T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSINDA KARDİYOVASKÜLER VE ENFLAMATUAR FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erol DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Nihal DEMİRCAN

Adana-2009

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSINDA KARDİYOVASKÜLER VE ENFLAMATUAR FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erol DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Nihal DEMİRCAN

Adana-2009

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşime, başta tez danışmanım Prof. Dr. A. Nihal Demircan olmak üzere asistanlık eğitimimde emeği geçen kıymetli hocalarıma, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Merkez Laboratuarı'nda görev yapmakta olan Uzm. Dr. Salih Çetiner'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Murat Çaylı'ya, Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Uzm. Dr. Yaşar Sertdemir'e, birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personellere teşekürlerimi sunarım.

Dr. Erol Dülger
Adana, 2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
KISALTMA LİSTESİ v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER. vii
ABSTRACT – KEYWORDS viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. Epidemiyoloji 2
2.1.1. YBMD prevelansı 2
2.1.2. YBMD insidansı 2
2.1.3. Risk faktörleri 3
2.1.3.1. Toplumsal faktörler 4
2.1.3.2. Göze ait risk faktörleri 5
2.1.3.3. Yaşam tarzı ve alışkanlıklar 6
2.1.3.4. Kardiyovasküler faktörler 9
2.1.3.5. Hormonal ve reprodüktif faktörler 12
2.1.3.6. Enflamatuar faktörler 12
2.1.3.7. Genetik faktörler 14
2.2. Histopatoloji 16
2.2.1. Neovaskülarizasyonun olmadığı değişiklikler 16
2.2.2. Neovasküler değişiklikler 16
2.3. YBMD'de sınıflama 17
2.3.1. Kuru veya eksudatif olmayan tip 17
2.3.2. Yaş veya eksudatif tip YBMD 18
2.4. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri 20
2.4.1. Fundus floresein anjiyografi 20
2.4.2. İndosiyanin yeşili anjiyografi 20
2.4.3. Optik koherens tomografi 21
2.5. Tedavi 22
2.5.1. Gözlem 22
2.5.2. Medikal tedavi 22
2.5.3. Lazer fotokoagülasyon 23
2.5.4. Fotodinamik tedavi 24
2.5.5. Antianjiyojenik ve intravitreal enjeksyon tedavisi 25
2.5.6. Cerrahi tedavi 26
3. GEREÇ ve YÖNTEM 27
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 40
KAYNAKLAR 41
ÖZGEÇMİŞ 49

TABLO LİSTESİ

Tablo no.	Sayfa no.
Tablo 1. Geniş populasyonlu çalışmalarda YBMD'nin risk faktörleri ile ilişkisi	15
Tablo 2. AREDS verilerine göre ileri YBMD gelişme riski	19
Tablo 3. Olguların demografik özellikleri	30
Tablo 4. YBMD ve kontrol grubuna ait serum kardiyovasküler risk faktörleri ve değerleri (mg/dl)	32
Tablo 5. YBMD ve kontrol grubuna ait serum enflamatuar faktörleri ve değerleri (pg/ml)	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no.	Sayfa no.
Şekil 1 YBMD ile kontrol grubuna ait VKİ	31
Şekil 2. YBMD ile kontrol grubunda IL-6 değerleri	33
Şekil 3. YBMD ile kontrol grubunda TNF-alfa değerleri	34

KISALTMA LİSTESİ

ANCHOR	: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
Apo B	: Apolipoprotein B
AREDS	: Age-Related Eye Disease Study
BDES	: Beaver Dam Eye Study
BMES	: Blue Mountain Eye Study
BMI	: Body mass index
CRP	: C-reaktif protein
CVHS	: Cardiovascular Health Study
DHA	: Docosahexaenoic asit
DM	: Diabetes Mellitus
EDCCS	: Eye Disease Case Control Study
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPA	: Eicosapentaenoic Asit
FDA	: Food and Drug Administration
FES	: Framingham Eye Study
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
FDT	: Fotodinamik tedavi
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IL	: İnterlökin
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
KFH	: Kompleman faktör “H”
KNV	: Koroid neovaskülarizasyon
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LALES	: Los Angeles Latino Eye Study
Lip (a)	: Lipoprotein (a)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Maks.	: Maksimum
MARINA	: Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD
MESA	: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
Min.	: Minimum
MCS	: Macular Photocoagulation Coagulation Study
NHANES	: National Health and Nutrition Examination
OKT	: Optik koherens tomografi
Ort.	: Ortalama
PAİ	: Plasminojen aktivasyonu inhibitörü
PED	: Pigmrent epitel dekolmanı

RES	: Rotterdam Eye Study
RPE	: Retinal pigment epiteli
SS	: Standart sapma
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
VIP	: Verteporfin in Photodynamic Therapy
VISION	: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TAP	: The Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
YMBD	: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı

ÖZET

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Kardiyovasküler ve Enflamatuar Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında (YBMD) rol oynayan kardiyovasküler ve enflamatuar risk faktörlerin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde Nisan 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında oftalmolojik muayene ve fundus floresein anjiyografi (FFA) ile kuru tip YBMD tanısı konulan randomize seçilmiş 39 hasta ile 37 kontrol grubu olmak üzere 55 yaş üstü 76 olgu çalışmaