
1q25-31	RGS16	G sinyal proteinlerinin düzenleyicisi	1	0		1	Conley ve ark 2005
1q25-31	OCLM	Trabeküler ağ fonksiyonunda yer alır.	1	0		1	Conley ve ark 2005
1q25-31	PRELP	Ekstraselüler matriks komponenti olan bir protein kodlar	1	0		1	Conley ve ark 2005
1q25-31	LAMC1,LAMC2,LAMC3	Ekstraselüler matriks glikoproteinleri	2	0		2	Hayashi ve ark 2004 Conley ve ark 2005
1q25.3-q31.1	HMCN1	Ekstraselüler matriks proteini	8	2	Schultz ve ark 2003 Thompson ve ark 2008	6	Abecasis ve ark 2004 McKay ve ark 2004 Bojanowski ve ark 2005 Fuse ve ark 2006 Fisher ve ark 2007 Seitsonen ve ark 2006
1q31.2-q31.3	GLRX2	Hücre sel redoks reaksiyonlarında rol alır.	1	0		1	Conley ve ark 2005

1q32	KFH	Alternatif kompleman yolunu düzenler	43	43	tablo *	0	
1q41	TGFB2	Büyüme faktörü	1	0		1	Conley ve ark 2005
1q41-42	ADPRT1	Nükleer proteinleri düzenleyen politransferaz enzimi	1	0		1	Esfandiary ve ark 2005
1q42.1	EPHX1	Epoksidlerin aktivasyonu-detoksifikasyonu	1	0		1	Esfandiary ve ark 2005
2p16	GPR75	G protein reseptör ailesi üyesi	1	0		1	Sauer ve ark 2001
2p	EFEMP1	Ekstraselüler matris proteini	3	0		3	Stone ve ark 1999 Guymier ve ark 2002 Iyengar ve ark 2004
2q14	IL1A	IL-1 sitokin ailesi üyesi	1	0		1	Haines ve ark 2006
3p25.1	FIBULIN 2	Ekstraselüler matris proteini kodlar	1	0		1	Stone ve ark 2004
3p21.3	GPX1	Glutasyon peroksidaz ailesi üyesi	1	0		1	Esfandiary ve ark 2005
3q12.2-q12.3	IMPG2	interfotoreseptör matris proteoglikan -2	1	0		1	Kuehn ve ark 2001
4q35	TLR3	Patojen tanınması	3	2	Edwards ve ark 2008 Yang ve ark 2008	1	Cho ve ark 2009
6p21.2-p12.3	RDS	Transmembran proteini kodlar	1	0		1	Shastri ve ark 1999
6p21.3	BF	Alternatif kompleman yolu komponenti	8	8	Gold ve ark 2006 Maller ve ark 2006 McKay ve ark 2009 Spencer ve ark 2007 Jakobsdottir ve ark 2008 Kaur ve ark 2009 Francis ve ark 2009 Richardson ve ark Sawitzke ve ark 2009	0	
6p21.3	C2	Alternatif kompleman yolu	8	8		0	

6p12	VEGF	Anjiogenezis, vaskulogenezis	5	3		Churchill ve ark 2006 Haines ve ark 2006 Lin ve ark 2008	2	Boekhoorn ve ark 2008 Richardson ve ark 2007
6p14	ELOVL4	Yağ asitleri sentezinde rol alır.	2	0			2	Ayyagari ve ark 2001 Seitsonen ve ark 2006
7p15	AhR	Aromatik hidrokarbonlara biyolojik cevapta görevli transkripsiyon faktörü	1	0			1	Esfendiary ve ark 2005
8p 22	NAT2	Arilamin ve hidrazin ilaçların aktivasyon/deaktivasyonunda görev alan enzim	1	0			1	Esfendiary ve ark 2005
9q33-34	C5	inflamasyonda rol alır	1	1		Yates ve ark 2007	0	
10q26	ARMS2	mitokondriyal dış membranında yer alır.	27	27		TABLO	0	
10q26	HTRA1	serin proteaz	20	20		tablo	0	
10q26	CYP2E1	Sitokrom p450 ailesinin bir üyesini kodlar	1	0			1	Esfendiary ve ark 2005
11p13	CAT	antoksidan enzim kodlar	1	0			1	Esfendiary ve ark 2005
11q13	VMD2	İyon kanalı oluşumu	5	0			5	Allikmets ve ark 1999 Kramer ve ark 2000 Lotery ve ark 2000 Akimoto ve ark 2001 Seddon ve ark 2001
12p13.3- p12.3	A2M	Proteaz inhibitörü	1	0			1	Haines ve ark 2006
12p12.3- p12.1	MGST1	glutasyon konjugasyonu	1	0			1	Haines ve ark 2006
14q32	CKB	Enerji homeostazi	1	0			1	Haines ve ark 2006
15q24.1	CYP1A1	Sitokrom p450 ailesinden enzim kodlar	1	0			1	Esfandiary ve ark 2005
15q24.1	CYP1A2	Sitokrom p450 ailesinden enzim kodlar	1	0			1	Esfandiary ve ark 2005
17q23	APOH	Lipoprotein metabolizması, koagulasyon, antifosfolipid antikor üretimi	1	0			1	Conley ve ark 2005
17q25	ITGB4	Transmembran reseptör	1	0			1	Conley ve ark 2005

19p13.3- p13.2	C3	klasik-alternatif kompleman yolu aktivatorü	7	7	Maller ve ark 2006 Yates ve ark 2007 Spencer ve ark 2008 Despriet ve ark 2009, Francis ve ark 2009, Park ve ark 2009, Sawitze ve ark 2009	0	
19q	APOE	kolesterol metabolizmasında anahtar rol	11	6	Klaver ve ark 1998 Souied ve ark 1998 Simonelli ve ark 2001 Baird ve ark 2004 Bojanowski ve ark 2006 Sachez ve ark 2006	5	Schmidt ve ark 2000 Gotoh ve ark 2004 Zareparsi ve ark 2004 Kaur ve ark 2006 Wong ve ark 2006
22q12.3	TIMP3	matriksmetalloproteinaz inhibitörü	1	0		1	Felbor ve ark 1997
22q13.1	CYP2D6	Sitokrom p450 ailesinden enzim kodlar	1	0		1	Esfandiary ve ark 2005

**Katta S, Kaur I, Chakrabarti S, The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview, J.Genetic,88: 425-449



Şekil 6. YBMD hastalığı ile ilişkili gen lokusları

YBMD hastalığı ile ilişkili bulunan genlerin kromozom üzerindeki lokusları ok ile işaret edilmiştir. İlişkili genler ve lokusları:

ABCA4 (ATP Binding Cassette Sub-Family, Member 4) geni: **1p21**

CFH (Complement Factor H) geni: **1q23-32**

CX3XR1 (Chemokine (C-X3-C motif) Receptor 1) geni: **3p21.3**

IL8 (Interleukin 8) geni: **4q13-21**

C2 ve BF (Complement Factor B) genleri: **6p21.3**

VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A) geni: **6p21**

TLR4 (Toll-Like Receptor 4) geni: **9q32-33**

ERCC6 (Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, Complementation Group 6) geni: **10q11**

ARMS2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) ve **HTRA1** (HtrA Serine Peptidase 1) geni: **10q26.2**

Serping1 (Serpin Peptidase Inhibitor, Clade G (C1 inhibitor), Member 1) geni: **11q12-13.1**

C3 (Complement Factor C3) geni: **19p13**, **ApoE** (Apolipoprotein E) geni: **19q13.2**

2.12.1. YBMD’da Etyopatogeneizde Suçlanan Genler

2.12.1.1. Kompleman Faktör H

Kompleman faktör H alternatif kompleman yolunun fonksiyonunu düzenleyen ve Faktör I’nın kofaktörü gibi davranan bir serum glikoproteinidir. C3b’yi inaktive ederek C3 konvertazın aktivitesini düzenler. Dolayısıyla **antiinflamatuvar** bir role sahiptir. Y402H polimorfizmi ise kompleman faktör H

geninin (1q32, şekil 7) Ekzon 9 bölgesinin 402. Kodonunda (rs1061170, T>C) tirozin aminoasidinin histidin ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Bu bölge bu proteinin heparin ve CRP'ye bağlandığı bölgedir. CRP Klasik kompleman yolağının aktivatörü olup kompleman faktör H ile bağlanması 'membran saldırı kompleksi' oluşumunu azaltır. Burdaki aminoasit değişiminin bu ligandlar için affiniteyi azalttığı ve kompleman faktör H'nin antiinflamatuvar etkisini negatif yönde etkilediği bilinmektedir (186).

Gerçekten de inflamasyonun YBMD'nın patogenezindeki rolü, artmış CRP düzeyleri (167) ve drusen içeriğinde yer alan kompleman proteinleri ile desteklenmektedir (154).

Kompleman faktör H genindeki bu alel spesifik değişiklikler kompleman faktör H'nin damar duvarları üzerine olan kompleman aracılı hasarı engellemesinde yetersiz kalarak damar hasarına ve neovasküler YBMD'da benzer eksudatif değişikliklere sebep olabilmektedir.

Ayrıca YBMD için önemli risk faktörü olarak kabul edilen sigara kullanımının da kompleman faktör H düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (187). Bu genetik ve çevresel risk faktörlerinin bütünü YBMD da izlenen kronik inflamasyondan sorumludur. Kompleman faktör H Histidin form için homozigot olan bireyler (CC) kontrol grubuna göre 7.4 kat heterozigot olan bireyler ise (CT) 2.7 kat daha fazla YBMD riski taşırlar (188). YBMD kompleman faktör H polimorfizmi ilişkisi dünya genelinde gösterilmiş olmakla beraber Çin (189) ve Japonya'da (190) daha nadir saptanmıştır (tablo2).

Tablo 2. Farklı populasyonlarda CFH Y402H polimorfizmi YBMD ilişkisi

POPULASYON	OLGU	KONTROL	Y402H İLİŞKİ VAR MI?	P DEĞERİ	ODD'S RATIO	REFERANSLAR
Amerika	450	262	evet	$3,70 \times 10^{-8}$	2,4 (1,75 -3,30)	Edwards ve ark 2005
Amerika	96	50	evet	-	-	Klein ve ark 2005
Amerika	495	185	evet	0,00006	2,45 (1,41-4,25)	Haines ve ark 2005
Amerika	66	58	evet	$1,7 \times 10^{-3}$	3,2 (1,52-6,73)	Narayanan ve ark 2007
Amerika	211	183	evet	<0,0001	2,40 (2,07-2,73)	Francis ve ark 2007
Amerika	1238	934	evet	$1,79 \times 10^{-59}$	2,91 (2,44-3,47)	Hughes ve ark 2007
Almanya	794	612	evet	$6,7 \times 10^{-29}$	6,72 (5,14-8,79)	Rivera ve ark 2005
Amerika	549	272	evet	$1,64 \times 10^{-13}$	2,25 (1,70-2,75)	Hageman ve ark 2005
Amerika	111	401	evet	5×10^{-3}	1,59 (1,04-2,24)	Schaumberg ve ark 2006
Amerika ve İzlanda	1330	1265	evet	$3,86 \times 10^{-18}$	1,99 (1,7-2,33)	Magnusson ve ark 2006
Amerika	544	268	evet	< 10^{-25}	-	Li ve ark 2006
Amerika	437	1015	evet	<0,001	2,09 (1,66-2,62)	Schaumberg ve ark 2007
Amerika	616	275	evet	1×10^{-13}	3,02 (2,24-4,07)	Zareparsi ve ark 2005
İngiltere	443	262	evet	<0,0005	2,71 (2,17-3,39)	Sepp ve ark 2006
İngiltere	173	170	evet	$5,96 \times 10^{-6}$	2,01 (1,48-2,73)	Hughes ve ark 2006
Amerika	168	108	evet	8×10^{-7}	3,5 (2,11-5,89)	Conley ve ark 2005
Amerika	574	280	evet	$4,18 \times 10^{-8}$	2,24 (1,67-2,99)	Seddon ve ark 2006
Avusturya	179	163	evet	1×10^{-8}	3,64 (2,32-5,71)	Wegscheider ve ark 2007
Amerika	89	230	evet	$5,4 \times 10^{-6}$	3,17 (1,9-5,27)	Pulido ve ark 2007
Amerika	584	248	evet	$3,88 \times 10^{-8}$	1,82 (1,35-2,46)	Spencer ve ark 2007
Avrupa	242	157	evet	$4,7 \times 10^{-9}$	3,49 (2,28-5,36)	Weger ve ark 2007
Japonya	96	89	evet	$1,16 \times 10^{-6}$	4,9 (2,51-9,53)	Okamoto ve ark 2006
Japonya	80	192	hayır	0,25	0,58 (0,24-1,36)	Fuse ve ark 2006
Japonya	63	107	hayır	0,52	1,3 (0,68-2,49)	Uka ve ark 2006
Japonya	188	139	hayır	0,1	0,59 (0,32-1,11)	Mori ve ark 2007
Çin	163	232	evet	$6,5 \times 10^{-4}$	4,24 (1,73-10,34)	Lau ve ark 2006
Çin	163	244	hayır	0,2	-	Chen ve ark 2006
Çin	121	132	hayır	0,353	1,33 (0,73-2,45)	Xu ve ark 2008
Çin	163	155	hayır	-	-	Kin Ng ve ark 2008
Çin	133	180	evet	1×10^{-4}	3,25 (1,76-6,02)	Lin ve ark 2008
Çin	144	126	evet	0,003	2,63 (1,36-5,07)	Chu ve ark 2008
Kore	114	187	hayır	0,071	1,8 (0,96-3,46)	Kim ve ark 2008
Fransa	141	91	evet	$1,64 \times 10^{-4}$	2,86 (1,64-4,99)	Souied ve ark 2005
Finlandiya	154	105	evet	$9,7 \times 10^{-5}$	2,73 (1,63-4,5)	Seitsonen ve ark 2006
Hindistan	100	120	evet	$1,19 \times 10^{-7}$	-	Kaur ve ark 2006
Avustralya	236	144	evet	<0,001	2,7 (2-3,68)	Baird ve ark 2006
İsviçre	425	50	evet	1×10^{-5}	2,57 (1,66-3,96)	Droz ve ark 2008
İsrail	240	118	evet	0,0002	1,9 (1,3-2,6)	Chowers ve ark 2008
Amerika	701	175	evet	$3,23 \times 10^{-9}$	2,75 (1,95-3,87)	Conley ve ark 2006
Amerika	126	1051	evet	$1,5 \times 10^{-4}$	2,02 (1,39-2,94)	Conley ve ark 2006
Amerika	1882	215	evet	$2,4 \times 10^{-14}$	2,5 (2-3,2)	Bergeron-Sawitzke ve ark 2009
Rusya	155	151	evet	0,003	-	Fisher ve ark 2007
Yunanistan	100	115	evet	0,001	-	Marioli ve ark 2009

Kompleman faktör H ile yapısal benzerlik gösteren proteinler olan KFHR1, KFHR3 faktör H CFHR1 ve CFHR3 genleri CFH gen ailesinin birer

üyesi olup 1.kromozom üzerinde kompleman faktör H'ye telomerik olarak yerleşmişlerdir. CFHR1 yüksek dansiteli lipoproteinler ile ilişki iken aynı zamanda kompleman regülatörü olarak görev yapar ve C5 konvertazı inhibe eder. CFHR3 ise C3 konvertaz aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. CFHR1 ve CFHR3 kompleman H ile C3'e bağlanmak için yarışır. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki delesyonlar kompleman sisteminin kontrolünü kaybettirse de faktör H'nin lokal etkinliğini artırır ve bu delesyonlar YBMD riskini azaltmaktadır (191).



Şekil 7. Complement factor H (CFH) gen lokusu

2.12.1.2. Kompleman Faktör B ve C2

Kompleman B ve C2 faktörleri sırasıyla alternatif ve klasik kompleman yolunun aktivatörleridir. C2 ve kompleman faktör B genleri 6.kromozom üzerinde yan yana yer alırlar. Azalmış kompleman faktör B aktivitesinin kronik kompleman cevabını dolayısıyla drusen ve YBMD oluşumunu azalttığı bilinmektedir. YBMD patogeneğinde kompleman faktör B için rs4151667 (L9H), rs641153 (R32Q); C2 için ise rs547154 (IVS10) ve rs9332739 (E318D) tek nükleotid polimorfizmleri tespit edilmiş ve L9H-R32Q ile E318- IVS10 bağlantı analizinin YBMD da koruyucu olduğu bildirilmiştir (192).

Çünkü bu polimorfizmler kontrol grubunda hasta grubuna göre daha sık izlenmektedir Ancak bu varyantların YBMD patogenezinde nasıl bir role sahip oldukları henüz anlaşılamamıştır (Tablo 3,4).

Tablo 3. C2 SNP'leri ve YBMD ilişkisi

GEN	SNP	populasyon	olgu	kontrol	p değeri	odd's ratio	referanslar
C2	rs9332739	Amerika	897	381	$4,14 \times 10^{-6}$	0,36 (0,23-0,56)	Gold ve ark 2006
		Avrupa	1298	934	$1,16 \times 10^{-6}$	-	Maller ve ark 2006
		Beyaz Irk	698	282	0,02	0,48 (0,24-0,99)	Spencer ve ark 2008
		Amerika	187	168	0,665	0,22 (0,10-0,48)	Jakobsdottir ve ark 2007
		İngiltere	318	243	0,04	0,52 (0,25-1,04)	McKay ve ark 2009
		Kafkas	211	187	-	-	Francis ve ark 2009
GEN	SNP	populasyon	olgu	kontrol	p değeri	odd's ratio	referanslar
		Avustralya	565	204	0,24	1 (0,76-2,94)	Richardson ve ark 2009
		Hindistan	177	175	0,223	0,66 (0,34-1,30)	Kaur ve ark 2009
C2	rs547154	Amerika	894	382	$8,45 \times 10^{-8}$	0,44 (0,33-0,60)	Gold ve ark 2006
		Avrupa	1298	934	$1,30 \times 10^{-7}$	-	Maller ve ark 2006
		Kafkasya	698	282	$9,2 \times 10^{-6}$	-	Spencer ve ark 2007
		Amerika	187	168	0,00011	-	Jakobsdottir ve ark 2007
		Avustralya	565	204	$9,1 \times 10^{-5}$	2,28 (1,52-3,4)	Richardson ve ark 2009
		Hindistan	177	175	$5,4 \times 10^{-11}$	0,24 (0,16-0,38)	Kaur ve ark 2009

Tablo 4. Kompleman faktör B SNP'leri ve YBMD ilişkisi

GEN	SNP	populasyon	olgu	kontrol	p değeri	odd's ratio	referanslar
B	rs4151667	Amerika	1092	546	-	-	Gold ve ark 2006
		Avrupa	1298	934	0,0002	-	Maller ve ark 2006
		Amerika	187	168	0,666	-	Jakobsdottir ve ark 2007
		İngiltere	318	243	0,16	0,63 (0,32-1,23)	Mc Kay ve ark 2009
		Avustralya	565	204	0,17	1,59 (0,82-3,09)	Richardson ve ark 2009
		Hindistan	177	175	0,16	0,61 (0,31-1,22)	Kaur ve ark 2009
	rs12614	Amerika	1096	550	-	-	Gold ve ark 2006
		Beyaz Irk	698	282	0,75	-	Spencer ve ark 2007
		Hindistan	177	175	0,75	0,92 (0,59-1,44)	Kaur ve ark 2009
	rs641153	Amerika	1096	550	-	-	Gold ve ark 2006

2.12.1.3. Kompleman Komponent 3 (C3)

C3 terminal membran attack kompleksi oluşumunda kritik öneme sahip bir plazma proteinidir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve herhangi bir inflamatuvar olayda yükselir. C3 geni 19p13.3-p13.2 üzerinde yer alır. YBMD ile ilişkili rs2230199 (C>G) ve rs 1047286 (G>A) olmak üzere en iyi bilinen 2 tane tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur. C3 polimorfizminin kompleman faktör H aracılığıyla da tek başına bağımsız olarak da YBMD’da rol oynadığı düşünülmektedir (193).

rs2230199 polimorfizmi (R102G) argininin glisine dönüşmesi ile sonuçlanan fonksiyonel bir polimorfizmdir. Glisin taşıyan homozigotlar (OR: 2,6 %95 CI, 1,6-4,1) ve heterozigotlar (OR: 1,7 %95CI, 1,3-2,1) arginin taşıyan homozigotlara göre daha yüksek odd’s oranına sahiptirler. GG ve CG genotipi CC genotipine göre %88 ve %44 oranlarında YBMD riskini arttırmaktadır. İleri evre YBMD gelişme ihtimali de GG ve CG genotiplerinde CC genotipine göre 2.3 ve 1.7 kat artmaktadır (194).

rs1047286 polimorfizminde ise riskli alel A’dır ve AA ve GA genotipine sahip olan olgular YBMD açısından %70 ve %27 daha yüksek Odd’s oranına sahiptirler. Kompleman faktör H polimorfizminde C aleli taşıyanlar için YBMD gelişme riski %58,9 iken kompleman C3’ün rs2230199 ve rs 1047286 tek nükleotid polimorfizmini taşıyan bireylerde bu risk %5-%9 arasında değişmektedir. Kafkas ırkında bu iki polimorfizmin YBMD için odd’s oranı 1,8dir (195).

Tablo 5. Kompleman komponent 3 SNP'leri ve YBMD ilişkisi

GEN	SNP	populasyon	olgu	kontrol	p değeri	odd's oranı	referanslar
C3	rs2230199	Avrupa	2712	934	$4,51 \times 10^{-12}$	1,66	Maller ve ark 2007
		İngiltere	590	346	$5,9 \times 10^{-5}$	1,55 (1.13-2.14)	Yates ve ark 2007
		Beyaz Irk	701	286	0,001	1,53 (1.1-1.13)	Spencer ve ark 2008
		Danimarka	357	173	-	-	Despreit ve ark 2009
		Beyaz Irk	202	184	0,64	1,43 (0,9-2,29)	Spencer ve ark 2008
		Beyaz Irk	438	298	0,008	1,65 (1,15-2,63)	Spencer ve ark 2008
		Amerika	421	215	0,012	1,67 (1,11-2,52)	Bergeron- Sawitzke ve ark 2009

Tablo 6. Kontrol gruplarında rs 1047286 için alel sıklığı, metaanaliz 2007-2010

Referans	alel sayısı	A aleli prevalans	G aleli prevalans	HWE (p)
Liu ve ark 2010	440	0,005	0,995	0,950
Cui ve ark 2010	332	0,003	0,997	1000
Despriet ve ark 2009	4838	0,204	0,796	0,532
Despriet ve ark 2009	332	0,187	0,813	0,039
Parkve ark 2009	582	0,172	0,828	1000
Edwards ve ark 2008	598	0,174	0,826	0,067
Spencer ve ark 2008	572	0,220	0,780	1000
Yates ve ark 2007	1352	0,199	0,801	0,468

2.12.1.4. ARMS2 (Age Related Maculopathy Susceptibility 2) VE

HTRA1 (HTRA Serine Peptidase 1)

YBMD ile 10q26 arasındaki ilişki ilk olarak 2000 yılında Weeks ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (196) (Şekil 8). Bu bölge üzerine LOC387715 (ARMS2)/ PLEKHA1/ HTRA1 gen kümesi mevcuttur. Vaka-kontrol çalışmaları bu lokusun her etnik grupta ailesel olmayan YBMD riskini arttırdığını göstermiştir. ARMS2 lokusunun RAR-ilişkili orphan reseptör A (RORA) olarak adlandırılan kolesterol transportunda görevli bir reseptörle ilişkili olduğu ve YBMD etyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir (197).

Ancak LOC388715 (ARMS2) tarafından kodlanan proteinin görevi tam olarak bilinmemektedir. Plasentada yüksek oranda eksprese edildiği, retinadaki ekspresyonunun ise rölatif olarak düşük olduğu edinilen bilgiler arasındadır. ARMS2 lokusunun ayrıca postmenopozal kadınlarda uygulanan hormon replasman tedavisinin YBMD üzerine olumsuz etkisi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (198).

Ancak burada HTRA1 lokusunun mu yoksa ARMS2 lokusunun mu YBMD riskinden primer sorumlu olduğu en önemli soru işaretidir. DeWan ve arkadaşları yaptıkları çalışma doğrultusunda LOC387715 geninin YBMD etyolojisinde HTRA1'e yardımcı faktör olarak etinlik gösterdiği; HTRA1 ile bağlantı dengesizliği ilişkisinde olduğu için YBMD'a sık eşlik ettiğini öne sürmüşlerdir (199). Ancak Kanda ve arkadaşları ise 2007'de HTRA1'in değil de LOC387715'in polimorfizmlerinin YBMD için major şüpheli lokus olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubu ile YBMD olan retinalar arasında HTRA1 m RNA ekspresyonu açısından herhangi bir fark izlenmemiştir (200).

YBMD- 10 q26 ilişkisinin etyolojisini aydınlatmak için uzun süre biyolojik kanıt aranmıştır. ARMS2 lokusunun YBMD ile ilişkili olduğu hipotezinden hareketle araştırmacılar bu genden kodlanan mRNA'yı ve ilişkili peptidi araştırmış ve retinada eksprese olduğunu göstermişlerdir. ARMS2 proteininin mitokondri veya sitozolün yapısına katıldığı düşünülmektedir. Son zamanlarda ise ARMS2 proteininin ekstraselüler matriksin bir bileşeni olduğu ve Fibulin-6 ile etkileştiği, ayrıca retinadaki mRNA formunun diğer dokulardakine hiç benzemediği tespit edilmiştir (201).

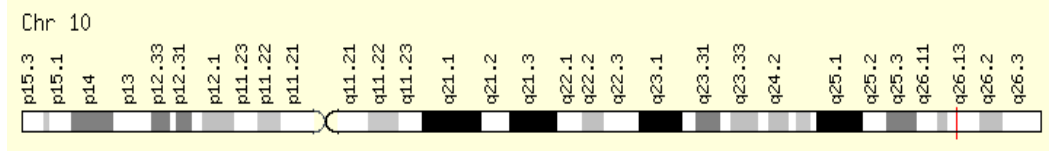
ARMS2'nin gösterilmesindeki zorluklara karşın HTRA1 santral makulada kolayca ve yüksek konsantrasyonlarda tespit edilebilir. HTRA1'in overekspresyonu Bruch membran elastikiyetinde değişikliklere sebep olur. Ayrıca ürünü olan protein bir serin proteazdır ve alternatif kompleman yolunu ve amiloid birikimini düzenleyen pek çok proteini parçalar

Bu bilgi HTRA1 in ileri evre YBMD da etkin olduğunu, Bruch membranın parçalanması, koroid neovasküler membran formasyonunun Bruch membranı aşması, β amiloid peptidin drusen içerisinde birikimi gibi basamaklarda rol aldığını düşündürmektedir. ARMS2 geninde 1.ekzonda saptanan rs10490924 (A69S; G>T) tek nükleotid polimorfizminin YBMD ile ilişkili olduğu; bu varyantın protein konformasyonunu değiştirerek mitokondri fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir (200).

Bu varyant alel için homozigot olan bireylerde (TT) YBMD riski 7.6 kat fazladır (202). Ayrıca risk genotipi olan TT ile birlikte yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sigara kullanım öyküsü olan olgularda YBMD'nun daha yüksek oranda saptandığı tespit edilmiştir (203).

HTRA1 için ise bugüne kadar 4 tane SNP'i, YBMD ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bunlardan 3 tanesi genin promotor bölgesinde 1 tanesi 1. ekzondadır. Bunlar: rs11200638 (-512 G>A), rs2672598 (T487C), rs1049331 (C102T, A34A) ve rs2293870 (G108T) polimorfizmleridir. Bunlar içerisinde hastalıkla en fazla ilişkili olduğu saptanan rs11200638 (-512 G>A) SNP'dir (204). rs11200638 tek gen polimorfizmi (G>A) için yapılan ve 7 Kafkas, 7 Asya ırkından yapılan 14 çalışmayı içine alan bir metaanalizde risk aleli için homozigot olan

(AA) bireylerin YBMD için yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (OR: 7,46,%95 CI, 6,16-9,04). Yapılan diğer çalışmalar ve sonuçları tablo 7’de gösterilmiştir (205).



Şekil 8. ARMS2 gen lokusu

Tablo 7. Çeşitli Çalışmalar: YBMD ‘da HTRA1 varyant (rs11200638) dağılımı

Populasyon	Olgu	Kontrol	p değeri	Odd’s oranı	Referanslar
Güney Doğu Asya	50	38	$8,24 \times 10^{-12}$	-	DeWan ve ark 2006
Amerika	581	301	$1,0 \times 10^{-9}$	-	Yang ve ark 2006
Amerika	774	294	$1,20 \times 10^{-7}$	2,20 (1,63-2,97)	Chen ve ark 2008
Çin	163	183	$1,74 \times 10^{-12}$	5,20 (3,24-8,35)	Tam ve ark 2008
Çin	95	52	$6,70 \times 10^{-7}$	3,05 (1,97-4,70)	Lin ve ark 2008
Kuzey Çin	121	132	<0,001	2,82 (1,96-4,06)	Xu ve ark 2008
Çin	159	140	$7,13 \times 10^{-10}$	3,93 (2,76-5,58)	Jiang ve ark 2009
Hindistan	228	152	$4,30 \times 10^{-12}$	2,70 (2,03-3,59)	Kaur ve ark 2008
İsrail	255	119	<0,0001	2,70 (1,9-4,0)	Chowers ve ark 2008
Fransa	188	116	<0,0001	3,34 (2,1-5,31)	Leveziel ve ark 2007
Japonya	88	97	$1,79 \times 10^{-12}$	-	Yoshida ve ark 2007
Japonya	123	133	$7,75 \times 10^{-6}$	2,23 (1,57-3,18)	Mori ve ark 2007
Japonya	73	94	$3,40 \times 10^{-7}$	-	Kondo ve ark 2007
Amerika	52	13	0,04	2,53	Chan ve ark 2007
Amerika	466	280	$3,8 \times 10^{-18}$	-	Kanda ve ark 2007
Avrupa	242	157	$1,39 \times 10^{-8}$	3,61 (2,29-5,70)	Weger ve ark 2007
Amerika	658	294	$5,30 \times 10^{-15}$	-	Cameron ve ark 2007
Amerika	134	268	<0,001	-	Deangelis ve ark 2008
Amerika	342	215	$1,26 \times 10^{-10}$	2,20 (1,63-2,97)	Gibbs ve ark 2008
Amerika	1882	215	$2,70 \times 10^{-16}$	2,40 (3,50-4,50)	Bergeron-Sawitzke ve ark 2009

Tablo 8. rs10490924 (ARMS2) -YBMD ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar

Populasyon	Olgu	Kontrol	p değeri	Odds oranı	Referanslar
GüneyDoğu Asya	96	130	$4,08 \times 10^{-12}$	-	DeWan ve ark 2006
Amerika	323	117	$<0,00001$	-	Jakobsdottir ve ark 2005
Amerika	374	336	$<0,0001$	-	Jakobsdottir ve ark 2005
Amerika	466	280	$5,3 \times 10^{-30}$	-	Kanda ve ark 2007
Amerika	457	1071	$<0,001$	1,47 (0.77-2,81)	Schaumberg ve ark 2007
Amerika	701	175	$<0,00001$	-	Conley ve ark 2006
Amerika	126	1051	$<0,00001$	-	Conley ve ark 2006
Amerika	399	329	$1,8 \times 10^{-18}$	2,88 (2.26-3.67)	Ross ve ark 2007
Amerika	530	280	$1,28 \times 10^{-11}$	3,13 (2.23-4.40)	Francis ve ark 2007
Amerika	1882	215	0,04	0,70 (0.49-1,0)	Bergeron-Sawitzke ve ark 2009
Japonya	73	94	$1,4 \times 10^{-6}$	3 (1,61-5,75)	Kondo ve ark 2007
Japonya	95	99	$3,23 \times 10^{-6}$	2,63 (1,74-3,96)	Tanimoto ve ark 2007
Japonya	88	97	$4,74 \times 10^{-11}$	-	Yoshida ve ark 2007
Japonya	56	77	1×10^{-3}	3,13 (1.52- 6,45)	Gotoh ve ark 2009
Fransa	188	116	$<0,0001$	4,41 (2,60-7,40)	Leveziel ve ark 2007
İsrail	255	119	$<0,0001$	3,10 (2,20-4,5)	Chowers ve ark 2008
Finlandiya	332	455	$3,75 \times 10^{-9}$	-	Seitsonen ve ark 2008
Hindistan	228	152	$5,34 \times 10^{-12}$	2,92 (2,17-3,97)	Kaur ve ark 2008
Almanya	794	612	$3,9 \times 10^{-34}$	2,97 (2,32-3,81)	Rivera ve ark 2005
Almanya	760	549	$2,8 \times 10^{-29}$	2,86 (2,38-3,44)	Fritsche ve ark 2008
Avrupa	401	266	$1,02 \times 10^{-25}$	3,71 (2,86-4,81)	Hughes ve ark 2007
Amerika	610	259	$3,13 \times 10^{-8}$	-	Schmidt ve ark 2006
Yunanistan	100	115	$<0,04$	-	Marioli ve ark 2009
Çin	159	140	$2,68 \times 10^{-6}$	3,19 (2,28-4,46)	Jiang ve ark 2009
Kuzey Çin	121	132	$<0,001$	2,43 (1,70-3,48)	Xu ve ark 2008
Çin (Tayvan)	95	90	$9,2 \times 10^{-6}$	2,73 (1,77-4,21)	Lin ve ark 2008
Rusya	155	151	0,007	-	Fisher ve ark 2007

2.12.1.5. VEGF Geni

Bazı vaka- kontrol çalışmaları VEGF tek nükleotid polimorfizmi ile meme kanseri, böbrek hastalığı, ankilozan spondilit, Alzheimer hastalığı, prostat kanseri, idyopatik rekürren düşükler ile ilişki olduğunu ortaya koymuştur (206-211).

Ağız kanseri riskini belirlemede ve meme kanseri sağkalımının öngörülmesinde de etkin olduğu bildirilmiştir (212,213).

Okuler hastalıklara bakacak olursak -460/+405 arasında farklılık gösteren haplotiplerin bazal promtor aktivitesini etkilediği ve +405C alel varlığının ve -460TT/+405CC haplotipinin prematur retinopatisinin ciddiyetini belirlediği tespit edilmiştir.

+405, -460, -116 tek nükleotid polimorfizmleri ile VEGF düzeyleri ve diyabetik retinopati gelişimi ve derecesi arasında ilişki tespit edilmiştir (214).

YBMD olan gözlerin postmortem çalışmasında VEGF düzeylerinin retina pigment epiteli ve dış nükleer tabakada artmış düzeylerde eksprese edildiği tespit edilmiştir (215).

Etyopatogeneizde oynadığı rol göz önüne alındığında VEGF düzeyini veya fonksiyonunu etkileyen genetik polimorfizmlerin YBMD üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. YBMD ile ilişkili çalışabilecek aday genler olarak VEGF-A (6p21.1), VEGF-B (11q13,1), VEGF-C (4q34,3), VEGF-D (Xp22,2) ve VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 reseptörleri, 'hipoxia inducible factor 1 alpha' (HIF1) sayılabilir. Ancak bugüne kadar VEGFB, VEGFC, VEGFD, HIF1 genlerinin herhangi bir varyantının YBMD sıklığını, prognozunu, tedaviye cevabını etkilediğine dair herhangi bir bildirim yapılmamıştır. VEGF polimorfizmleri ile eksudatif YBMD ilişkisini bildiren ilk çalışma 2006 yılında Churchill ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (216).

Bu amaçla yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da; rs1413711, rs735286, rs2146323, rs3055021, rs3025024, rs3025033, rs 699947 tek nükleotid polimorfizmlerinin YBMD prevalansı ve var olan hastalığın tedaviye cevabı üzerine

etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (22). Yine VEGFR2 haplotipi ile YBMD arasında da ilişki olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (217).

2.12.1.6. Apolipoprotein E (APOE) Geni

ApoE, Düşük yoğunluklu lipoprotein'in (LDL) hücre membranında bulunan LDL reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Nöral hücre membranı dejenerasyonu sonucunda serbestleşen bol miktardaki lipidler ApoE sentezini stimüle eder. Hücre membranı biyosentezinde tekrardan yapılandırma ve lipidlerin kullanımı için ApoE gereklidir. Makular bölgede, fotoreseptörlerin yenilenebilmesi için aktif ApoE biyosentezinin gerekli olduğu ileri sürülmektedir. ApoE geni, 19q13.2'de lokalizedir. ApoE polimorfizmleri ile bazı nörodejeneratif hastalıkların (Alzheimer, Prion, vb.) ilişkili olduğu, bağlantı analizleri ile gösterilmiştir. ApoE polimorfizmleri ile YBMD ilişkisini gösteren çalışmaların (218) yanında hastalıkla ilişki saptanamayan çalışmalar da bulunmaktadır (219).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesi TC Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı. (Karar No: 54) Etik kurul izni alındıktan sonra GÜTF Göz Polikliniğinde 2007-2012 tarihleri arasında eksudatif YBMD tanısıyla kliniğimizde intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış hastalar arasından aşağıdaki kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Retina kliniğimizde eksudatif YBMD tanısı almış ve intravitreal ranibizumab ve/veya bevacizumab uygulanmış hastalar,
- 2- 50 yaş ve üzerindeki hastalar,
- 3- Çalışmaya dahil edilme süresinden önce eksudatif tip YBMD için FDT, TTT veya intravitreal steroid tedavi almamış olan hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1- Çalışmaya dahil edilen gözünde klinik olarak önemli düzeyde katarakt bulunan, ileri düzeyde glokomatöz hasarı olan, görmeyi etkileyecek düzeyde ileri korneal hastalığı olan, diğer retinal vasküler hastalıkları olan, vitrektomi ve /veya trabekülektomi ameliyatlısı hastalar
- 2- Takip süresi 3 aydan kısa olanlar veya düzenli takip muayene bilgileri bulunmayan hastalar

3- Yaşa bağı makula dejenerasyonu dışındaki etyolojilere sekonder koroid neovasküler membran gelişmiş olgular (santral seröz koryoretinopati, patern distrofi, polipoidal koroidal vaskülopati vs.)

Kontrol grubuna ise 50 yaş üzerinde YBMD olmayan, sistemik olarak da akut enfeksiyonu, romatizmal hastalığı, koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalığı olmayan bireyler dahil edildi.

Bu olguların takip kayıtları retrospektif olarak incelenerek görme keskinliği, oftalmolojik muayene, OKT bulguları ve FFA bulguları irdelendi ve bu değerlendirme sonucunda aktivite skoru belirlendi.

○ **Aktivite skorlaması** lezyonun aktifliğini ve tedaviye olan gereksinimini objektif olarak belirlememize yardımcı olmaktadır. Temel beş parametre üzerinden değerlendirilme yapılmaktadır. Bunlar;

- OKT’de subretinal veya intraretinal sıvı varlığı,
- Lezyonla ilişkili hemoraji varlığı,
- FFA’da lezyonun boyanma paterni,
- Lezyon boyutlarındaki değişim,
- Görmedeki objektif ve sübjektif değişim

FFA’daki lezyon boyanma paterni dışındaki değerlendirmeler parametredeki değişim belirlenerek (azalma, başlangıç veya aynı, artma) numara verilmek suretiyle yapılmaktadır. Değerlendirmenin sonunda numaralar toplanarak aktivite skor puanı belirlenmektedir. Aktivite skoru 0 ile 14 arasında değişim göstermektedir. 6-7’den yüksek belirlenen aktivite skor puanı yeniden tedavi için yol göstericidir (Tablo 9).

Tablo 9. Klinik Aktivite Skorlaması

PARAMETRE	DEĞERLENDİRME	SKOR
Oftalmoskopi (lezyonla ilişkili hemorajinin miktarı) ($\geq$ %10 değişim)	Hemoraji yok	0
	Azalmış	1
	Aynı	2
	Artmış	3
OKT (subretinal sıvı /intraretinal sıvı/ PED) ($\geq$ %10 değişim, kalitatif değişim)	Yok	0
	Azalmış	1
	Aynı	2
	Artmış	3
FFA (Boyanma Paterni)	Boyanma yok	0
	Pencere defekti/Skar boyanması	1
	Geç Sızıntı	2
Lezyon Boyutu ($\geq$ %10 değişim)	Azalmış	0
	Aynı	1
	Artmış	2
GÖRME DEĞERLENDİRİLMESİ ($\geq$ 5 harf veya 1 sıra)	OBJEKTİF	
	Artmış	0
	Aynı	1
	Azalmış	2
	SUBJEKTİF	
	Artmış	0
	Aynı	1
	Azalmış	2

Bu skarlama sistemine göre peşpeşe 3 ay yapılan intravitreal anti-VEGF tedavinin sonucunda bu skor puanında artış olması veya aynı kalması tedaviye cevapsızlık; skorda azalma olması ise iyi cevap olarak tanımlandı.

Retrospektif olarak kayıtları incelenen hastalardan ‘iyi cevap’ (yanıt veren) ve ‘cevapsız’ (yanıt vermeyen) olarak kategorize edilebilenler iki grup halinde çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar kontrole çağrılarak rutin oftalmolojik muayenelerinin yanı sıra çalışma hakkında bilgilendirildi ve

onamları alındıktan sonra her hastadan ve sağlıklı gönüllülerden 2'şer tüp yaklaşık 10 ml venöz kan örneği alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından aşağıdaki bilgiler dökümanite edildi:

- Yaş, cinsiyet bilgileri kaydedildi.
- İlk muayenede; görme keskinliği, FFA'da KNV tipi ve lezyon boyutu, OKT'de santral fovea kalınlığı (SFK), PED varlığı değerlendirildi
- Her kontrolde görme, TO ölçümü, fundus muayenesinde hemoraji varlığı ve OKT'deki ölçümler tekrarlandı.
- PED tespit edilen hastalarda PED'in tipi ve yüksekliği belirlendi.
- Hastaların ortalama takip süreleri belirlendi.
- Toplam enjeksiyon sayıları (ranibizumab, bevacizumab, FDT ile kombine anti-VEGF tedavi, steroid ile kombine anti-VEGF tedavi) varsa uygulanan diğer tedavi seçenekleri kaydedildi.
- Takip sürelerine göre 3.ayda ve son vizitte tespit edilen görme keskinliği, OKT, FFA bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldı (EİDGK, PED yüksekliği, SFK, lezyon boyutu, aktivite skoru)
- Hastanın çalışmaya dahil edilen gözünün yanı sıra diğer gözün durumu da yaş/kuru tip SMD olarak kaydedildi. Her iki gözü yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan ve intravitreal anti VEGF tedavi alan hastaların hangi gözü iyi cevap veya cevapsız kriterlerine uyuyorsa o göz çalışmaya dahil edildi. Her iki göz de uyuyorsa tedaviye alınacak göz rastgele seçildi.

- Değerlendirme sonucunda bir gözü iyi cevap diğer gözü cevapsız olarak tespit edilen hastaların çalışmadan çıkarılması planlandı

3.1. IL-6 DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Her hastadan ikişer EDTA'lı (etilendiamin tetra asetik asit) tüpe yaklaşık 5'er ml venöz kan alındı. Bu örneklerden biri genetik analiz için ayrılırken diğeri 5 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma örnekleri her olgu için bir tane olacak şekilde 12x75 ml'lik polistern tüplere konulup çalışma gününe kadar -80 C'de saklandı. Çalışma günü örnekler -80 °C'den çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi. Analiz için Dia Source firmasının IL-6 radioimmünassay kitiyle IRMA yöntemine göre çalışıldı. Bu yöntemde serumda varlığı araştırılan antijene özgül antikor katı faza (plastik tüpün iç yüzeyine) bağlanmış olduğundan alınan plazma örneklerinin 200 mikrolitresi 200 µl tampon madde de eklenerek bu tüplerin içerisine eklendi ve 16-20 saat 30 °C'yi aşmayacak şekilde oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüp içeriği tamamen aspire edilip 2 ml yıkama solüsyonu ile tüpler yıkanarak oluşan antijen-antikor kompleksi haricindeki diğer maddelerin ortamdan uzaklaştırılması sağlandı. Daha sonra 200 µl aynı antijene özgül radyoizotop işaretli antikor *eklenerek 2 saat oda sıcaklığında tekrar inkübasyona bırakıldı. Böylece antikor-antijen-antikor* kompleksi oluşturuldu. Tüp içerikleri tekrar aspire edilip 2 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı ve ölçüm tüpündeki antikor-antijen-antikor* kompleksinin radyoaktivitesi 60 saniye boyunca gamma

sayacı kullanılarak ölçüldü. Gamma sayacında okunan değer, serum örneğindeki antijen miktarı ile ilişkili olup standart eğri kullanılarak miktar tayini yapıldı.

3.2. GENETİK ANALİZ

Kompleman H (complement factor H-CFH) geni, 1q32 bölgesinde yerleşiktir ve 22 ekzondan oluşmaktadır. Bu araştırmada bu gendeki Y402H polimorfizmi çalışılmıştır. 402. kodonda histidin ile tirozin aminoasitleri arasında yanlış anlamlı bir mutasyon söz konusudur.

VEGFA geni (vascular endothelial growth factor A) ise 6p12 bölgesinde yerleşiktir ve 8 ekzondan oluşmaktadır. Bu gene ait rs699947 ve rs2146323 SNP bölgelerindeki polimorfizmler çalışılmıştır.

DNA eldesi

5 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20 °C'de saklanmıştır. DNA izolasyonu hasta ve kontrollerin kan örneklerinden spin kolon (MN Macherey-Nagel, Germany) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA örnekleri spektrofotometrede (NanoDrop, ND 1000, USA) ölçülmüştür.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleri ile Kesim

Çalışma kapsamında PZR ve kesilen parçanın uzunluk polimorfizm (RFLP; Restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanılmıştır.

Mevcut tez çalışmasında bu yöntemle hasta ve kontrol gruplarının DNA'larından CFH geni Y402H ile VEGFA geni rs699947 ve rs2146323 SNP bölgelerindeki polimorfizmler incelenmiştir.

Primer Dizileri ve PZR Reaksiyon Şartları

CFH genindeki Y402H yanlış anlamlı mutasyonu için

İleri primer 5' – TCATTGTTATGGTCCTTAGGAAA- 3'

Geri primer 5' – GGATGCATCTGGGAGTAGGA -3' primer çifti

VEGFA genindeki rs699947 SNP bölgesi için

İleri primer 5' – CCTGGAGCGTTTTGGTTAAA - 3'

Geri primer 5' – GAACAAAGTTGGGGCTCTGA -3' primer çifti ve

VEGFA genindeki rs2146323 SNP bölgesi için ise

İleri primer 5' – TGGAATGAAAACAGGCCTTC - 3'

Geri primer 3' – AGATGGCTAGCCCCTCTCTC - 5' primer çifti kullanılmıştır.

Bu reaksiyonlar için; PZR tüpünde son hacim 25 µl olup içeriği şu şekildedir: her primerden 0.5 µl, MgCl₂ (25 mM) 2 µl, dNTP (10 mM) 0,5 µl, PZR tamponu 2,5 µl, Taq DNA polimeraz (5 U / 50 µl) 0.3µl, DNA 5 µl (250 ng), 13,7µl distile su.

CFH ve VEGFA gen bölgelerine ait PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı aşağıda belirtilen ortak sıcaklık ve sürelerle göre ayarlanmıştır.

Başlangıç Denatürasyonu;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 30 sn	(30 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	60 °C' de 30 sn	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 30 sn	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

PZR için hazırlanan karışım 0.2 ml'lik tüplere dağıtıldı ve üzerine saflaştırılan genomik DNA eklendi. Tüm işlemler, tepkimenin doğru gerçekleşmesi için buz üstünde yapıldı. Bu şekilde elde edilen tepkime karışımı otomatik ısı döngü cihazına yerleştirilerek tepkime gerçekleştirildi. Tüm PZR'larda negatif kontrol olarak DNA içermeyen steril su kullanıldı.

Çoğaltılmış DNA'ların Elektroforezde Değerlendirilmesi

PZR sonucu oluşan DNA'ları yürütmek için %2'lik agaroz jel hazırlandı. 10 µl PZR ürünü 2 µl yükleme tamponuyla karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Jel 90 voltta 90 dakika elektroforeze tabi tutuldu. Ultraviyole lamba altında PZR'da kullanılan primer çiftlerine göre oluşan DNA bantları incelendi. CFH geni Y402H polimorfizmi için 190 b.ç. ve VEGFA geni rs699947 bölgesi için 167 b.ç. ve rs2146323 bölgesi için ise 163 b.ç.lik ürünler elde edilmiştir (Şekil).

PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi ile Kesimi

CFH geni Y402H polimorfizmi

CFH Y402H bölgesindeki C/T polimorfizmini tanımlamak için Tsp509I restriksiyon enzimi kullanılmıştır. Tsp509I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



Deneyin Yapılışı: 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Tsp509I restriksiyon enzimi eklendi. Karışım 65°C'lik

etüvde bir gece (16 saat) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 8 µl kesim ürünü ile 3 µl Bromfenol mavisi ile karıştırılarak %3'lük agaroz jele yüklendi. %3'lik agaroz jelde PBR322 moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 120 dakika 120 V sabit akımda yürütülüp ultraviyole lamba altında incelenip fotoğrafı çekildi.

VEGFA geni rs699947 SNP bölgesi

VEGFA geni rs699947 SNP bölgesi bölgesindeki polimorfizmi tanımlamak için BstYI restriksiyon enzimi kullanılmıştır. BstYI restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



Deneyin Yapılışı: 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite BstYI restriksiyon enzimi eklendi. Karışım 60°C'lik etüvde bir gece (16 saat) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 8 µl kesim ürünü ile 3 µl Bromfenol mavisi ile karıştırılarak %3'lük agaroz jele yüklendi. %3'lik agaroz jelde PBR322 moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 120 dakika 120 V sabit akımda yürütülüp ultraviyole lamba altında incelenip fotoğrafı çekildi.

VEGFA geni rs2146323 SNP bölgesi

VEGFA geni rs2146323 SNP bölgesi bölgesindeki A/C polimorfizmini tanımlamak için Tsp509I restriksiyon enzimi kullanılmıştır. Tsp509I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



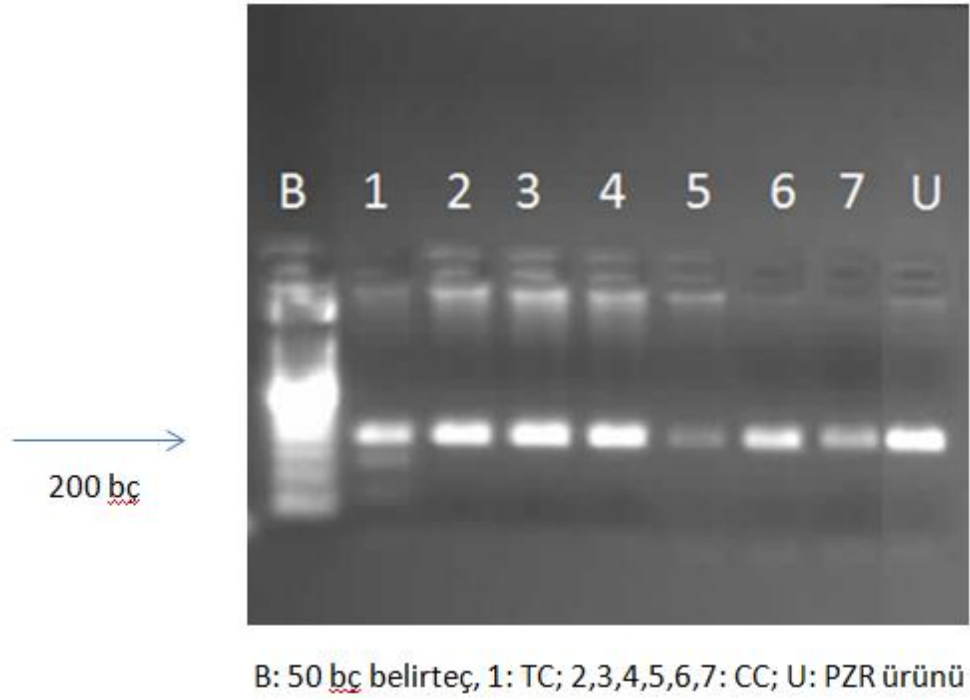
Deneyin Yapılışı: 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Tsp509I restriksiyon enzimi eklendi. Karışım 65°C'lik etüvde bir gece (16 saat) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 8 µl kesim ürünü ile 3 µl Bromfenol mavisi ile karıştırılarak %3'lük agaroz jele yüklendi. %3'lik agaroz jelde PBR322 moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 120 dakika 120 V sabit akımda yürütülüp ultraviyole lamba altında incelenip fotoğrafı çekildi.

3.2.1. Sonuçlar

CFH geni Y402H C/T polimorfizminin değerlendirilmesi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 190 b.ç. uzunluğunda bir amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Tsp509I restriksiyon enzimi ile kesildi. 126 ve 64 b.ç. lik iki adet bant görüldüğünde T alleli, kesim olmadığında ise (190 b.ç.) C alleli olarak isimlendirilmiştir. Agaroz jelde elde edilen bantlara göre aşağıdaki genotipler belirlendi:

126+ 64 bç	homozigot normal tip (TT)
190+126+64 bç	heterozigot tip (TC)
190 bç	homozigot mutant (CC)

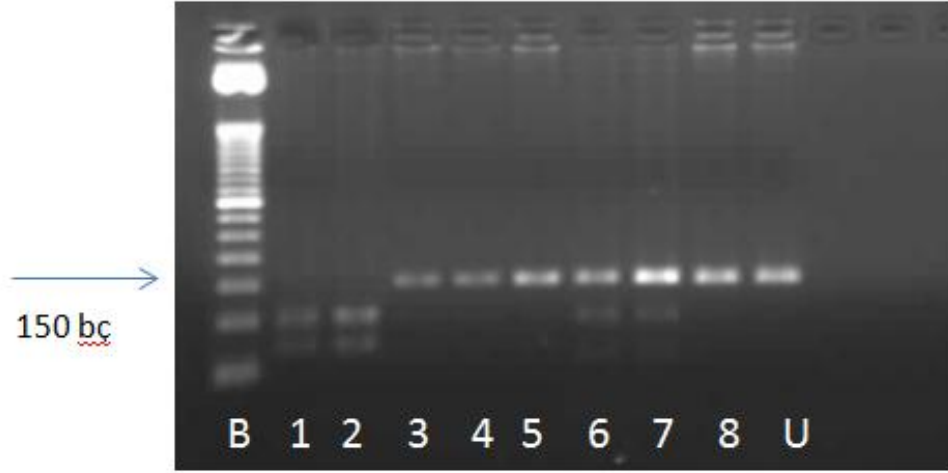


Resim 2. Agaroz jel elektroforezinde yürütüldükten sonra CFH geni rs 1061170 SNP bölgesine ait kesim ürünleri

VEGFA geni rs699947 SNP bölgesi bölgesindeki A/C polimorfizminin değerlendirilmesi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 167 b.ç. uzunluğunda bir amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü BstYI restriksiyon enzimi ile kesildi. 99 ve 68 b.ç.lik iki adet bant görüldüğünde A alleli, kesim olmadığında ise (167 b.ç.) C alleli olarak isimlendirilmiştir. Agaroz jelde elde edilen bantlara göre aşağıdaki genotipler belirlendi:

99+68 bç	homozigot normal tip (AA)
167+99+68 bç	heterozigot tip (AC)
167 bç	homozigot mutant (CC)



B: 50 bp belirteç, 1,2: AA; 3,4,5,8: CC; 6,7: AC; U: PZR ürünü

Resim 3. Agaroz jel elektroforezinde yürütüldükten sonra VEGF geni rs 699947 SNP bölgesine ait kesim ürünleri

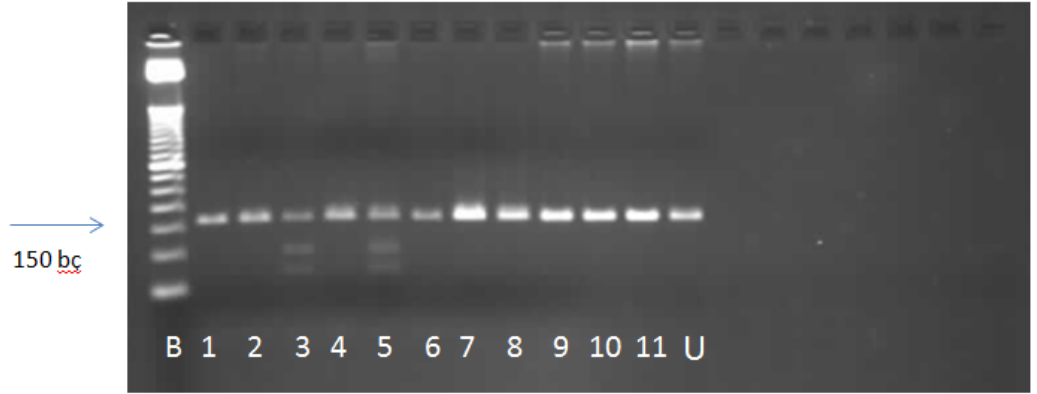
VEGFA geni rs2146323 SNP bölgesi A/C polimorfizminin değerlendirilmesi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 163 b.ç. uzunluğunda bir amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Tsp509I restriksiyon enzimi ile kesildi. 96 ve 67 b.ç.lik iki adet bant görüldüğünde A alleli, kesim olmadığında ise (163 b.ç.) C alleli olarak isimlendirilmiştir. Agaroz jelde elde edilen bantlara göre aşağıdaki genotipler belirlendi:

96+67 bç homozigot normal tip (AA)

163+96+67 bç heterozigot tip (AC)

163 bç mutant tip (CC)



VEGF rs2146323, B: 50 bp belirteç, 3,5: AC ;1,2,4,6,7,8,9,10,11: CC; U: PZR ürünü

Resim 4. Agaroz jel elektroforezinde yürütüldükten sonra VEGF geni rs 2146323 SNP bölgesine ait kesim ürünleri

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in

Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testiyle incelendi. Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında klinik ölçümler yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi. Her bir gen bölgesi içerisinde Hardy Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı hem kontrol grubu içerisinde hem de vaka grubu içerisinde kontrol edildi. Hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede allel ve genotiplerin etkilerini incelemek amacıyla odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Tedaviye iyi cevap veren gruba 62, cevapsız gruba 47 hasta ve kontrol grubuna 70 gönüllü dahil edildi. İyi cevap ve cevapsız grupların yaş ortalamaları sırasıyla 71 ± 8 ve 68 ± 6 olarak tespit edildi ve bu iki grup arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p:0,116$). Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 68 ± 6 olarak bulundu. İyi cevap ve cevapsız grup birlikte ‘hasta grubu’ (toplam 109 hasta) olarak sınıflandırıldığında hasta grubu için bulunan yaş ortalaması 70 ± 7 idi ve kontrol grubundan farksızdı ($p:0,087$) (Tablo 10).

İyi cevap grubunun 26’sı kadın, 36’sı erkek; cevapsız grubun ise 20’si kadın, 27’si erkekti ($p:0,948$). Kontrol grubunda ise cinsiyet dağılımı 37 kadın, 33 erkek şeklinde idi ve bütün hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdi ($p:0,163$).

Tablo 10. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n:70)	Hasta Grubu (n:109)	p-değeri
Yaş			0,087
Ortalama $\pm$ ss	68,2 $\pm$ 6,3	70,0 $\pm$ 7,8	
Min-Maks	56-86	52-90	
Cinsiyet, n (%)			0,163
Erkek	33 (47,1)	63 (57,8)	
Kadın	37 (52,9)	46 (42,2)	

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, n: olgu sayısı.

Değişkenler	İyi cevap (n:62)	Cevapsız (n:47)	p-değeri
Yaş			0,116
Ortalama $\pm$ ss	71,0 $\pm$ 8,4	68,7 $\pm$ 6,9	
Min-Maks	54-90	52-81	
Cinsiyet, n (%)			0,948
Erkek	36 (58,1)	27 (57,4)	
Kadın	26 (41,9)	20 (42,6)	

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, n: olgu sayısı.

4.2. KONTROL GRUBU- HASTA GRUBU KARŞILAŞTIRILMASI

Hardy- Weinberg dengesi için kontrol ve vaka grubunun dağılımları incelendiğinde; VEGF rs 2146323 bölgesi için uyumlu; kompleman faktör H ve VEGF rs 699947 için uyumsuz olduğu saptandı. Tablo 11’de uyum analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Hardy- Weinberg Dengesi (HWE) Sonuçları

	Kontrol Grubu (n:70)			Hasta Grubu (n:109)		
	Gözlenen	Beklenen	p-değeri	Gözlenen	Beklenen	p-değeri
Y402H			<u><0,001</u>			<u><0,001</u>
TT	11	21,2		42	50,9	
TC	55	34,7		65	47,2	
CC	4	14,2		2	10,9	
rs699947			<u><0,001</u>			<u><0,001</u>
AA	10	20,1		15	30,9	
AC	55	34,8		86	54,3	
CC	5	15,1		8	23,9	
rs2146323			0,221			0,129
AA	5	7,2		11	14,7	
AC	35	30,5		58	50,6	
CC	30	32,2		40	43,7	

Kompleman faktör H Y402H polimorfizmi için hem hasta (%68,3) hem de kontrol (%55) grubunda T alel sıklığının daha fazla olduğu ancak bu oranın hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p:0,011). Genotip karşılaştırmasında ise her iki grupta en sık izlenen genotipin TC olduğu, TT genotipinin ise hasta grubunda (%38,5) kontrol grubuna (%15,7) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaygın olduğu tespit edildi (p:0.002) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarındaki CFH Y402H polimorfizm sıklıkları
[Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)].

Değişkenler	Kontrol Grubu (n:70)	Hasta Grubu (n:109)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
Y402H				
Allel				
T	77 (%55,0)	149 (%68,3)	-	1,000
C	63 (%45,0)	69 (%31,7)	<u>0,011</u>	0,566 (0,365-0,878)
Genotip				
TT	11 (%15,7)	42 (%38,5)	-	1,000
TC	55 (%78,6)	65 (%59,6)	<u>0,002</u>	0,310 (0,146-0,658)
CC	4 (%5,7)	2 (%1,8)	<u>0,032</u>	0,131 (0,021-0,810)
TC+CC	59 (%84,3)	67 (%61,5)	<u>≤0,001</u>	0,297 (0,140-0,630)

VEGF rs 699947 için yapılan incelemede her iki grupta A ve C alel sıklıklarının benzer olduğu izlendi (p:0,947). Genotip ilişkisi irdelendiğinde ise her iki grupta en sık heterozigot genotip saptanırken bu oran kontrol grubunda %78,6 hasta grubunda ise %78,9 ile birbirlerine çok benzerdi (p:0,925) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarındaki VEGFA geni rs699947 SNP SNP bölgesindeki polimorfizm sıklıkları [Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)]

Değişkenler	Kontrol Grubu (n:70)	Hasta Grubu (n:109)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
rs699947				
Allel				
A	75 (%53,6)	116 (%53,2)	-	1,000
C	65 (%46,4)	102 (%46,8)	0,947	1,015 (0,663-1,553)
Genotip				
AA	10 (%14,3)	15 (%13,8)	-	1,000
AC	55 (%78,6)	86 (%78,9)	0,925	1,042 (0,437-2,485)
CC	5 (%7,1)	8 (%7,3)	0,927	1,067 (0,270-4,216)
AC+CC	60 (%85,7)	94 (%86,2)	0,921	1,044 (0,441-2,476)

VEGF rs 2146323 için yapılan analizlerde A ve C alellerinin sıklıklarının kontrol ve hasta grubunda yine oldukça benzer olduğu saptandı. (p:0,378) Genotip dağılımında ise her iki grupta da heterozigotlar baskındı ve kontrol grubunda heterozigotlar %50 oranında gözlenirken bu oran hasta grubunda %53,2 idi ve bu oranlar istatistiksel olarak benzerdi (p: 0,625) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarındaki VEGFA geni rs2146323 SNP bölgesindeki polimorfizm sıklıkları [Hasta grubu (n=109); kontrol grubu (n=70)]

Değişkenler	Kontrol Grubu (n:70)	Hasta Grubu (n:109)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
rs2146323				
Allel				
A	45 (%32,1)	80 (%36,7)	-	1,000
C	95 (%67,9)	138 (%63,3)	0,378	0,817 (0,521-1,280)
Genotip				
AA	5 (%7,1)	11 (%10,1)	-	1,000
AC	35 (%50,0)	58 (%53,2)	0,625	0,753 (0,242-2,349)
CC	30 (%42,9)	40 (%36,7)	0,394	0,606 (0,190-1,930)
AC+CC	65 (%92,9)	98 (%89,9)	0,500	0,685 (0,228-2,064)

Kontrol ve hasta gruplarında plazma IL-6 düzeyleri karşılaştırıldı ve kontrol grubunda ortalama 18,05 pg/ml iken hasta grubunda 22,08 pg/ml bulundu ve bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,594) (Tablo 15).

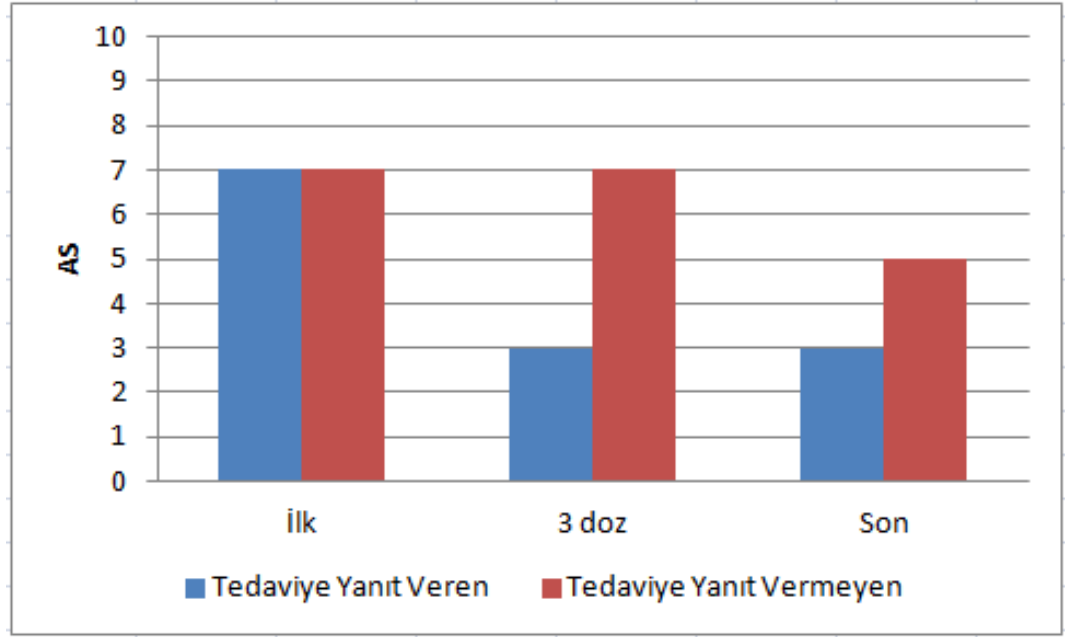
Tablo 15. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların IL-6 Düzeyleri

Gruplar	Medyan (Minimum-Maksimum)
Kontrol Grubu	18,05 (3,25-138,45)
Hasta Grubu	22,08 (0,98-100,55)
p-değeri	0,594

4.3. TEDAVİYE İYİ CEVAP VEREN VE TEDAVİYE CEVAPSIZ GRUPLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.3.1. Klinik Aktivite Skoru

Tedaviye yanıt verme ve cevapsızlık kavramlarını tanımlarken kullandığımız aktivite skorları incelendiğinde her iki grupta da başlangıç aktivite skoru ortancası 7 iken, iyi yanıt veren grubunda bu değerin 3 doz tedavi sonrası 3'e gerilediği; en son vizitte de yine 3 olarak tespit edildiği dikkat çekmiştir. Cevapsız grupta ise 3 doz tedavi sonrası aktivite skoru 7 olarak kalmaya devam etmiş; en son vizitte bu grupta da aktivasyon belirgin azalarak skor 3'e gerilemiştir. Zamana göre skorlar arası değişim irdelendiğinde ise yanıt veren grupta 3 doz tedavi sonrası skordaki azalmanın ($p<0,001$) ve son vizit ile başlangıç aktivite skoru arasındaki değişimin anlamlı olduğu dikkat çekmiştir ($p<0,001$). Cevapsız grupta ise 3 doz tedavi sonrası skordaki değişim başlangıç değeri ile benzer bulunmuş ($p:0,044$), son vizit ile başlangıçtaki aktivite skoru arasındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).



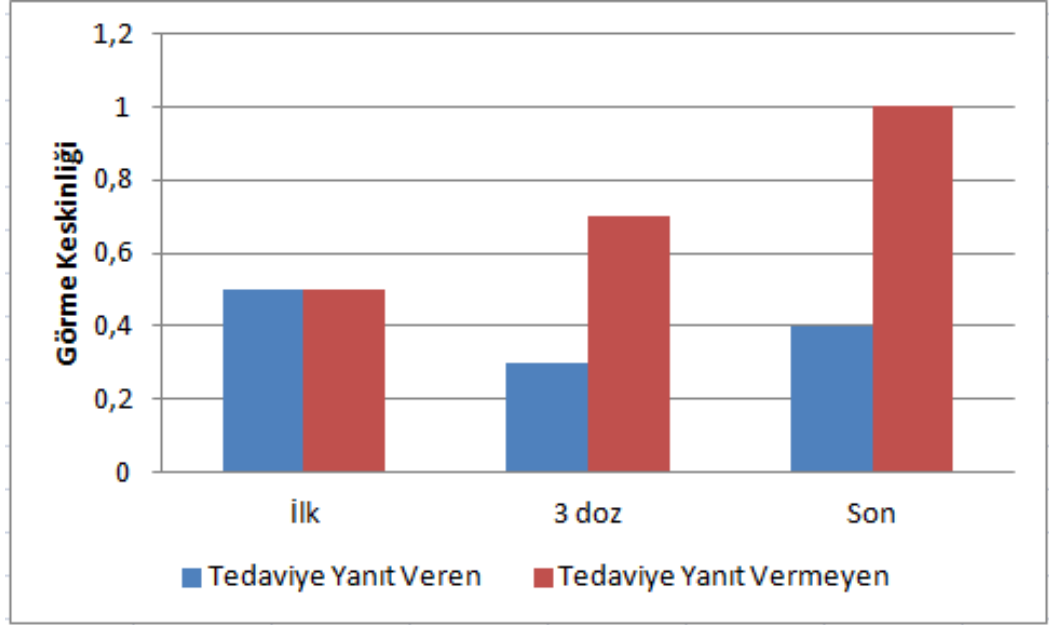
Şekil 9. Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda AS değişimi (ortanca)

4.3.2. Görme Keskinliği

Tedaviye yanıt veren grupta ilk EİDGK ortalama 0,5 logMAR iken 3 doz aylık peşpeşe intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği 0,3 logMAR'a yükseldi ve en son vizitte görme keskinliği ortancası 0,4 logMAR idi. Tedaviye cevapsız olan grupta ise başlangıç görme keskinliği ortalama 0,5 logMAR iken 3 doz peşpeşe intravitreal anti VEGF enjeksiyonu sonrası görme keskinliği 0,7 logMAR'a gerilemiş, en son vizitte ise 1 logMAR olarak tespit edilmiştir.

Tedaviye iyi yanıt veren grupta 3 doz tedavi sonrası EİDGK'deki artış anlamlı iken ($p < 0,001$); 3 doz sonrası ziyaret ve son ziyaret arasındaki, GK değişimi benzer bulunmuştur ($p: 0,046$). Son ziyaret ile başlangıç arasındaki fark da anlamlıdır ($p: 0,002$). (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p < 0,0083$ ise anlamlı) Cevapsız grupta ise hem 3 doz sonrası ile başlangıç arasındaki ($p < 0,001$) hem 3 doz ve son ziyaret arası dönemdeki ($p: 0,008$) hem de

on vizit ile başlangıç EİDGK arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).



Şekil 10. Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda Görme Keskinliği değişimi (ortanca)

4.3.3. Uygulanan Tedaviler

Tedaviye iyi yanıt grubundaki hastalara ortalama 18 aylık takip süreleri boyunca ortalama $1,6\pm 2,1$ kez bevasizumab (ortalama 1), $4,2\pm 2,3$ kez ranibizumab (ortalama 3,5) uygulanmış olup takip süresince sadece 2'sine birer kez anti VEGF ile kombine fotodinamik tedavi uygulanmıştı. Bu gruptaki hiçbir hastaya steroidle kombine anti VEGF tedavi gerekmemişti. PRN enjeksiyon sayıları cevapsız grupta iyi cevap grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Bu grupta ortalama 33 ay takip süresince ortalama $3,4\pm 3,4$ kez bevasizumab (ortalama 2) ($P: 0,001$), $5,7\pm 3,5$ kez ranibizumab (ortalama 5) ($P:0,019$), 17 hastaya (%36) en az 1

kez (1-4 kez) steroidle kombine anti VEGF enjeksiyonu ($P < 0,001$) yapılmış; 47 hastanın 12'sine (%25) fotodinamik tedavi ile kombine anti VEGF enjeksiyonu uygulanmıştır. Anti VEGF ile kombine intravitreal steroid ve fotodinamik tedavi sadece cevapsız gruptan bir hastaya uygulanmıştır (Tablo 17).

4.3.4. Lezyon Tipi Dağılımı

Lezyon tipi olarak baskın klasik ve RAP lezyonları tedaviye yanıt veren grupta daha sık izlenirken, cevapsız grupta minimal klasik ve gizli lezyon tipi daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0,009$) (Tablo 17).

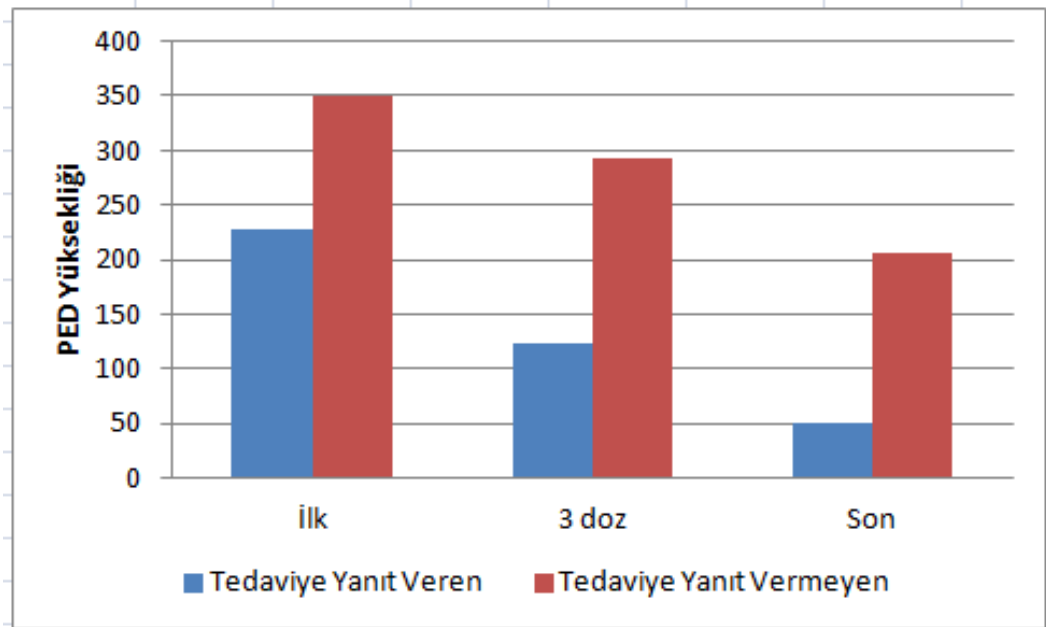
4.3.5. Pigment Epitel Dekolman

Tedaviye iyi yanıt veren grupta %50 hastada PED yokken, cevapsız gruptaki hastaların %71,7'sinde seröz veya fibrovasküler PED saptanmıştır. Bu dağılım da istatistiksel önem arz etmektedir ($p: 0,017$). PED yerleşim olarak her iki grupta da en sık subfovealdır ($p: 0,358$). Başlangıç PED yüksekliği iyi yanıt grubunda 228 μm iken, peşpeşe 3 doz tedavi sonrası 123 μm 'ye gerilemiş, en son vizitte ise 50 μm olarak ölçülmüştür. Başlangıç ile üç doz tedavi sonrası değişim ($p < 0,001$) ve son vizit ile başlangıç PED yüksekliği arasındaki değişim ($p < 0,001$) anlamlıdır (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p < 0,0083$ ise anlamlı).

Cevapsız grupta ise başlangıç değeri 350 μm 'dir, 3 doz tedavi sonrası 292 μm 'ye gerilemiş, en son vizitte 205 μm olarak ölçülmüştür. Başlangıç ile 3 doz

tedavi sonrası PED yüksekliğindeki gerileme anlamlı değilken ($p:0,485$) son vizit ile başlangıç değeri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).

PED’le klinik olarak ilişkilendirilen RPE yırtığı ise cevapsız grupta 4 hastada tespit edilmiştir (Tablo 17).



Şekil 11. Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda PED yüksekliği değişimi, μ m (ortanca)

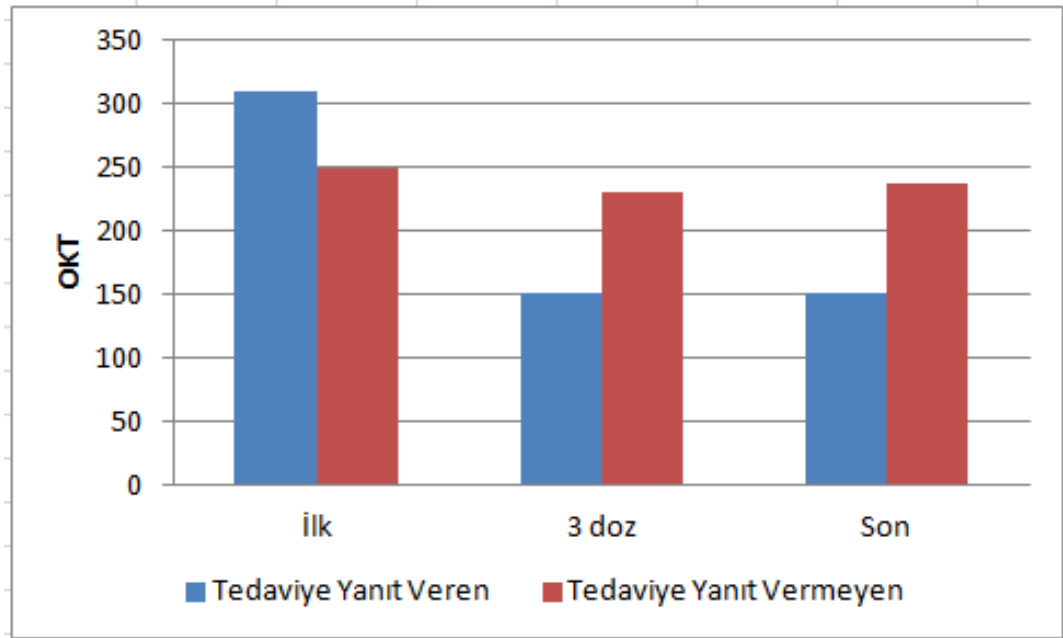
4.3.6. PRN tedavi – Takip Süresi

PRN tedavi sayısı iyi yanıt grubunda ortalama 2, cevapsız grupta 7’dir. PRN takip süresi cevapsız grupta iyi yanıt grubuna göre belirgin daha uzundur ($p: 0,015$). PRN tedavi sayısının ay biriminden takip süresine oranlanmasına dayanarak hesaplanan ortalama enjeksiyon sayısı da cevapsız grupta daha yüksektir. Ortanca takip süresi iyi yanıt grubunda 18 ay (3-88), cevapsız grupta ise 33 aydır (4-82) ($p: 0,014$) (Tablo 17).

4.3.7. Santral Foveal Kalınlık (OKT sonuçları)

Santral foveal kalınlık (SFK) ölçümlerine baktığımızda A grubunda başlangıçtaki SFK 310 μ M iken üç doz peşpeşe aylık tedavi sonrası 151 μ m'ye gerilemiş, en son vizitte 150 μ m olarak ölçülmüştür. Başlangıç ile 3 doz tedavi sonrası azalma ($p<0,001$) ile son vizit ile başlangıç arasındaki değişim ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).

B grubunda ise başlangıçta SFK 250 μ m iken 3 doz tedavi sonrası 231 μ m'ye gerilemiş, en son vizitte 237 μ m olarak ölçülmüştür. Başlangıç ile 3 doz sonrası ($p:0,217$), son vizit ile başlangıç ($p:0,288$) ve son vizit ile 3 doz arasındaki değişimler anlamlı bulunmamıştır ($p:0,288$) (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).



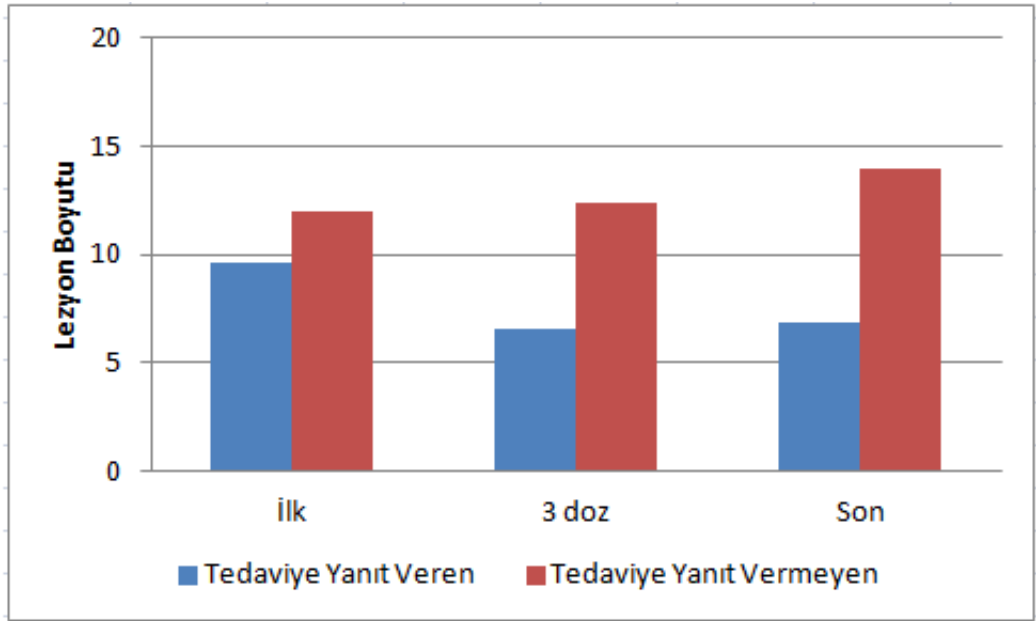
Şekil 12. Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda SFK değişimi, μ m (ortanca)

4.3.8. Lezyon Boyutu

İyi yanıt grubunda başlangıçtaki, 3 doz tedavi sonrası ve son vizitte ölçülen lezyon boyutları tabloda gösterilmiştir. Lezyon boyutu ölçümlerinde zamana göre oluşan değişimler arasındaki farklılıklar incelendi (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi, $p<0,0083$ ise anlamlı).

Başlangıca göre 3.ayda gözlenen lezyon boyutu azalışının istatistiksel olarak da önemli olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Diğer zaman aralıklarındaki değişimin ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamı yoktu.

Cevapsız grupta ise lezyon boyutu değişimleri yine aynı zaman aralıkları ile değerlendirilmiş ve sonuçlar tablo da gösterilmiştir. Zamana göre oluşan değişimler irdelendiğinde son vizitteki lezyon boyutundaki artışın başlangıç lezyon boyutuna göre ($p:0,002$) anlamlı olduğu, 3 doz sonrası ile başlangıç lezyon boyutu arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir ($p: 0,013$).



Şekil 13. Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız gruplarda Lezyon Boyutu değişimi (ortanca) (mm²)

4.3.9. İntravitreal Enjeksiyona Sekonder Komplikasyonlar

Endoftalmi iyi cevap grubunda tek bir hastada saptanmıştır. Bu hastada ilk anti- VEGF (bevacizumab) enjeksiyonundan 3 gün sonra şiddetli ağrı, kızarıklık şikayetleri ile endoftalmi tablosu ortaya çıkmış, ağrı ile başvurduğu gün intravitreal vankomisin 1 mg/0,1 cc ile beraber 2,25mg/0,1cc seftazidim enjeksiyonu uygulanmıştır. Topikal fortifiye vankomisin ve seftazidim tedavisinin yanı sıra oral moksifloksasin tedavisi de tedaviye eklenmiştir. Anti VEGF enjeksiyonu öncesi 0,3 logMAR olan görme keskinliği endoftalmi tablosu ile başvurduğu gün 1 logMAR olarak ölçülmüştür. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu sonrası endoftalmi gerilemiş, ek antibiyotik enjeksiyonu gerekmemiştir. Endoftalmiden iki ay sonra görme keskinliği 0,7 log MAR'a çıkan hasta YBMD için takip ve tedavilerine devam etmiştir. Hastaya toplam 18 aylık takip süreci boyunca 4 kez intravitreal anti VEGF enjeksiyonu yapılmıştır. En son görme keskinliği ise 1 logMAR düzeyinde bulunmuştur.

4.3.10. Diğer Göz

Hastaların çalışmaya dahil edilmeyen diğer gözleri irdelendiğinde iyi cevap grubunda %44,6 oranında cevapsız grupta ise %46.8 oranında kuru tip YBMD; iyi cevap grubunda %29,5 oranında, cevapsız grupta ise %19.1 oranında diskiform skar; iyi cevap grubunda %27.9, cevapsız grupta ise %34 oranında eksudatif tip YBMD olduğu izlenmiştir. Bu dağılımlar her iki grupta benzerdir. (p: 0,455) (Tablo 17).

4.3.11. IL-6 Düzeyleri

Tedaviye iyi yanıt veren ve cevapsız grupların plazma IL-6 düzeyleri (pg/ml) karşılaştırıldığında iyi yanıt grubunda cevapsız gruba oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 17).

Tablo 16. Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Tedaviye Yanıt Vermeyen Gruplara Göre İlk Görme Keskinliği, PED Yüksekliği (μm), SFK (μm), AS ve Lezyon Boyutu (mm^2)

Değişkenler	Yanıt Veren	Yanıt Vermeyen	p-değeri ^a
Görme Keskinliği	0,5 (0,1-2,0)	0,5 (0,1-2,0)	0,550
PED Yüksekliği	224 (50-746)	350 (58-1000)	<u>0,004</u>
SFK	310 (88-1000)	250 (150-705)	0,083
AS	7 (7-10)	7 (4-9)	<u><0,001</u>
Lezyon Boyutu	9,0 (0,2-36,7)	11,9 (0,6-71,4)	0,150

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo 17. Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Diğer Klinik Özellikleri

Değişkenler	Yanıt Veren	Yanıt Vermeyen	p-değeri
Tedavi Seçenekleri (ortanca)			
BVC	1 (0-11)	2 (0-15)	<u><0,001</u>
Ranibizumab	3,5 (0-10)	5 (0-13)	<u>0,019</u>
Kombine Anti VEGF +IVT	0 (0-0)	0 (0-4)	<u><0,001</u>
Kombine Anti VEGF+FDT	0 (0-2)	0 (0-2)	<u><0,001</u>
Lezyon Tipi			<u>0,009</u>
Minklasik	1 (%1,6)	5 (%10,9)	
Gizli	37 (%59,7)	34 (%73,9)	
Baskın klasik	22 (%35,5)	7 (%15,2)	
RAP	2 (%3,2)	-	
PED			<u>0,017</u>
Yok	31 (%50,8)	13 (%28,3)	
FV PED	26 (%42,6)	23 (%50,0)	
Seröz	4 (%6,6)	10 (%21,7)	
PRN Tedavi Sayısı (ortanca)	2 (0-12)	7 (0-18)	<u><0,001</u>
PRN Takip Süresi (ortanca)	14 (0-84)	29 (0-78)	<u>0,015</u>
Aylık Ort Enj Sayısı (ortanca)	0,15 (0-1)	0,25 (0-1,1)	<u>0,025</u>
Takip Süresi (ortanca)	18 (3-88)	33 (4-82)	<u>0,014</u>
RPE Yırtık	-	4 (%8,5)	<u>0,032</u>
Endoftalmi	1 (%1,6)	-	-
PED Yerleşimi			0,358
Ekstafoveal	1 (%3,2)	4 (%11,8)	
Subfoveal	30 (%96,8)	30 (%88,2)	
Diğer Göz			0,455
Kuru	26 (%42,6)	22 (%46,8)	
Yaş	17 (%27,9)	16 (%34,0)	
Skar	18 (%29,5)	9 (%19,1)	
IL-6 (ortanca)	27,3 (2,8-70,1)	9,9 (0,98-100,5)	<u><0,001</u>

4.3.12. CFH Y402H, VEGF rs 699947, VEGF rs 2146323 Tek Nükleotid

Polimorfizm Sonuçları

Ave B grupları için CFH, VEGF rs 2146323 veya rs 699947 tek nükleotid polimorfizmleri, ikili veya üçlü kombinasyonları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 18, 19,20).

Tablo 18. Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Allel Frekansı ve Genotip Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Yanıt Veren	Yanıt Vermeyen	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
Y402H				
Allel				
T	83 (%66,9)	66 (%70,2)	-	1,000
C	41 (%33,1)	28 (%29,8)	0,606	0,859 (0,481-1,533)
Genotip				
TT	22 (%35,5)	20 (%42,6)	-	1,000
TC	39 (%62,9)	26 (%55,3)	0,437	0,733 (0,335-1,604)
TT	1 (%1,6)	1 (%2,1)	1,000	1,100 (0,064-18,774)
TC+TT	40 (%64,5)	27 (%57,4)	0,453	0,743 (0,341-1,616)
rs699947				
Allel				
A	66 (%53,2)	50 (%53,2)	-	1,000
C	58 (%46,8)	44 (%46,8)	0,996	1,001 (0,585-1,714)
Genotip				
AA	7 (%11,3)	8 (%17,0)	-	1,000
AC	52 (%83,9)	34 (%72,3)	0,317	0,572 (0,190-1,723)
CC	3 (%4,8)	5 (%10,6)	1,000	1,458 (0,252-8,429)
AC+CC	55 (%88,7)	39 (%83,0)	0,390	0,620 (0,208-1,853)
rs2146323				
Allel				
A	44 (%35,5)	36 (%38,3)	-	1,000
C	80 (%64,5)	58 (%61,7)	0,669	0,886 (0,509-1,544)
Genotip				
AA	6 (%9,7)	5 (%10,6)	-	1,000
AC	32 (%51,6)	26 (%55,3)	1,000	0,975 (0,267-3,559)
CC	24 (%38,7)	16 (%34,0)	0,744	0,800 (0,208-3,070)
AC+CC	56 (%90,3)	42 (%89,4)	1,000	0,900 (0,257-3,149)

Tablo 19. Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların İkili Genotip Kombinasyonları Yönünden Dağılımı

1.Gen Bölgesi	2.Gen Bölgesi	Yanıt Veren (n:62)	Yanıt Vermeyen (n:47)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
Y402H	rs699947				
TT	AC	19 (%30,6)	15 (%31,9)	0,887	1,061 (0,469-2,402)
TC	AA	5 (%8,1)	6 (%12,8)	0,526	1,668 (0,477-5,840)
TC	AC	32 (%51,6)	18 (%38,3)	0,167	0,582 (0,269-1,258)
Y402H	rs2146323				
TT	AC	11 (%17,7)	13 (%27,7)	0,216	1,773 (0,712-4,416)
TT	CC	9 (%14,5)	6 (%12,8)	0,793	0,862 (0,284-2,616)
TC	AC	20 (%32,3)	12 (%25,5)	0,445	0,720 (0,309-1,676)
TC	CC	15 (%24,2)	10 (%21,3)	0,720	0,847 (0,341-2,101)
rs2146323	rs699947				
AA	AA	4 (%6,5)	5 (%10,6)	0,495	1,726 (0,437-6,817)
AC	AC	27 (%43,5)	22 (%46,8)	0,735	1,141 (0,533-2,444)
CC	AC	23 (%37,1)	12 (%25,5)	0,200	0,581 (0,253-1,338)
CC	CC	1 (%1,6)	3 (%6,4)	0,313	4,159 (0,419-41,323)

Tablo 20. Hasta Grubu İçerisinde Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplara Göre Olguların Üçlü Genotip Kombinasyonları Yönünden Dağılımı (CFH, rs2146323, rs699947)

Kombinasyonlar	Yanıt Veren (n:62)	Yanıt Vermeyen (n:47)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
TT/AA/AC	2 (%3,2)	0 (%0,0)	0,505	-
TT/AC/AA	2 (%3,2)	0 (%0,0)	0,505	-
TT/AC/AC	8 (%12,9)	12 (%25,5)	0,092	2,314 (0,859-6,232)
TT/CC/AC	9 (%14,5)	5 (%10,6)	0,549	0,701 (0,219-2,249)
TC/AA/AA	4 (%6,5)	4 (%8,5)	0,724	1,349 (0,319-5,698)
TC/AC/AA	1 (%1,6)	2 (%4,3)	0,577	2,711 (0,238-30,831)
TC/AC/AC	18 (%29,0)	9 (%19,1)	0,236	0,579 (0,233-1,439)
TC/AC/CC	1 (%1,6)	1 (%2,1)	1,000	1,326 (0,081-21,766)
TC/CC/AC	14 (%22,6)	9 (%19,1)	0,664	0,812 (0,317-2,077)
TC/CC/CC	1 (%1,6)	1 (%2,1)	1,000	1,326 (0,081-21,766)
CC/AC/AC	1 (%1,6)	1 (%2,1)	1,000	1,326 (0,081-21,766)

4.4. GENOTİP- KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ DEĞİŞİM İLİŞKİSİ

Tablo 21. Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Baseline Klinik Ölçümler

Değişkenler	Görme Keskinliği	PED Yüksekliği (µm)	SFK (µm)	AS	Lezyon Boyutu (mm ²)
Y402H					
TT	0,5 (0,1-2,0)	267 (58-830)	250 (140-650)	7 (5-9)	9,2 (0,2-37,3)
TC+CC	0,7 (0,1-2,0)	278 (50-1000)	280 (88-1000)	7 (4-10)	11,0 (0,3-71,4)
p-değeri	0,465	0,487	0,533	0,684	0,612
rs2146323					
AA	0,4 (0,1-2,0)	325 (50-500)	250 (126-650)	7 (7-10)	10,4 (0,3-30,1)
AC	0,7 (0,1-2,0)	281,5 (58-830)	280 (88-1000)	7 (7-9)	10,4 (0,2-71,4)
CC	0,5 (0,1-2,0)	240 (76-1000)	270 (140-714)	7 (4-9)	10,8 (0,8-36,7)
p-değeri	0,479	0,897	0,887	0,508	0,823
rs699947					
AA	0,4 (0,1-2,0)	250 (50-789)	250 (126-650)	7 (7-10)	16,3 (0,3-30,1)
AC	0,7 (0,1-2,0)	281,5 (58-1000)	280 (88-1000)	7 (4-9)	10,0 (0,2-71,4)
CC	0,5 (0,3-1,0)	275 (96-800)	235 (150-469)	7 (5-9)	4,2 (0,8-33,1)
p-değeri	0,245	0,832	0,514	0,218	0,310

4.4.1. IL-6

Homozigot normal alel taşıyan hastalarda (TT) plazma IL-6 düzeyleri heterozigot olan ve homozigot polimorfizm taşıyan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. (p: 0,013) VEGF polimorfizmleri ile IL-6 seviyeleri arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre IL-6 Düzeyleri

Değişkenler	Medyan (Minimum-Maksimum)
Y402H	
TT	27,46 (0,98-100,55)
TC+CC	18,32 (2,04-58,11)
p-değeri	<u>0,013</u>
rs2146323	
AA	13,54 (3,20-58,11)
AC	21,06 (2,79-100,55)
CC	25,71 (0,98-76,26)
p-değeri	0,752
rs699947	
AA	9,97 (3,20-58,11)
AC	23,16 (2,04-100,55)
CC	13,13 (0,98-38,64)
p-değeri	0,410

4.4.2. Lezyon Tipi

Minimal klasik, gizli, baskın klasik, RAP lezyon sıklığının çalışılan tek nükleotid polimorfizmleri ile ilişkisi Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Lezyon Tipleri Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Minklasik	Gizli	Baskın Klasik	RAP
Y402H				
TT	-	30 (%71,4)	12 (%28,6)	-
TC	6 (%9,4)	39 (%60,9)	17 (%26,6)	2 (%3,1)
CC	-	2 (%100,0)	-	-
rs2146323				
AA	1 (%9,1)	9 (%81,8)	1 (%9,1)	-
AC	3 (%5,3)	37 (%64,9)	15 (%26,3)	2 (%3,5)
CC	2 (%5,0)	25 (%62,5)	13 (%32,5)	-
rs699947				
AA	1 (%6,7)	11 (%73,3)	2 (%13,3)	1 (%6,7)
AC	5 (%5,9)	54 (%63,5)	25 (%29,4)	1 (%1,2)
CC	-	6 (%75,0)	2 (%25,0)	-

4.4.3. Diğer göz

Çalışmaya alınmayan gözün kuru veya eksudatif tip YBMD taşıyor olması veya diskiform skara sahip olması KFH Y402H polimorfizmi, VEGF rs 699947/rs2146323 polimorfizmleri arasında irdelendiğinde diğer gözdeki hastalık evresinin bu tek nükleotid polimorfizmleri ile ilişkisiz olduğu saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre Diğer Göz Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Kuru	Yaş	Yaş (Skar)	p-değeri
Y402H				0,248
TT	22 (%52,4)	13 (%31,0)	7 (%16,7)	
TC	26 (%40,0)	19 (%29,2)	20 (%30,8)	
CC	-	1 (%100,0)	-	
rs2146323				0,344
AA	7 (%63,6)	1 (%9,1)	3 (%27,3)	
AC	22 (%38,6)	21 (%36,8)	14 (%25,6)	
CC	19 (%47,5)	11 (%27,5)	10 (%25,0)	
rs699947				0,162
AA	7 (%46,7)	4 (%26,7)	4 (%26,7)	
AC	38 (%44,7)	24 (%28,2)	23 (%27,1)	
CC	3 (%37,5)	5 (%62,5)	-	

4.4.4. Görme Keskinliği

Hem baseline görme keskinliğinin (Tablo 21) hem de görme keskinliğindeki zamana göre değişimin (başlangıç- 3 doz tedavi sonrası; son vizit- başlangıç/ son vizit- 3 doz tedavi sonrası) KFH Y402H polimorfizmi, VEGF rs 699947/rs2146323 polimorfizmleri ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (Tablo 26,27,28).

4.4.5. Pigment Epitel Dekolman Yüksekliği

Pigment Epitel Dekolman Yüksekliğindeki değişimin zamana göre değişimi ve irdelenmiş, konu edilen KFH Y402H, VEGF rs 699947/rs2146323 polimorfizmleri ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (Tablo 26,27,28). Ayrıca başlangıçtaki PED yüksekliği ile de tek nükleotid polimorfizmleri arasında da ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

4.4.6. Santral Foveal Kalınlık (OKT)

Santral foveal kalınlıktaki değişimin başlangıç- 3 doz tedavi sonrası; son vizit- başlangıç, son vizit- 3 doz tedavi sonrası olmak üzere üç farklı zamana göre değişimi irdelenmiş, konu edilen KFH Y402H, VEGF rs 699947/rs2146323 polimorfizmleri ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (Tablo 26,27, 28). Ayrıca başlangıçtaki santral foveal kalınlık ile de tek nükleotid polimorfizmleri arasında da ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

4.4.7. Lezyon Boyutu

Lezyon boyutundaki zamana göre değişimin KFH Y402H ve rs 2146323 tek nükleotid polimorfizm ile ilişkisiz olduğu saptanırken rs 699947 tek nükleotid polimorfizmi için heterozigot bireylerde (AC) normal homozigot bireylere (AA) göre lezyon boyutunda 3 doz tedavi sonrası başlangıca göre ve son vizitte başlangıç lezyon boyutuna göre daha belirgin küçülme söz konusudur ($p<0,001$). AA grubu ile CC arasında ve AC ile CC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktur. ($p>0,05$) (Tablo 26,27, 28) Ayrıca başlangıçtaki lezyon boyutu ile de tek nükleotid polimorfizmleri arasında da ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

4.4.8. Aylık ortalama enjeksiyon Sayısı (PRN enjeksiyon sayısı/ PRN takip süresi)

Aylık ortalama enjeksiyon sayısı ile KFH Y402H, VEGF rs 2146323, VEGF rs 699947 tek nükleotid polimorfizmleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta Grubu İçerisinde Genotiplere Göre PRN Tedavi / Takip Süresi Düzeyleri

Değişkenler	Medyan (Minimum-Maksimum)
Y402H	
TT	0,24 (0,0-1,1)
TC+CC	0,17 (0,0-1,0)
p-değeri	0,603
rs2146323	
AA	0,19 (0,0-0,75)
AC	0,20 (0,0-1,1)
CC	0,19 (0,0-0,75)
p-değeri	0,959
rs699947	
AA	0,19 (0,0-0,8)
AC	0,20 (0,0-1,1)
CC	0,21 (0,0-0,7)
p-değeri	0,975

Tablo 26. Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, OKT ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin Y402H Genotiplerine Göre İncelenmesi

Değişkenler	TT	TC+CC	p-değeri ^a
Görme Keskinliği			
3 doz – İlk	0,0 (-1,0 – 0,8)	-0,1 (-1,8 – 1,3)	0,088
Son – ilk	0,05 (-1,0 – 1,9)	-0,1 (-1,8 – 1,8)	0,038
Son – 3 doz	0,0 (-0,5 – 1,3)	0,0 (-1,0 – 1,4)	0,244
PED Yüksekliği			
3 doz – İlk	-50 (-267 – 87)	-50 (-536 – 571)	0,754
Son – ilk	-150 (-450 – 310)	-130 (-650 – 584)	0,694
Son – 3 doz	-10 (-450 – 310)	-29,5 (-1142 – 838)	0,804
OKT			
3 doz – İlk	-42,5 (-433 – 152)	-52 (-519 – 360)	0,740
Son – ilk	-89,5 (-472 – 422)	-83,5 (-955 – 340)	0,855
Son – 3 doz	-6 (-468 – 422)	-1,5 (-455 – 395)	0,818
Lezyon Boyutu			
3 doz – İlk	0,0 (-20,3 – 11,1)	0,0 (-17,6 – 42,0)	0,575
Son – ilk	0,0 (-20,3 – 15,3)	0,0 (-13,0 – 58,1)	0,705
Son – 3 doz	0,0 (-5,0 – 17,3)	0,0 (-36,5 – 56,1)	0,762

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 27. Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, OKT ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin rs2146323 Genotiplerine Göre İncelenmesi

Değişkenler	AA	AC	CC	p-değeri ^a
Görme Keskinliği				
3 doz – İlk	0,0 (-0,5 – 1,3)	0,0 (-1,0 – 1,0)	-0,1 (-1,8 – 0,6)	0,191
Son – ilk	0,0 (-0,5 – 1,6)	0,0 (-1,0 – 1,8)	-0,1 (-1,8 – 1,9)	0,110
Son – 3 doz	0,0 (0,0 – 1,4)	0,0 (-1,0 – 1,3)	0,0 (-0,5 – 1,3)	0,401
PED Yüksekliği				
3 doz – İlk	0,0 (-380 – 300)	-50 (-536 – 571)	-56 (-286 – 135)	0,514
Son – ilk	-165 (-380 – 62)	-114 (-600 – 584)	-182 (-650 – 310)	0,498
Son – 3 doz	-115 (-400 – 24)	-5 (-1142 – 838)	-86 (-650 – 310)	0,451
OKT				
3 doz – İlk	-68 (-310 – 314)	-45 (-500 – 360)	-59,5 (-519 – 127)	0,998
Son – ilk	-90 (-226 – 210)	-84 (-955 – 340)	-89,5 (-510 – 422)	0,823
Son – 3 doz	-2 (-348 – 240)	-5 (-455 – 395)	-4,5 (-468 – 422)	0,955
Lezyon Boyutu				
3 doz – İlk	0,0 (-0,9 – 42,0)	0,0 (-13,0 – 9,7)	-0,3 (-20,3 – 1,7)	0,037
Son – ilk	1,8 (-0,7 – 29,6)	0,0 (-10,9 – 58,1)	-0,2 (-20,3 – 26,6)	0,044
Son – 3 doz	0,0 (-36,5 – 19,7)	0,0 (-2,6 – 56,1)	0,0 (-4,0 – 28,0)	0,381

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 28. Hasta Grubu İçerisinde Görme Keskinliği, PED Yüksekliği, SFK ve Lezyon Boyutundaki Değişimlerin rs699947 Genotiplerine Göre İncelenmesi

Değişkenler	AA	AC	CC	p-değeri ^a
Görme Keskinliği				
3 doz – İlk	0,0 (-0,5 – 1,3)	0,0 (-1,8 – 0,8)	-0,04 (-0,5 – 1,0)	0,105
Son – ilk	0,0 (-0,1 – 1,9)	0,0 (-1,8 – 1,8)	0,0 (-0,5 – 1,0)	0,026
Son – 3 doz	0,2 (0,0 – 1,4)	0,0 (-1,0 – 1,3)	0,0 (0,0 – 0,5)	0,066
PED Yüksekliği				
3 doz – İlk	-25 (-536 – 300)	-51 (-286 – 571)	0 (-56 – 2)	0,264
Son – ilk	-138 (-380 – 310)	-164 (-650 – 584)	-36,5 (-200 – 127)	0,252
Son – 3 doz	0 (-400 – 579)	-35 (-1142 – 838)	-8,5 (-200 – 127)	0,790
SFK				
3 doz – İlk	-50 (-433 – 314)	-65 (-519 – 214)	-10 (-225 – 360)	0,459
Son – ilk	-34 (-472 – 422)	-95 (-955 – 246)	-59 (-231 – 340)	0,349
Son – 3 doz	0 (-348 – 422)	-3 (-468 – 245)	-15 (-209 – 30)	0,498
Lezyon Boyutu				
3 doz – İlk	0,0 (-6,1 – 42,0) ^b	-0,2 (-20,3 – 9,7) ^b	0,6 (-13,0 – 6,9)	<u>0,005</u>
Son – ilk	3,0 (-0,5 – 29,6) ^b	-0,1 (-20,3 – 58,1) ^b	0,4 (-10,2 – 10,9)	<u>0,004</u>
Son – 3 doz	0,0 (-36,5 – 19,9)	0,0 (-4,0 – 56,1)	0,5 (-0,5 – 6,0)	0,400

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: AA grubu ile AC grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindendir. Genellikle 55 yaşından sonra başlayıp prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Hastalığın etyopatogenezi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekte ancak yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın nedenleri ile ilgili bazı ipuçları vermektedir. Mevcut epidemiyolojik bulgular, YBMD'nin genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalık olduğunu göstermektedir. İnflamasyon ve kompleman sistemin aktivasyonu erken YBMD için karakteristik bir bulgu olan drusenin oluşumunda ve birikiminde önemli iki basamaktır. Drusenin bileşiminde kompleman sisteminin bazı komponentlerinin yer aldığı gösterilmiş (örneğin C3, Kompleman faktör H) ve alternatif kompleman kaskadının düzenleyicisi olarak görev alan kompleman faktör H YBMD'nun genetik temelini araştıran çalışmalar için son yıllarda oldukça ilgi çekici olmuştur.

KFH'nin tirozin402histidin (Y402H) varyantının dünya genelinde farklı populasyonlarda yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6,7,191, 220).

.Bizim bu çalışmada da amacımız hem KFH'nin hem de VEGF-A geninin çeşitli polimorfizmlerinin kısıtlı çalışmaların var olduğu Türk populasyonunda YBMD ile ilişkisini, tedaviye cevaba olan etkisini ve inflamasyon belirteci olan serum IL-6 seviyeleri ile korelasyonunu değerlendirmektir.

KFH'nin Y ve H varyantları karşılaştırıldığında protein sekresyonları, kofaktör aktivitelerinde veya heparan ile etkileşimlerinde herhangi bir fark

saptanmamakla beraber aralarındaki en önemli fark olarak CRP (C reaktif protein)'ye bağlanma affinitelerinde ortaya çıkmıştır. Y402'ye göre H402'nin CRP'ye daha düşük affiniteyle bağlandığı ve bu durumun CRP aracılı kompleman aktivasyonunu tetiklediği düşünülmüştür (221). Bu teori YBMD hastalarında CRP'nin serum seviyelerinin daha yüksek olduğunun gösterilmesi ile de desteklenmiştir (166). Ancak son yıllarda yayınlanan bir çalışmada kompleman faktör H'nin doğal CRP'ye değil de denature CRP'ye bağlandığı ve KFH'nin iki varyantının da denature CRP'ye bağlanma konusunda eşit affinite gösterdiği bildirilmiş ve bu durum KFH ile CRP arasındaki ilişki konusunda birtakım şüphelere sebebiyet vermiştir (222).

Ancak tabiki doğrudan değil ama KFH'nin Y402H varyantının sebep olduğu kompleman sistem inhibisyonundaki değişim proinflamatuvar süreci başlatarak CRP'nin dolaylı artışına da sebep olabilmektedir. Öte yandan KFH'nin YBMD'daki rolünün CRP'den tamamen bağımsız olması da muhtemel gözükmemektedir. Bu sebeple dünya genelinde KFH ve YBMD'daki rolü ile ilgili hergün artan sayıda çalışmalar yürütülmektedir. Çalışmamızda biz de kompleman faktör H'nin genetik varyasyonunun kompleman sistemini, dolayısıyla sistemik inflamasyonu ve inflamasyon markerlarını ne derece etkilediğini anlayabilmek için plazma IL-6 seviyelerini ölçümledik ve bu sitokinin tedaviye cevapla ilişkisini irdeledik.

Kompleman faktör H'nin Y402H (rs1061170) tek nükleotid polimorfizminin yanı sıra 5 diğer KFH varyantının da (rs3753394,rs800292, rs1061147, rs380390,rs1329428) yapılan çalışmalarda YBMD ile ilişkisi

bildirilmiştir. Ancak bu varyantların arasında bir tek Y402H polimorfizmi aminoasit değişikliğine sebep olmaktadır. Ayrıca belirtilen tek nükleotid polimorfizmleri beyaz ırk için YBMD ile ilişkilendirilmiş varyantlardır (6,7,9).

Çin ve Japon populasyonunda bu tek nükleotid polimorfizmlerinden yalnızca üç tanesi (rs 1329428, rs800292 ve rs 3753394 YBMD ile ilişkilendirilmiş; dünya genelinde YBMD ile ilişkisi en çok bildirilen rs1061170 (Y402H) nin bu populasyonlarda YBMD ile ilişkisi gösterilememiştir (223,224).

Görüldüğü gibi YBMD ile bu tek nükleotid polimorfizmlerin ilişkisi çalışılan popülasyona göre değişmektedir. Türk popülasyonu ile KFH'nin genetik varyantlarının ilişkisini, inceleyen yayınlanmış iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki Soysal ve arkadaşları tarafından 2012'de yayınlamış ve 147 YBMD hastası ile 105 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu KFH geni Y402H (T/C) ve HTRA1 geni LOC387715 A69S (G/T) polimorfizmleri açısından karşılaştırılmış ve Y402H için C aleli A69S için ise T aleli YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hasta grubunda KFH için genotip dağılımı TT 21.8%, TC 48.3%, and CC 29.9%ve kontrol grubunda TT 45%($p=0.003$), TC 41%($p=0.0001$) ve CC 14%($p=0.0001$).olarak bildirilmiştir (225).

Yücel ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan diğer çalışmada 95 ileri evre YBMD hastası ile 87 yaş eşleşmeli sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda KFH Y402H polimorfizmi araştırılmış; ne kontrol ne de hasta grubunda homozigot varyant (CC) tek bir birey olmamasına karşın risk alelini taşıyan heterozigot bireyler (TC) hasta grubunda %70,5, kontrol grubunda ise %54,02

oranında izlendiğinden (p:0,02) Y402H polimorfizmi YBMD için riskli bulunmuştur (226).

Biz de çalışmamızda kompleman faktör H'nin Y402H ve VEGF-A geninin rs699947, rs2146323 tek nükleotid polimorfizmlerini eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalar ve kontrol grubu ile; öte yandan hasta grubunu da intravitreal anti VEGF tedaviye iyi cevap veren ve cevapsız grup olarak ikiye ayırarak karşılaştırdık. Kontrol grubunun uygunluğunu saptamak için yapılan uyum analizinde KFH'nin Y402H polimorfizmi ve VEGF rs 699947 için HWE dengesinin sağlanamadığı izlendi. VEGFr_s2146323 için ise kontrol grubu HWE dengesi ile uyumluydu. Bu durum kontrol grubuna dahil edilen kişi sayısının yetersizliğine bağlandı. Ayrıca kompleman faktör H için homozigot varyantın sadece kontrol grubunda 4 bireyde saptanmasının ve heterozigotların baskın olmasının bu durum üzerinde etkili olduğu düşünüldü. Benzer bir dağılım Yücel ve arkadaşlarının KFH Y402H polimorfizmi ile ilgili Türk popülasyonda yaptığı çalışmada da mevcuttu. Bu çalışmada da ne kontrol grubunda ne de hasta grubunda hiç homozigot varyant birey saptanmamış, baskın olarak her iki grupta da (hasta grubunda %70,5, kontrol grubunda %54) heterozigot bireyler saptanmıştı (226).

Bizim çalışmamızda da homozigot varyant (CC) genotip taşıyan hasta sayısı sadece 2 (%1.8) iken kontrol grubunda da bu sayı 4'tü (%5.7).

VEGF gen polimorfizmleri ile ilişkili Türk popülasyonda daha önce herhangi bir yayınlanmış çalışma bulunmadığından bu polimorfizmin dağılımı karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda KFH Y402H polimorfizmi için hem hasta (%68,3) hem de kontrol (%55) grubunda T alel sıklığının daha fazla olduğu ancak bu oranın hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p:0,011$). Genotip karşılaştırmasında ise her iki grupta en sık izlenen genotipin TC olduğu, TT genotipinin ise hasta grubunda (%38,5) kontrol grubuna (%15.7) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaygın olduğu tespit edildi. Bu bulgularla kompleman faktör H'nin Y402H polimorfizminin eksudatif tip YBMD ile ilişkili olduğu ortaya çıkmış ancak Türkiye'den yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak T alelinin hastalıkla ilişkili olduğu Y402H polimorfizminin hastalık için risk değil belki koruyucu olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi bu sonuç Avrupa'da ve beyaz ırkta KFH Y402H tek nükleotid polimorfizmi için C alelini riskli bulan diğer çalışmalarla uyusmamaktadır. Dünyanın çeşitli popülasyonlarından gelen 26 çalışmanın verilerini kapsayan bir metaanalizde (toplam 14174 YBMD hastası) KFH Y402H varyantının Avrupa toplumlarında ileri evre YBMD riskini iki kat arttırdığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada Japonya ve Çin'de Y402H için C aleli sıklığının Avrupa toplumlarına göre belirgin daha düşük olduğu ve YBMD için belirgin risk oluşturmadığı belirtilmiştir (227). Magnusson ve arkadaşları Y402H varyantın yumuşak drusen ve ileri evre YBMD gelişiminde benzer riske sebep olduğunu belirtmiş ve Y402H polimorfizminin asıl olarak yumuşak drusen gelişimi için risk oluşturduğunu çevresel faktörlerin de etkisi ile hastalığın progresyon gösterdiğini belirtmişlerdir (228). Çin'de ileri evre YBMD'nun ve drusenin daha az sıklıkla daha nadir izlenmesi Y402H polimorfizminin Çin'de ileri evre YBMD ile ilişkisiz

olmasını açıklayabilir (229). Etnik farklılıklar ile hastalıktan sorumlu genetik varyantlar arasındaki bu değişkenlik diğer bazı hastalıklar için de öne sürülmüştür (230). Wegscheider ve arkadaşlarının Avusturya'dan bildirdikleri çalışmalarında kompleman faktör H Y402H için homozigot varyant olmanın eksudatif YBMD riskini 5,78 kat arttırdığını ve bu genotip-fenotip ilişkisinin lezyon subtipleri arasında baskın klasik lezyonlar- CC genotipi arasında olduğu vurgulanmıştır (15). Bizim çalışmamızda ise ne kompleman faktör H ne de VEGF rs 2146323, rs 699947 genotiplerinin lezyon tipi ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Biz çalışmamızda cevapsızlığı 3 doz anti-VEGF tedavi uygulanması sonrası aktivite skorunda değişme olmaması ve artma olması; iyi cevabı ise klinik aktivite skorunda azalma olması olarak tanımladık. 'Tedaviye iyi cevap veren' ve 'cevapsız' grup ayrımımızı geriye dönük olarak incelediğimizde tedaviye iyi cevap veren grubun başlangıç klinik aktivite skorunun 7 olduğunu, bu skorun 3 doz tedavi sonrası 3'e gerilediğini ve son vizitte yine 3 olarak hesaplandığını tespit ettik. Cevapsız grupta ise başlangıç klinik aktivite skoru yine 7 iken 3 doz tedavi sonrası 7 olarak sebat etmiş, son vizitte 3'e gerilemişti. Bu gerileme cevapsız grubun 3 doz tedaviden sonra aldığı kombine tedavilere veya hastalığın zaman içerisinde spontan deaktivasyonuna bağlanabilir. Cevapsızlık ve iyi cevap ile ilgili literatürde farklı tanımlar ve farklı oranlar mevcuttur. Örneğin Anja Lux ve ark. cevapsızlığı anti-VEGF tedaviye rağmen görme keskinliğinde sabit kalma veya artma olmaması olarak tanımlamış ve oranı %45 olarak belirlemişlerdir. İleri yaşı, başlangıç okuma kabiliyetinin düşük olmasını ve başlangıç lezyon boyutunun büyük olmasını cevapsızlığa etki eden faktörler olarak

tanımlamışlardır (231) Rosenfeld ve ark. cevapsızlığı MARINA ve ANCHOR çalışmalarında 24 ayın sonunda 15 veya daha fazla harf kaybı olarak tanımladılar ve cevapsızlık oranını %9 olarak belirttiler (232). İleri yaş, büyük lezyon boyutu ve başlangıç yüksek görme düzeyinin cevapsızlık ile ilişkili olduğunu saptadılar.

Tedaviye iyi cevap- cevapsız kavramı son zamanlarda yaygınlaşan ve hastalıkla ilişkili olduğu gösterilen genetik varyasyonların tedaviye cevabını irdeleyen çalışmaların artmasıyla daha çok tartışılır bir hale gelmiş ancak bu kavramlar için ortak tanımlayıcı bir fikirbirliğine varılamamıştır.

Literatürde yapılan çalışmalardan örnek vermemiz gerekirse Brantley ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları kompleman faktör H ve LOC387715 genotipleri ile intravitreal bevacizumab tedavisinin etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada iyi cevap ve kötü cevap kavramı ortaya atılmış ancak tam olarak nasıl tanımlandığı belirtilmemiştir (18).

Feng ve arkadaşları ise 2009 yılında yaptıkları çalışmada KFH ve CRP gen polimorfizminin fotodinamik tedaviye cevabını irdelerken iyi cevabı artmış veya sabit kalmış görme keskinliği, cevapsızlığı ise son görme keskinliğinin 6/60 olması veya 3 sıra ve üzeri görme keskinliğinde kayıp olarak tanımlamışlardır (233).

Lee ve arkadaşları da 2009 yılında intravitreal ranibizumab tedavisi ile kompleman faktör H genotiplerinin ilişkisini araştırırken iyi cevabı ilk 70 günü saymamakla beraber takip süresince rekürrens olmaması olarak tanımlamışlardır (234).

2011’de Kloeckener- Gruissem intravitreal ranibizumab tedavisi etkinliği ve KFH ile ilgili benzer çalışmalarında iyi cevabı görme keskinliğindeki artışın %75 persentilin üzerinde olmasını (235), Nischler ve arkadaşları bevacizumabla yürüttükleri benzer bir çalışmada görme keskinliğinde 3 sıra ve üzeri artış olmasını (236).

Tscuchihashi ve arkadaşları fotodinamik tedavi etkinliğini genotip varyasyonlarla ilişkilendirdikleri çalışmalarında 1 yıl boyunca rekürrens olmamasını, iyi cevap olarak tanımlamışlardır (237).

Bütün bu çalışmalara ek olarak McKibbin ve arkadaşları intravitreal ranibizumab etkinliği ile 3 farklı genin polimorfizmlerini karşılaştırırken iyi cevabı 6 aylık takip süresinin sonunda görme keskinliğinde 5 harf artış olarak kabul etmişlerdir (238).

Son olarak Orlin ve arkadaşları da intravitreal anti VEGF tedavi etkinliğini genotiplerle ilişkilendirirken iyi cevap tanımını en az bir gözde görme keskinliğinin artması veya sabit kalması; nihai görme keskinliğinin ise $\geq 20/200$ olması olarak tanımlamışlardır (239).

Görüldüğü gibi tedaviye cevap kavramı konusunda çeşitli fikirler olmakla beraber çoğu çalışma sadece görme keskinliğini temel almaktadır. Ancak biz görme keskinliğinin fonksiyonel cevabı değerlendirmede önemli olduğunu ancak anatomik cevabın da (santral foveal kalınlıktaki değerim, PED yksekliliğinde azalma, lezyon boyutunda küçülme vs.) göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz. Klinik aktivite skoru ise hem fonksiyonel hem anatomik cevabı değerlendirmede pratik bir yaklaşım sağlamaktadır.

Tedaviye iyi cevap veren ve tedaviye cevapsız grupların ne derece uygun ayrıldığını geriye dönük olarak değerlendirdiğimizde iyi yanıt grubundaki görme keskinliğinin 3 doz tedavi sonrası 0,2 logMAR arttığını, cevapsız grupta ise 3 doz tedavi sonrası görme keskinliğinin 0,2 log MAR azaldığını tespit ettik. Yani bu bulgu çalışmamızın literatürdeki tedaviye cevabı sadece görme keskinliğine bakarak değerlendiren çalışmalarla da uyumlu olduğunu gösterdi. Yine iyi yanıt veren grupta anatomik cevabın göstergeleri olan santral foveal kalınlık, PED yüksekliği ve lezyon boyutundaki azalma cevapsız gruba göre anlamlı derecede belirgindi (sırayla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$; Bonferroni $p<0,0083$ ise anlamlı).

Çalışmamızda tedaviye iyi yanıt veren grupla cevapsız grubun aralarındaki en önemli farklardan biri de pigment epitelyum dekolman sıklığının cevapsız grupta daha yüksek olmasıydı (iyi yanıt grubu %50, cevapsız grup %71.7, $p:0,017$). Bu durum PED varlığının tedaviye cevabı olumsuz etkilediği izlenimini oluşturmaktadır. Ayrıca PED tipleri ayrıca irdelendiğinde seröz PED'in B grubunda daha sık izlendiği; fibrovasküler PED sıklığının ise iki grup arasında benzer olduğu izlendi. Literatürü taradığımızda Introini ve arkadaşları da 2012'de yaptıkları çalışmalarında seröz pigment epitelyum dekolmanının prognozu kötüleştirdiğini bildirmiş, fotodinamik tedavi, fotodinamik tedavi ve intravitreal steroid kombinasyonu gibi tedavi seçeneklerinden ziyade intravitreal anti VEGF'lerin bu hasta grubunda en etkin tedavi olduğunu saptamışlardır (240).

Yine Ying ve arkadaşları da pigment epitelyum dekolmanının daha kötü başlangıç görme keskinliği, görme keskinliğinde daha az artış ile ilişkili olduğunu bildirmişler ve pigment epitelyum dekolmanı olmayan gözlerde RPE

fonksiyonlarının dekolmanlı gözlere göre belirgin derecede korunmuş olabileceği ve bu durumun görme keskinliğine yansıdığı şeklinde yorumlamışlardır. Yine aynı çalışmada baskın klasik lezyonlara göre gizli lezyonlarda tedavi sonunda görme keskinliğinde artışın daha belirgin olduğu sonucu çıkmıştır. Bu tedaviye cevap olarak ele alındığında bizim çalışmamızla uyuşmamaktadır. Çünkü bizim çalışmamızda cevapsız grupta daha çok gizli lezyonlar, iyi cevap grubunda ise baskın klasik lezyonlar karşımıza çıkmıştır (241).

VEGF geni 6.kromozom üzerinde yer alır ve VEGF ekspresyonunu etkileyebilen en yaygın 3 tek nükleotid polimorfizmleri promotor bölgede yer alan C- 2578A (rs 699947), G-1154A (rs 1570360); ile genin translasyona uğramayan bölgesinde yer alan G634C (rs2010963)'tür. Belirtilen bu tek nükleotid polimorfizmleri VEGF salınımı ile doğrudan ilişkili olup diyabetik retinopati, aterosklerozis, Alzheimer hastalığı vb hastalıklarla ilişkileri gösterilmiştir (242,243).

VEGF gen polimorfizmleri ve YBMD arasındaki ilişkiyi irdeleyen ilk çalışma Churchill ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır. Bu araştırmacılar VEGF geni ile ilgili 14 tek nükleotid polimorfizmini 45 yaş tip YBMD hastası ve 94 sağlıklı birey arasında karşılaştırmış; rs 1413711 tek nükleotid polimorfizminin tek başına; diğer bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin ise haplotip düzeyinde YBMD ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (216). 2008 yılında Boekhoorn ve arkadaşlarının yaptığı Rotterdam çalışmasında bu bölgelerin YBMD ile ilişkileri araştırılmış ve 3 tek nükleotid polimorfizminden hiçbirinin YBMD ile ilişkisi gösterilememiştir (244).

Biz de çalışmamızda incelediğimiz VEGF'in iki SNP bölgesi (rs 699947, rs2146323) ile YBMD arasında herhangi bir ilişki saptayamadık; kontrol grubunda ve hasta grubunda bu varyant genler açısından benzer bir dağılım tespit ettik.

Son zamanlarda oldukça tartışılan diğer bir konu da YBMD için riskli genotiplerin gerek anti VEGF tedaviye gerek fotodinamik tedaviye cevabı nasıl etkilediğidir. Bu amaçla yapılan çalışmaların öncülerinden biri 2009 yılında Feng ve arkadaşlarının kompleman faktör H polimorfizmi ile CRP polimorfizminin fotodinamik tedavi cevabına olan etkisini araştırdıkları çalışmadır. Bu çalışmada KFH Y402H polimorfizmi ile tedaviye cevap arasında herhangi bir ilişki saptanmamış, CRP gen varyantlarının ise pozitif tedavi cevabı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (233).

Ranibizumab tedavi etkinliği ile KFH Y402H polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan biri Lee ve arkadaşları tarafından yayınlanmış; bu çalışmanın sonucunda kompleman faktör H risk aleli için homozigot olan bireylerin (CC) takip süresince %37 oranında daha yüksek riskle ilave intravitreal enjeksiyon ihtiyacı olduğu ortaya çıkmıştır. (p:0,04) (234)

Kloeckener – Gruissem ve arkadaşları da KFH Y402H için homozigot varyant olan bireylerin (CC) heterozigot ve homozigot normal olan bireylere göre pozitif tedavi cevabı şansının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (235).

Smailhodzic ve arkadaşları Kompleman faktör H, ARMS2 ve VEGFa için risk alellerinin intravitreal ranibizumab tedavi etkinliği için kümülatif etkisini araştırmış ve tüm bu genler için 6 risk aleli taşıyan bireylerin 1 veya 2 risk aleli taşıyanlara göre daha genç yaşta tedaviye ihtiyaç duyduklarını (65.9/ 75.3); yine 6

risk aleli taşıyan bireylerin ETDRS eşelinde ortalama 10 harf kaybettiklerini ($p<0,0001$) bildirmişlerdir (20).

Bu farmakogenetik ilişkiyi araştıran en geniş çalışma 2013 yılında Hagstrom ve arkadaşları tarafından yürütülmüş; CATT çalışmasına katılan intravitreal ranibizumab veya bevacizumab tedavisi alan 834 yaş tip YBMD hastası CFH rs 1061170, ARMS2,HTRA1,C3 genleri için incelenmiş genotipik frekanslar tedavinin 1.yılında görme keskinliği, görme keskinliğindeki başlangıca göre olan değişim, santral foveal kalınlıktaki ve lezyon boyutundaki değişim, OKT bulguları, FFA'daki sızıntı miktarı, ortalama enjeksiyon sayısı vb klinik parametrelerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bu genlerin hiçbirisinin anti vasküler tedaviye cevabı öngöremeyecekleri sonucuna varılmıştır (245).

VEGF gen varyasyonu ile tedavi ilişkisi için literatürü incelediğimizde iki önemli çalışma dikkatimizi çekmektedir. Bunlardan ilki Immonen ve arkadaşları tarafından 2010'da yayınlanmış ve rs 699947 ile rs2146323 varyasyonlarının fotodinamik tedaviye cevabı etkilediği ortaya atılmıştır. Buna göre her iki gen için de homozigot varyant olan bireyler (CC) cevapsız olgular arasında daha yaygın göze çarpmaktadır (sırasıyla $p:0,0008$, $p: 0,0369$) (22).

VEGF gen polimorfizmi ile anti VEGF tedavi etkinliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan biri Boltz ve arkadaşları tarafından 2012'de yapılmış; rs 1413711,rs3025039,rs2010963, rs833061, rs699947, rs3024997 ve rs 1005230 tek nükleotid polimorfizmleri ile tedaviye cevap arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (246).

Bizim çalışmamızda da kompleman faktör H Y402H polimorfizmi ile VEGF rs 699947, rs2146323 tek nükleotid polimorfizmlerinin intravitreal anti VEGF tedavi süresince görme keskinliğindeki değişim, lezyon boyutlarında, santral foveal kalınlıktaki değişim, pigment epitel dekolmanının yüksekliğindeki azalma, aylık ortalama enjeksiyon sayısı gibi klinik parametrelerle ilişkisiz olduğu gösterildi. Yalnızca VEGF rs 699947 polimorfizmi için AC genotipindeki bireylerde homozigot normal (AA) bireylere göre lezyon boyutunun daha belirgin küçüldüğü saptanmış ancak bu sonucun tesadüfi olduğu ve klinik bir anlamı olmadığı düşünülmüştür.

Sistemik inflamasyon için belirleyici bir sitokin olan IL-6 kompleman faktör H genotipleri ile kıyaslandığında ise homozigot normal alel taşıyan hastalarda (TT) plazma IL-6 düzeyleri heterozigot olan ve homozigot polimorfizm taşıyan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (p: 0,013). Bu bulgu hasta olan bireylerde TT genotipinin sık rastlanması ile de örtüşmektedir. Yani YBMD hastalarında serum IL-6 seviyesi daha yüksek bulunmakta ve bu düzey hastalık için riskli olan genotip TT ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. Bu tam anlamıyla bir genotip- fenotip ilişkisi olarak kabul edilebilir.

IL-6 lokal ve sistemik inflamatuvar cevabı belirlemede önemli rol oynayan bir sitokindir. İmmün sistem hücreleri, vasküler endotelial hücreler, adipositler, iskelet kası gibi hücrelerce üretilen IL-6 hem anti inflamatuvar hem proinflamatuvar özelliklere sahiptir (247). Akut inflamasyon sıkı bir şekilde düzenlenir ve iyileşme sürecine katkıda bulunur. Genç bireylerde sitokin düzeyleri genellikle düşük seviyededir ve fizyolojik strese cevap olarak yükselir (248).

Sağlıklı insanlarda da saptanabilen IL-6 nanomolar konsantrasyonlarda olmasına rağmen pikomolar konsantrasyonlarda saptanabilir. Bunun sebebi IL-6'nın etrafını saran şaperon proteinlerin ölçümü zorlaştırmasıdır (249) IL-6 serum seviyesinin yüksek olması her zaman inflamatuvar bir olaya işaret etmese de sağlıklı bireylerde genellikle 20 pg/ml'yi geçmez (250). IL-6 multipl miyelom, RA, Castleman's hastalığı, AIDS, Mezangial proliferatif glomerülonefrit, psöriazis, Kaposi sarkomu ve osteoporozis gibi pekçok hastalığın patogenezinde yer almaktadır. (251) Literatürde özellikle son birkaç yıldır. IL-6'nın yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkisine de değinilmektedir. Bunlardan biri Jonas ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmada Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 18 hastanın 20 katarakt hastası ile aköz hümörleri karşılaştırıldığında YBMD hastalarında epitelyal büyüme faktörü, IL-12-p40, IL-6, IL-8, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM -1), matris metalloproteinaz 9 (MM9), plazminojen aktivatör 1 (PAI-1) monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, IL-6 ve MCP-1'in RPE dekolmanı yüksekliği ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (252). Literatürde YBMD hastalarında IL-6'nın vitreus, aköz hümör gibi lokal seviyelerinin yanı sıra serum seviyelerini de irdeleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2005'te CRP ve IL-6 düzeylerinin sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu ancak bu iki karıştırıcı etken değerlendirme dışı bırakıldığında dahi CRP ve IL-6 düzeylerinin yüksekliğinin YBMD progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre CRP'nin serum seviyesinin 10

mg/ l'yi IL-6'nın ise 6 pg/ml'yi geçmesi YBMD progresyonu için risk teşkil etmektedir (21).

Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda serum IL-6 düzeyi 18,07 pg/ml; hasta grubunda ise 22,08 pg/ml olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,594). Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise tedaviye yanıt veren grupta (A grubu) IL-6 ortalamasının 27,3 pg/ml olduğu, yanıtız grupta (B grubu) ise bu oranın 9,8 pg/ml olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0,001). Bu farklılık IL-6'nın ciltteki yara iyileşmesine benzer şekilde yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da anjiogenezis, fibroplazi, matriks depolanması vb.aktif evrelerden ziyade skarlaşma ve reepitelizasyon gibi yara iyileşmesinin son evrelerinde etkin olmasından kaynaklanmış olabilir (253). Bu teoriye göre IL-6 YBMD 'da koroid neovasküler membranın aktivasyonundan ziyade skarlaşması ve inaktivasyonunda etkin gibi gözükmektedir. Bu durum iyi cevap grubunda neden daha yüksek düzeylerde görüldüğünü açıklamaktadır.

Literatürde YBMD hastalarında serum IL-6 seviyesini irdelemiş birkaç çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Wang ve arkadaşları tarafından 2008'de 278 YBMD hastasında LOC387715 polimorfizmi ile beraber serum CRP, IL-6, çözünebilir interselüler adezyon molekülü-1 (s ICAM -1), fibrinojen, homosistein, plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI1), von Willebrand faktör, beyaz küre sayısı seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 557 kontrol hasta grubu ile yaş ve sigara kullanımı açısından benzer dağılıma sahipti. Çalışmanın sonucunda tek başlarına olmasa da inflamatuvar

markerlardan IL-6, CRP, s ICAM-1, PAI-1 LOC387715 için riskli T aleli ile beraber ileri evre YBMD için riskli bulunmuştur (254). Literatürdeki diğer bir çalışmada 45-84 yaş arası çeşitli evrelerde 5887 YBMD hastası kompleman faktör H Y402H polimorfizmi, serum CRP, IL-6, PAI-1, von Willebrand faktör, çözünebilir E-selektin düzeyleri açısından karşılaştırılmış: CRP ve IL-6 düzeylerinin coğrafik atrofi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (167).

6. SONUÇ

Sonuç olarak kompleman faktör H Y402H polimorfizmi dünya üzerinde çoğu populasyonda gösterildiği gibi YBMD gelişiminde etkilidir. Ancak Türk populasyonunda Avrupa'nın aksine varyant alel hastalık için risk olmaktan ziyade koruyucu gibi görünmektedir. Homozigot normal bireylerde inflamasyon belirteci olan serum IL-6 seviyesinin daha yüksek olması inflamasyonun hastalık gelişimi ile ilişkili olabileceğini, kompleman faktör H Y402H polimorfizminin ise bir şekilde inflamatuvar yolu baskıladığı sonucunu doğurmaktadır. Çalışmamızda VEGF rs2146323 ve VEGF rs 699947 gibi VEGF tek nükleotid polimorfizmlerinin ise YBMD gelişimi ile ilişkilerinin olmadığı izlenmiştir.

VEGF ve KFH tek nükleotid polimorfizmlerinin YBMD'da intravitreal anti VEGF tedaviye cevabı nasıl etkilediği araştırıldığında ise gerek fonksiyonel gerek anatomik cevap açısından genotip –fenotip ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan diğer önemli bir sonuç da intravitreal anti VEGF tedaviye iyi cevap veren grupta serum IL-6 düzeylerinin daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Bu durum IL-6'nın reepitelizasyon ve skarlaşmayı tetiklemesi ile açıklanmış ve IL-6'nın tedaviye cevapla olan ilişkisini ortaya koyan ilk çalışma olma özelliğini kazandırmıştır.

Ayrıca bu çalışma Türk populasyonunda VEGF rs2146323 ve rs699947 tek nükleotid polimorfizmlerinin YBMD ile ilişkisini ve KFH de dahil olmak üzere bu polimorfizmlerin intravitreal anti VEGF tedaviye cevap ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olması açısından da önemlidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Edwards MG, Bressler NM, Raja SC. Age-Related Macular Degeneration. In: Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ, et al, eds. Ophthalmology, 1st ed. London, UK: Mosby International; 1999:8-28. 1--8-28. 9
- 2- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988; 32 (6): 375–413
- 3- Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age related macular degeneration. A case control study in the age related eye disease study: age related eye disease study report number 3. Ophthalmology 2000, 107; 2224-32
- 4- Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2009;28 (1):1-18.
- 5- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2008 Nov 22;372 (9652):1835-45.
- 6- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005; 308: 385–389.
- 7- Edwards AO, Ritter III R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age related macular degeneration. Science 2005; 308 (5720): 421–424.

- 8- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308 (5720):419–421.
- 9- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (20): 7227–7232.
- 10- Cordoba R, Esparza-Gordillo J, Jorge E, Trascasa M, Sanchez-Coral P, The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations, *Mol Immunol* 2004; 41 (4): 355-367
- 11- Souied EH, Levziel N, Richard F, Dragon-Durey M-A, Coscas G, Soubrane G et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis* 2005; 11: 1135–1140.
- 12- Lau LI, Chen SJ, Cheng CY, Yen MY, Lee FL, Lin MW et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (8): 3242–3246.
- 13- Postel EA, Agarwal A, Caldwell J, Gallins P, Toth C, Schmidt S et al. Complement factor H increases risk for atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113 (9): 1504–1507

- 14- Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69 with progression of age-related macular degeneration. JAMA 2007; 297 (16): 1793–1800
- 15- Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Marz W, Mossböck G et al. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114 (4): 738–742.
- 16- Goverdhan SV, Hannan S, Newsom RB, Luff AJ, Griffiths H, Lotery AJ. An analysis of the CFH Y402H genotype in AMD patients and controls from the UK, and response to PDT treatment. Eye (Lond). 2008 Jun;22 (6):849-54
- 17- Brantley Jr MA, Edelstein SL, King JM, Apte RS, Kymes SM, Shiels A. Clinical phenotypes associated with the complement factor H Y402H variant in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007; 144 (3): 404–408.
- 18- Brantley Jr MA, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. Ophthalmology 2007; 114: 2168–2173.
- 19- Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM, Plotzke MR, Apte RS, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes

- with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy, *Eye (Lond)*. 2009 Mar; 23 (3):626-31.
- 20- Smailhodzic D, Muether P, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2 and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age related macular degeneration, *Ophthalmology* 2012; 119 (11):2304- 2311
 - 21- Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N, Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers, *Arch Ophthalmol*. 2005 Jun;123 (6):774-82
 - 22- Immonen I, Seitsonen S, Tommila P, Kangas-Kontio T, Kakko S, Savolainen ER, et al. Vascular endothelial growth factor gene variation and the response to photodynamic therapy in age-related macular degeneration, *Ophthalmology* 2010;117 (1):103–108
 - 23- Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the human eye*. Philadelphia: WB Saunders; 1971: 491-8.
 - 24- Burris C, Klug K, Ngo IT, Sterling P, Schein S. How Muller glial cells in macaque fovea coat and isolate the synaptic terminals of cone photoreceptors. *J Comp Neurol* 2002; 453 (1): 100–111
 - 25- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies, *Survey of Ophthalmology* 2003; 48 (3): 257–293.

- 26- De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (4): 1474– 1485
- 27- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82 (11): 844–851
- 28- Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010; 128 (6) 750– 758.
- 29- Leibowitz HM. Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. 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, 1973-75. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610
- 30- 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 Jan; 104 (1): 7-21.
- 31- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. *Ophthalmology*.Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. 1995 Oct;102 (10):1450-60.
- 32- Van Newkirk MB, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P,Taylor HR, McCarty CA. The prevalance of age related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000; 107 (8): 1593-1600

- 33- Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA et al. Five year incidence of age related maculopathy: the visual impairment Project. *Ophthalmology* 2004; 111 (6): 1176-1186
- 34- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (4): 564–572
- 35- Clemons TE., Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL.3rd.;Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112 (4), 533–539.
- 36- Friedman DS, Katz J, Bressler NM., Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106 (6), 1049–1055.
- 37- Muñoz B, Klein R, Rodriguez J, Snyder R, West SK. Prevalence of age-related macular degeneration in a population based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2005; 123 (11), 1575–1580
- 38- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102 (2): 205-10.

- 39- Bressler S. B, Muñoz B, Solomon SD, West SK, Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. The salisbury eye evaluation (SEE) project. Arch Ophthalmol 2008; 126 (2): 241–245.
- 40- Kayatz P, Thumann G., Luther T. T., Jordan J. F., Bartz-Schmidt K. U., Esser P. J. et al. Oxidation causes melanin fluorescence. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42 (1): 241–246.
- 41- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies oculaires liees a l'age. Arch Ophthalmol 1998; 116 (8): 1031–1035.
- 42- Berendschot TT, Willemse-Assink JJ., Bastiaanse M, de Jong PT, van Norren D Macular pigment and melanin in age-related maculopathy in a general population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43 (6): 1928–1932.
- 43- Klein ML., Schultz DW, Edwards A., Matise TC., Rust K, Berselli CB et al. Age-related macular degeneration: clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. Arch. Ophthalmol 1998; 116 (8): 1082–1088.
- 44- Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alphanetocopherol levels. Am J Epidemiol 1988; 127 (2): 283–296.
- 45- Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2001; 20 (2): 227-253.

- 46- Darzins P, Mitchell P, Heller RF. Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study. *Ophthalmology* 1997; 104 (5): 770–776.
- 47- Hyman L, Scachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (3), 351–358.
- 48- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (4): 404-409.
- 49- Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. *Nutr Rev* 2005; 63 (1): 9– 15.
- 50- Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the beaver dam and blue mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003; 110 (10), 1960– 1967.
- 51- Akbatur HH, Sengün A. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu. *Proplast*, Ankara. 1998;1-40.
- 52- Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC, Mulder PG, Pameyer JH, de Jong PT. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78 (6): 441-5.

- 53- Bressler SB, Ferris FL, Milton RC, Gensler G, Harrington M, Kim J et al and AREDS Research Group. The Effect of Cataract Surgery on the Development of Advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: 2175
- 54- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118 (2), 213–227.
- 55- Heiba IM, Elston RC, Klein BE, Klein R. Sibbling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994; 11 (1), 51–67.
- 56- Hammond CJ, Webster AR., Snieder H., Bird AC., Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: A twin study. *Ophthalmology* 2002; 109 (4): 730–736.
- 57- Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA et al. Age-related maculopathy: a genome-wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26 and 17q25 regions. *Am J Ophthalmol*. 2004;75 (2): 174-189
- 58- Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 (6): 757–766.
- 59- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (7): 932–937.

- 60- Seddon JM, Chen CA, The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2004 Fall;44 (4):17-39.
- 61- Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, Dotan G, Benjamini Y, Gavendo S. Association of neovascular age related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004;137 (1):84-89.
- 62- Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110 (12):1701-1708.
- 63- Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, 30: 1691–1699.
- 64- Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25 (2), 195–200.
- 65- Wilcox DK, Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988; 29 (8): 1205–1212.
- 66- Suter M, Reme C, Grimm C, Wenzel A, Jäätela M, Esser P. Age-related macular degeneration. The lipofuscin component n-retinyl-n-retinyliden ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275 (50): 39625–39630.

- 67- Grindle CFJ, Marshall J. Ageing changes in Bruch's membrane and their functional implications. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98 (1): 172–175.
- 68- Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J. Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC. Correlation between lipids extracted from Bruch' membrane and age. *Ophthalmol* 1993; 100 (1): 47-51.
- 69- Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, Marshall J. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease. *Exp Eye Res.* 1996;62 (5):565-572
- 70- Olver J, Pauleikhoff D, Bird A. Morphometric analysis of age changes in the choriocapillaris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 47
- 71- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH, de Jong PTVM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35: 2857-2864
- 72- Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99 (23):14682-14687
- 73- Zarbin M, Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration, *Arch Ophthalmol* 2004,122 (4): 598-614
- 74- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2: 552– 577.

- 75- Sunness JS, Gonzalez- Baron J, Bressler NM, Hawkins B, Applegate CA:
The development of choroidal neovascularization in eyes with the
geographic atrophy form of age- related macular degeneration.
Ophthalmology 1999;106 (5): 910– 919.
- 76- Okubo A, Rosa RH, Fan JT, et al. RPE residual body content,
autofluorescence and aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37 (3): 1759.
- 77- Von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in
age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38 (2):
478-486.
- 78- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF.
Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes
accumulation of ascites fluid. Science 1983;219:983 – 985.
- 79- Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K et al.
Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived
growth factor gene family. Biochem Biophys Res Commun 1989;165
(3):1198 - 1206.
- 80- Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in
angiogenesis. Acta Haematol 2001;106 (4):148 –56
- 81- Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their
development: therapeutic implications in ocular diseases. Am J Ophthalmol
2006;142 (4):660–8.

- 82- Veritti D, Sarao V, Lanzetta P, Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2012;227 (suppl 1):11–20
- 83- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9 (4): 777 - 794.
- 84- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev* 2004;25 (4):581 – 611
- 85- Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res* 2006; 83 (5):1005 - 1016.
- 86- Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19 (3): 335 – 344
- 87- Tong JP, Yao YF: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clin Biochem* 2006;39 (3): 267 – 276.
- 88- Ozaki H, Yu AY, Della N, Luna JD, Yamada H, Hackett SF et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40 (1):182 – 189
- 89- Arjima O, Nikinmaa M. Oxygen- dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006;83 (3):473 – 483.

- 90- Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner chorio capillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155 (2):421- 428.
- 91- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000;156 (5): 1733 - 1739.
- 92- Oosthuyse B, Moons L, S torkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K et al. Dilatation of the hypoxia- response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28 (2):131- 138.
- 93- Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312 (5): 527 - 537.
- 94- Lu M, Adamis AP. Molecular biology of choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19 (3): 323 - 334.
- 95- Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81 (2):154 – 162.

- 96- Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37 (9):1929 – 1934.
- 97- Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of 82 patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996; 80 (4): 363-366.
- 98- Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998;140 (4):947 – 959.
- 99- Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112 (3): 402 – 406.
- 100- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35 (6): 2857 – 2864.
- 101- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Lanchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (3):257–93.

- 102- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991; 98 (7): 1128-1134.
- 103- Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. Nov 2005;123 (11):1484-98.
- 104- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. Mar-Apr 1995;39 (5):367-74.
- 105- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS et al. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123 (11): 1570–1574.
- 106- Karaçorlu M, Karaçorlu S. Koroid neovaskularizasyonu ve fotodinamik tedavi.1. baskı, İstanbul: Yelken basım, 2006; 1-13.
- 107- Klein R, Klein BEK, Linton KL. Prevalence of age related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99 (6): 993-943.
- 108- Bressler SB, Maguire NG, Bressler NM, Fine SL. The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of

the retinal pigment epithelium to prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990; 108 (10): 1442-1447.

- 109- Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. J Fr Ophtalmol 1990;13 (10): 511-530.
- 110- Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. Ophthalmology 2010;117 (2): 303-312.
- 111- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol 2007;91 (3):354-359.
- 112- Sarks J, Arnold J, Ho IV, Sarks S, Killingsworth M. Evolution of reticular pseudodrusen. Br J Ophthalmol 2011;95 (7): 979-985.
- 113- Arnold JJ, Quaranta M. Soubrane G, Sarks SH, Coscas G. Indocyanine green angiography of drusen. Am J Ophthalmol 1997; 124 (3):344-356.
- 114- Sunness JS, Applegate CA., Haselwood D, Rubin GS. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. Ophthalmology. 1996; 103 (9): 1458-1466.
- 115- Sarks SH. Ageing and degeneration in macular region: a clinicopathological study. Br J Ophthalmol 1976; 60 (5):324-41.

- 116- Green WR, McDonnell PH, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92 (5): 615–627
- 117- Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27 (3):364–371.
- 118- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S. FAM Study Group. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143 (3): 463–472.
- 119- Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BE. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146 (5):692–699.
- 120- Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, Applegate CA, Tian Y, Perry D et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology* 2007;114 (2):271–277.
- 121- Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106 (9):1768–1779.
- 122- Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Albini TA. Current Clinical Trials in Dry AMD and the Definition of Appropriate Clinical Outcome Measures Seminars in *Ophthalmology* 2011; 26 (3): 167–180.

- 123- Puliafito CA, Rogers AH, Martidis A, et al. AMD and subfoveal choroidal neovascularization. In: Ocular Photodynamic Therapy. Thorofare, New Jersey: Slack Incorporated; 2002: 2-11.
- 124- Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2008; 27 (4): 372– 390.
- 125- Müftüoğlu G. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “ Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan 2008: 47–54.
- 126- Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. AAO Learning Management System San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2006
- 127- 7. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Sixth Edition, China: Elsevier Limited, 2007 Chapter 14: 629-644.
- 128- Pesce A, Santiago F, Gree WR. Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Ligget PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia, PA: Lippicott Williams & Wilkins, 2006: 40–43.
- 129- Smith RT, Nagasaki T, Sparrow JR, Barbazetto I, Klaver CC, Chan JK. A method of drusen measurement based on the geometry of fundus reflectance. Biomed Eng Online 2003; 2: 10.

- 130- Kirkpatrick JN, Spencer T, Manivannan A, Sharp PF, Forrester JV. Quantitative image analysis of macular drusen from fundus photographs and scanning laser ophthalmoscope images. *Eye* 1995; 9 (1):48–55.
- 131- American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern® guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008: 3-37.
- 132- Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration.. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (4): 489-99.
- 133- Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in Age-related Macular Degeneration with verteporfin.: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol*. 1999;117 (10):1329-45.
- 134- Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38 (8): 1133-1140.
- 135- Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early

treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25 (7):815–827.

- 136- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351 (7):2805-16
- 137- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113 (9): 1508-21.
- 138- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26 (4):383-390.
- 139- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113 (3):363-372.
- 140- Manzano RPA, Peyman GA, Khan P, Kivılcım M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006; 26 (3):257-261.

- 141- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The international bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90 (11):1344-1349.
- 142- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (14):1419–31.
- 143- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (14): 1432–44.
- 144- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S et al. Randomized double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145 (2):239–248.
- 145- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143 (4):566–583.
- 146- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age related degeneration; year 1 results of the FOCUS study. *Am J Ophthalmol* 2006;124 (11): 1332-42.

- 147- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J of Med* 2011; 364 (20): 1897–1908.
- 148- Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina*. 2001;21 (4):293-303.
- 149- Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG, Macular Translocation with and without counterrotation of the globe in patients with age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237 (4):313-25.
- 150- Van Meurs JC, Van Den Biesen PR, Autologous Retinal Pigment Epithelium and Choroid Translocation in Patients With Exudative Age-related Macular Degeneration: Short-term Follow-up, *Am J Ophthalmol* 2003;136 (3):688–695.
- 151- Penfold P, Killingsworth M, Sarks S. An ultrastructural study of the role of leucocytes and fibroblasts in the breakdown of Bruch's membrane. *Aust J Ophthalmol*. 1984;12 (1):23-31.
- 152- Penfold PL, Provis JM, Billson FA. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225 (1):70-76.
- 153- Hageman GS, Luthert PJ, Chong VNH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immunemediated processes at the RPE–Bruch's membrane interface in

aging and age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20 (6): 705-732.

- 154- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2001;73 (6):887-896.
- 155- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134 (3):411-431
- 156- Johnson L, Ozaki S, Staples M, Erickson P, Anderson D. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res.* 2000;70 (4): 441-449.
- 157- Mullins R, Anderson D, Russell S, Hageman G. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J.* 2000;14 (7):835-846.
- 158- Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, Inomata H, Ryan SJ. Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol.* 1986;101 (3):342-353.
- 159- Penfold PL, Liew SC, Madigan MC, Provis JM. Modulation of major histocompatibility complex class II expression in retinas with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38 (10):2125-2133.

- 160- Penfold P, Killingsworth M, Sarks S. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1985;223 (2):69-76.
- 161- Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Capone A. Giant-cell reaction in surgically excised subretinal neovascular membrane. *Arch Ophthalmol.* 1993;111 (6):734-735.
- 162- Killingsworth M, Sarks J, Sarks S. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye.* 1990;4 (4):613-621.
- 163- Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40 (9):1891-1898.
- 164- Heriot WJ, Henkind P, Belhorn RW, Burns MS. Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane: a prior break is not essential. *Ophthalmology.* 1984;91 (12):1603-1608.
- 165- Fulop T Jr, Jacob MP, Varga Z, Foris G, Leovey A, Robert L. Effect of elastin peptides on human monocytes: Ca²⁺ mobilization, stimulation of respiratory burst and enzyme secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;141 (1):92-98.
- 166- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291 (6):704–710.

- 167- Klein R, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Cotch MF, Liu K et al. Inflammation, complement factor H, and age-related macular degeneration: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2008;115 (10):1742–1749.
- 168- Snow K, Seddon JM. Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6 (2):125–143.
- 169- Klein R, Klein BE, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL et al. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003;110 (1):25–33.
- 170- Wu KH, Tan AG, Rochtchina E, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P et al. Circulating inflammatory markers and hemostatic factors in age-related maculopathy: a population-based case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48 (5):1983–1988
- 171- Guerne D, Tso M, Edward D, Ripps H. Antiretinal antibodies in serum of patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1991;98 (5):602-607.
- 172- Wang J, Ohno- Matsui K, Yoshida T, Shimada N, Ichinose S, Sato T et al: Amyloid- beta up- regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: another mechanism of complement activation in age- related macular degeneration. *J Cell Physiol* 2009;220 (1):119– 128.

- 173- Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 (18):11830-11835.
- 174- Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1985;103 (5):708-711.
- 175- Penfold PL, Wen L, Madigan MC, Gillies MC, King NJC, Provis JM. Triamcinolone acetonide modulates the permeability and intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol*. 2000;121 (3):458-465.
- 176- Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD et al: Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103 (7): 2328– 2333.
- 177- Harman D, Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *J Gerontol* 1956;11 (3): 298–300.
- 178- Wei YH, Lu CY, Lee HC, Pang CY, Ma YS. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad of Sci* 1998;854: 155–170.

- 179- Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R et al., Oxygen activates the rho/rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation* 2007; 115 (13): 1777–1788.
- 180- Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, Sheridan C, Semeraro F, Nadai KD et al. Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications. *Mediators Inflamm* 2010; 2010, Article ID 546826, 14 pages
- 181- Chen M, Forrester JV, Xu H. Dysregulation in retinal para-inflammation and age-related retinal degeneration in CCL2 or CCR2 deficient mice. *PLoS ONE* 2011; 6 (8): 22818.
- 182- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR et al., The pivotal role of the complement system in aging and age related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29 (2): 95–112.
- 183- Francis PJ, Klein ML. Update on the role of genetics in the onset of age-related macular degeneration. *Journal of Clinical Ophthalmology* 2011; 5: 1127–1133.

- 184- Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM, The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (4): 316 -63.
- 185- Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ et al, Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38 (9): 1055-9.
- 186- Rodriguez de Cordoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol. Immunol* 2004; 41 (4): 355–367.
- 187- Esparza-Gordillo J, Soria JM, Buil A, Almasy L, Blangero J, Fontcuberta J et al. Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics* 2004; 56 (2): 77-82.
- 188- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C et al: Complement factor H polymorphism in agerelated macular degeneration. *Science* 2005;308 (5720): 385– 389.
- 189- Lau LI, Chen SJ, Cheng CY, Yen MY, Lee FL, Lin MW et al. Association of the Y402H Polymorphism in Complement Factor H gene and Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Chinese Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47 (8):3242-3246.

- 190- Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M et al. No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet* 2006;120 (1): 139-143.
- 191- Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38 (10):1173-1177.
- 192- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K. et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38 (4), 458–462.
- 193- Sivasprasad S, Adewoyin T, Bailey TA, Dandekar SS, Jenkins S, Webster AR et al. Estimation of systemic complement C3 activity in age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125 (4): 515-519.
- 194- Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H et al. Complement C3 variant and the risk of age related macular degeneration, *N Eng J Med* 2007; 357 (6): 553-561.
- 195- Thakkeinstian A, McKay GJ, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, Silvestri G, Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular degeneration: A Huge Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2011; 173 (12): 1365–1379.

- 196- Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Paul TO, Morse L, Ngo- Chang J et al. A full genome scan for age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (9), 1329–1349
- 197- Schaumberg, DA, Chasman D, Morrison MA, Adams SM, Guo Q, Hunter DJ, et al. Prospective study of common variants in the retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha gene and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol* 2010; 128 (11): 1462–1471.
- 198- Edwards DR, Gallins P, Polk M, Ayala-Haedo J, Schwartz SG, Kovach JL et al. Inverse association of female hormone replacement therapy with age-related macular degeneration and interactions with ARMS2 polymorphisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (4), 1873–1879.
- 199- De Wan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration, *Science* 2006; 314 (5801);989-992.
- 200- Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1 strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2007, 104 (41):16227-16232.
- 201- Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, Gloeckner CJ, Kremmer E, Alge-Priglinger CS et al. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (1), 79–88.

- 202- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T. et al. Hypothetical *LOC387715* is a secondmajor susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005;14 (21): 3227–3236.
- 203- Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of *LOC387715* and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006; 78 (5): 852–864.
- 204- Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28 (1):1-18.
- 205- Tang N P, Zhou B, Wang B, Yu RB. *HTRA1* promoter polymorphism and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (10): 740-745.
- 206- Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Wolf G, Wascher TC et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 2003; 106 (4),468–471.
- 207- Summers AM, Coupes BM, Brennan MF, Ralph SA, Short CD, Brenchley PEC. VEGF-460 genotype plays an important role in progression to chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20 (11), 2427–2432.
- 208- Seo JS, Lee SS, Kim SI, Ryu WH, Sa KH, Kim SU. et al. Influence of VEGF gene polymorphisms on the severity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005; 44 (10), 1299–1302.

- 209- Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Boneschi FM, Fenoglio C, Galbiati S et al. Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. *Ann. Neurol* 2005; 57 (3), 373–380.
- 210- Lin CC, Wu HC, Tsai FJ, Chen HY, Chen WC. Vascular endothelial growth factor gene 2460 C/T polymorphism is a biomarker for prostate cancer. *Urology* 2003, 62 (2), 374–377.
- 211- Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss *Fertil Steril*. 2005;83 (4):959-63
- 212- Ku KT, Wan L, Peng HC, Tsai MH, Tsai CH, Tsai J. Vascular endothelial growth factor gene-460 C/T polymorphism is a biomarker for oral cancer. *Oral Oncol* 2005; 41 (5): 497–502.
- 213- Lu H, Shu XO, Cui Y, Kataoka N, Wen W, Cai Q et al. Association of genetic polymorphisms in the VEGF gene with breast cancer survival. *Cancer Res* 2005; 65 (12),5015–5019.
- 214- Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brechley P. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (3), 861–864.
- 215- Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81 (2): 154–162.

- 216- Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (19): 2955–2961.
- 217- Fang AM, Lee AY, Kulkarni M, Osborn MP, Brantley Jr MA. Polymorphisms in the VEGFA and VEGFR-2 genes and neovascular age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2009; 15, 2710–2719.
- 218- Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, Dimitrov PN, Tikellis G, McCarty CA, et al. Apolipoprotein (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mutat* 2006;27 (4), 337–342.
- 219- Schmidt S, Haines JL, Postel EA, Agarwal A, Kwan SY, Gilbert JR, et al. Joint effects of smoking history and APOE genotypes in age-related macular degeneration. *Mol. Vis* 2005;11, 941–949.
- 220- Kaur I, Hussain A, Hussain N, Das T, Pathangay A, Mathai A et al. Analysis of CFH, TLR4, and APOE polymorphism in India suggests the Tyr402His variant of CFH to be a global marker for agerelated macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47 (9):3729–3735.
- 221- Yu J, Wiita P, Kawaguchi R, Honda J, Jorgensen A, Zhang K et al.. Biochemical analysis of a common human polymorphism associated with age-related macular degeneration. *Biochemistry* 2007;46 (28):8451-61.
- 222- Hakobyan S, Harris CL, van den Berg CW, Fernandez-Alonso MC, de Jorge EG, de Cordoba SR et al. Complement Factor H Binds to Denatured Rather

than to Native Pentameric C-reactive Protein, *Biol Chem* 2008; 283 (45): 30451–30460.

223- Chen LJ, Liu DT, Tam PO, Chan WM, Liu K, Chong KK et al. Association of complement factor polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2006; 12: 1536-42.

224- Okamoto H, Umeda S, Obazawa M, Minami M, Noda T, Mizota A et al. Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2006; 12: 156-8.

225- Soysal Y, Inan UU , Kusbeci T, Imirzalioglu N. Age-Related Macular Degeneration and Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S Polymorphisms in a Turkish population, *DNA Cell Biol* 2012, 31 (3): 323-330.

226- Yucel D, Yilmaz M, Durukan AH, Ozgul RK. Association of CFH Y402H Polymorphism with Both Forms of Advanced Age-Related Macular Degeneration in Turkish patients. *Ophthalmic Genet* 2012; 33 (3): 144–149.

227- Sofat R, Casas JP, Webster AR, Bird AC, Mann SS, Yates JR et al, Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. *Int J Epidemiol* 2012 Feb; 41 (1): 250-62.

228- Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, Petursson H, Yang Z, Zhao Y et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD.. *PLoS Med*. 2006; 3 (1): 5.

- 229- Xu Y, Guan N, Xu J, Yang X, Ma K, Zhou H et al..Association of CFH, LOC387715, and HTRA1 polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a northern Chinese population. *Mol Vis.* 2008;14: 1373-81.
- 230- Mori M, Yamada R, Kobayashi K, Kawaida R, Yamamoto K. Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs. *J Hum Genet.* 2005;50 (5):264–6.
- 231- Lux A, Llacer H, Heussen FM, Jousen AM.Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmology* 2007;91 (10): 1318-1322.
- 232- Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B. Characteristics of Patients Losing Vision after 2 Years of Monthly Dosing in the Phase III Ranibizumab Clinical Trials *Ophthalmology* 2011; 118 (3): 523-530.
- 233- Feng X, Xiao J, Longville B, Tan AX, Wu XN, Cooper MN et al. Complement factor H Y402H and C-reactive protein polymorphism and photodynamic therapy response in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116 (10): 1908–1912.
- 234- Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA Jr. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2009; 93 (5): 610–613.

- 235- Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, Schindler C, Kurz-Levin M, Michels S et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (7): 4694–4702.
- 236- Nischler C, Oberkofler H, Ortner C, Paikl D, Riha W, Lang N et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011; 898 (4): 344–349.
- 237- Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Kabasawa S, Takita H et al. Complement factor H and high-temperature requirement A-1 genotypes and treatment response of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118 (1):93–100.
- 238- McKibbin M, Ali M, Bansal S, Baxter PD, West K, Williams G et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96 (2): 208–212.
- 239- Orlin A, Hadley D, Chang W, Ho AC, Brown G, Kaiser RS et al. Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32 (1): 4–9.
- 240- Introini U, Torres Gimeno A, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular

degeneration: treatment and RPE tear incidence Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250 (9):1283–1292.

- 241- Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration, Ophthalmology 2013;120 (1):122-9.
- 242- Awata T, Neda T, Iizuka H, Kurihara S, Ohkubo T, Takata N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27 (9): 2184 –90.
- 243- Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Martinelli Boneschi F, Fenoglio C, Galbiati S et al. Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. Ann Neurol 2005;57 (3):373– 80.
- 244- Boekhoorn SS, Isaacs A, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT et al. Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Risk of Agerelated Macular Degeneration The Rotterdam Study, Ophthalmology 2008;115 (11):1899–1903.
- 245- Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG et al. Pharmacogenetics for Genes Associated with Age-related Macular Degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). Ophthalmology 2013 Jan 18. pii: S0161-6420 (12)01154-2 [Epub ahead of print]

- 246- Boltz A, Rieß M, Jonas JB, Tao Y, Rensch F, Weger M et al. Role of vascular endothelial growth factor polymorphisms in the treatment success in patients with wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 Aug;119 (8):1615-20.
- 247- DeRijk R, Michelson D, Karp B, Petrides J, Galliven E, Deuster P. et al..Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (7):2182-91.
- 248- Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005;105 (6):2294-9.
- 249- May LT, Ndubuisi MI, Patel K, García D. Interleukin-6 chaperones in blood. *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 21;762:120-8.
- 250- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*. 2011;26 (2):73-87.
- 251- Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci* 1997;6 (5):929-55.

- 252- Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90 (5): 381-8.
- 253- Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242 (1):91-101.
- 254- Wang JJ, Ross RJ, Tuo J, Burlutsky G, Tan AG, Chan CC et al. The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 2008; 115 (4): 693-9.

8. ÖZET

Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte ileri yaş hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. Bu grup hastalıklardan biri olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstünde en önemli körlük nedenidir.

YBMD, makulada fotoreseptör, retina pigment epiteli, Bruch membran ve muhtemelen koryokapillarisin kronik ve ilerleyici dejeneratif bir hastalığıdır. Geç başlangıçlı kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde çok sayıda genetik ve çevresel faktör rol oynar.

Son zamanlarda 1 q 32 kromozomu üzerinde bulunan Kompleman H geninde tespit edilen bir tek nukleotid polimorfizminin (SNP, rs1061170) kodlamada varyasyona sebep olduğu (Y402H) ve bu varyasyonun yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir.

Türk populasyonundan ise YBMD ve genetik varyasyonları araştıran son derecede kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da KFH ve VEGF gen polimorfizmlerinin YBMD ile ilişkisi ve intravitreal tedaviye cevap üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmış, bu amaçla 109 YBMD hastası ve 70 sağlıklı birey kontrol grubu olarak ele alınmıştır. Hasta grubundaki 109 hasta da aylık peşpeşe 3 doz yapılan intravitreal anti VEGF enjeksiyonu sonrası klinik aktivite skorundaki değişime göre ‘iyi cevap’ ve ‘cevapsız’ olarak iki gruba ayrılmıştır.

Yapılan genetik analizlerde VEGF rs 2146323 ve rs699947 tek nükleotid polimorfizmlerinin kontrol grubunda ve hasta grubunda benzer dağıldığı dolayısıyla YBMD gelişimi ile ilişkisiz olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. KFH

Y402H polimorfizmi için ise hasta grupta homozigot normal olan bireyler TT genotipinde 42 hasta iken (%38,5) kontrol grubunda yalnızca 11 birey (%15,7) olarak karşımıza çıkmıştır. Yine varyant olan C alel sıklığı kontrol grubunda %45, hasta grubunda se %31,7 oranında saptanmıştır (p: 0,011). Bu durum da Y402H polimorfizminin YBMD için riskten çok koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Genotip fenotip ilişkisini değerlendirmek amacı ile bakılan plazma IL-6 seviyeleri kontrol ve hasta gruplarında birbirlerine benzer oranda saptanırken (kontrol: 18,07 pg/ml, hasta: 22,08pg/ml, p: 0,594) asıl fark tedaviye cevap veren ve tedaviye cevapsız gruplar arasında karşımıza çıkmıştır. Tedaviye cevap grubunda bu değer 27,3 pg/ml olup belirgin daha yüksektir. (cevapsız grup: 9,8 pg/ml; p<0,001) Yine hasta grubunda KFH Y402H için homozigot normal genotipte olan bireylerde de IL-6 seviyesi heterozigot ve homozigot varyantlara oranla belirgin yüksek bulunmuştur (p: 0,013).

KFH ve VEGF rs2146323 ve rs699947 tek nükleotid polimorfizimleri hasta grubunda intravitreal anti VEGF tedaviye cevapta görme keskinliğinde artış, OKT ‘de santral foveal kalınlıktaki değişimler, PED yüksekliğinde azalma, lezyon boyutunda küçülme, enjeksiyon sayısı, takip süresigibi bir takım klinik parametreler açısından değerlendirildiğinde yalnızca lezyon boyutunda küçülme ile rs699947 AC genotipi olan bireylerde homozigot normal (AA) bireylere göre lezyon boyutunun daha belirgin küçüldüğü saptanmış ancak bu bilginin klinik önemi olmadığı düşünülmüştür. Diğer parametreler açısından ise genotipler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız Türk populasyonunda VEGF rs2146323 ve rs699947 tek nükleotid polimorfizmlerinin YBMD ile ilişkisini ve KFH de dahil olmak üzere bu polimorfizmlerin intravitreal anti VEGF tedaviye cevap ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir. Türk populasyonunda genetik varyantların YBMD ile ilişkisini değerlendirmek için artan sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, kompleman faktör H, VEGF geni, tek nükleotid polimorfizm, IL-6, anti VEGF

9. SUMMARY

The prevalence of advanced age diseases has been increased by increasing mean survival age in human populations. Age related Macula Degeneration (AMD) which is advanced age disease is the most important blindness cause in people aged over 50 in developed countries.

AMD is a disease characterized by chronic and progressive degeneration of photoreceptors, the underlying retinal pigment epithelium (RPE), Bruch's membrane and, possibly, the choriocapillaris in the macula. The pathogenesis of disease involves a number of environmental and genetic factors.

Recently it has been established that single nucleotide polymorphism rs1061170 on chromosome 1q 32 leads variation in coding and this variation is strongly associated with age related macular degeneration.

There are limited studies investigating the association between genetic variations and age related macular degeneration in Turkish population. The aim of this study is to evaluate genetic polymorphisms in complement factor H and VEGF genes and their relationship with intravitreal anti VEGF treatment responses. For this purpose 109 patients and 70 healthy controls were included. 109 patients were separated into two groups as 'responders' and 'nonresponders' based on the change at clinical activity score after three dosages of intravitreal anti VEGF per month.

Genetic analysis revealed that VEGF rs 2146323 and VEGF rs699947 single nucleotide polymorphisms were similarly distributed between control and

patient groups so these polymorphisms were determined to be unrelated with age related macular degeneration.

When we reviewed both patient and control groups for complement factor H Y402H polymorphism, in patient group there were 42 patients (%38,5) and in control group only 11 healthy controls (%15,7) had homozygous wild genotype TT. Additionally variant C allele frequency was %45 in controls and %31,7 in patient group ($p:0,011$). These results make us consider that Y402H polymorphism might be protective for age related macular degeneration rather than a risk factor.

Median plasma levels of interleukin-6 which was analysed to evaluate genotype-phenotype relation were detected to be similar between patient and control groups; (control: 18,07 pg/ml, patients: 22,08 pg/ml, $p: 0,594$) but different between responders and non-responders. The median plasma level was 27,3 pg/ml in responders and significantly higher than nonresponders (nonresponders: 9,8 pg/ml; $p<0,001$). Additionally the patients with homozygous wild genotype were detected to have higher plasma levels of interleukin 6 than heterozygotes and homozygous variants ($p: 0,013$).

When we examined complement factor H and VEGF rs 2146323, rs699947 single nucleotide polymorphisms in patient group together with clinical parameters like gain in best corrected visual acuity, changes in central foveal thickness on optic coherence tomography, decrease in pigment epithelium detachment height, regression in lesion dimensions, number of injections and follow up time; we have only found a relationship that we have given no clinical

emphasis between rs 699947 AC genotype and regression in lesion dimensions and that AC genotype tended to have more regression in lesion area than homozygote normals (AA). There was no difference between other genotypes and all other clinical parameters.

This study is the first study in Turkish population that searches the association between VEGF rs 2146323, rs699947 single nucleotide polymorphisms and age related macular degeneration and also the association between VEGF, complement factor H polymorphisms and response to the intravitreal anti VEGF treatment. We consider that further studies are necessary to investigate the association between genetic variants and age related macular degeneration.

KEYWORDS: Age related macular degeneration, complement factor H, VEGF gene, single nucleotide polymorphism, interleukin-6, anti VEGF

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : Burçin Kepez Yıldız

Doğum Yeri : İstanbul

Doğum Tarihi : 09.06.1983

Uyruğu : TC

Medeni Hali : Evli

Adres : Mutlukent mahallesi Melis sitesi A2blok daire: 24 Ümitköy/
ANKARA

Telefon : 05324600650

e-posta : burcinkepez@hotmail.com

Öğrenim Durumu

İlkokul : Gülsüm Sami Kefeli İlkokulu SAMSUN

Ortaöğretim-Lise : Milli Piyango Anadolu Lisesi ANKARA

Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İhtisas Eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlik

- 1- IFMSA Standing Committee on Professional Exchange, Albacete University Faculty of Medicine, Albacete, Spain, Obstetrics and Gynecology Department (01.07.2005-31.07.2005)
- 2- TOD 43. Ulusal Kongresi 11 Kasım-15 Kasım 2009, Antalya
- 3- TOD 44.Ulusal Kongresi 29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya
- 4- TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 5- TOD 46.Ulusal Kongresi 17-21 Ekim 2012, Antalya
- 6- TOD 29. Ulusal Oftalmoloji Kursu 10-12 Nisan 2009,Ankara
- 7- TOD 30. Ulusal Oftalmoloji Kursu 2-4 Nisan 2010, Ankara
- 8- TOD 31. Ulusal Oftalmoloji Kursu 1-3 Nisan 2011, Ankara
- 9- TOD 32.Ulusal Oftalmoloji Kursu 6-8 Nisan 2012, Ankara

- 10- The 3rd World Congress on Controversies in Ophthalmology, march 22-25,2012, İstanbul, TURKEY
- 11- TOD 3. Esat Işık Uygulamalı Optik, Refraksiyon ve Az Görme Rehabilitasyonu Kursu, 29-30 eylül 2012, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İZMİR
- 12- 12. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 10-20 aralık 2012, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
- 13- 10. Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, 21-23 MAYIS 2010
- 14- 11. Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,27-29 Mayıs 2011
- 15- 12. Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, 25-27 Mayıs 2012
- 16- Asistanlar Klübü, Klinik Araştırma Tasarlama, Temel İstatistik Kursu ve OCT okuma, 23-24 Şubat 2013, ANKARA

Sözlü-Yazılı Bildiriler

- 1- Burçin Kepez, Onur Konuk, Mehmet Ünal, Konjenital Matur Orbita Teratomu,: Olgü Sunumu, Poster Bildirisi,TOD 43. Ulusal Kongresi 11 Kasım-15 Kasım 2009, Antalya
- 2- Burçin Kepez, Mehmet Cüneyt Özmen, Onur Konuk, Mehmet Ünal, Kronik Nazal Akıntının nadir bir sebebi: Nazolakrimal Kanal Dilatasyonu, Poster Bildirisi,TOD 43. Ulusal Kongresi 11 Kasım-15 Kasım 2009, Antalya
- 3- Burçin Kepez Yıldız, Zeynep Aktaş, Mehmet Cüneyt Özmen, Berati Hasanreisöglü, Psödoeksfoliasyon Sendromlu ve Sağlıklı Gözlerde Retinal Arter Ven Çaplarının Karşılaştırılması ve Retina Sinir Lifi Tabakası ile Korelasyonu, Sözel Bildiri, TOD 44.Ulusal Kongresi 29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya
- 4- Nilay Öztürk Yüksel, Burçin Yıldız, Erdem Yüksel, Ahmet Hondur, Kamil Bilgihan, Miyopi Tedavisinde EPI-LASİK ve LASEK Uzun Dönem

Sonuçlarının Karşılaştırılması, Sözel Bildiri, TOD 44.Ulusal Kongresi 29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya

- 4- TOD Ankara Şubesi ‘Olgularla Şaşılık’ Konulu Bilimsel Gece Toplantısı, Burçin Kepez Yıldız, Doç.Dr. Onur Konuk, Prof.Dr. Mehmet Ünal ‘Duane Tip 1 Sendromunda Distiroid Kompresif Optik Nöropati ve Restriktif Şaşılık: Tedavi Basamakları ve Sonuçlar’, Sözlü Bildiri, 20 Ocak 2011, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 5- Ahmet Murat Hondur, Deniz Kumova, Burçin Kepez Yıldız, ‘Bir Yaş Öncesi Pediatrik Kataraktlarda Limbal Yaklaşımla Lensektomi Sonuçlarımız’, Sözlü Bildiri, TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 6- Burçin Kepez Yıldız, Onur Konuk, Mehmet Ünal, ‘Aktif Tiroid Oftalmopati Tedavisinde İntravenöz Metilprednizolon Tedavi Protokol Sonuçlarının Karşılaştırılması’, Sözlü Bildiri, TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 7- Ahmet M.Hondur, Burçin Kepez Yıldız, Deniz Kumova, Kamil Bilgihan, ‘Pediatrik Katarakt Olgularında Katlanabilir Üç Parça Hidrofobik İntraoküler Lens İmplantasyonu Sonuçlarımız’, Poster Bildiri, TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 8- Burçin Kepez Yıldız, Zeynep Aktaş, Şengül Özdek, Gökhan Gürel, Berati Hasanreisoglu, ‘Farklı Endikasyonlarla Tampon Madde Olarak Verilen Silikonun Alınmadan Önce ve Sonra Göz İçi Basınç Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi’, Poster Bildiri, TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 9- Burçin Kepez Yıldız, Nuriye Gökçen Deniz, Şengül Özdek, ‘Tek Doz İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrası VFQ-25 ve GAZİ VFQ-10 Anket Sonuçları’, Poster Bildiri, TOD 46.Ulusal Kongresi 17-21 Ekim 2012, Antalya
- 10- Burçin Kepez Yıldız, Şengül Özdek, Umut Demirci, Kübra Serbest, Meltem Baykara, Süleyman Büyükberber, Uğur Coşkun, Mustafa Benekli, ‘Sistemik Bevacizumab (Altuzan) Tedavisinin Sağlıklı Gözler Üzerine

Fonksiyonel ve Morfolojik Etkileri', Sözlü Bildiri, TOD 46.Ulusal Kongresi
17-21 Ekim 2012, Antalya

- 11- B.K.Yildiz, Z.Aktas, M.Cuneyt Ozmen, M.Hasanreisoglu, B.Hasanreisoglu, 'Assessment of Retinal Artery- Vein Diameters in Patients with Pseudoexfoliation syndrome and Their Correlation With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Parameters', Poster Presentation, The 3rd World Congress on Controversies in Ophthalmology, march 22-25,2012, İstanbul, TURKEY

Yayınlar

- 1- Alper Kepez, Gülnur Tekgöl Uzuner, Hatice Onur, Alper Yurdasiper, Burçin Kepez Yıldız, Koroner anjiyografi sırasında gelişen izole unilateral internükleer Oftalmopleji, Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2010 16:2; 51-53
- 2- Burçin Kepez Yıldız, Metin Ünlü, Zeynep Aktaş, Deneysel Glokom Modelleri, Glokom Katarakt 2012,cilt 7, sayı 4, 201-8
- 3- Kepez Yıldız B, Hasanreisoglu M, Aktas Z, Aksu G, Kocak BC, Akata F. Fungal keratitis secondary to Scedosporium apiospermum infection and successful treatment with surgical and medical intervention. Int Ophthalmol. 2013 Apr 24. [Epub ahead of print]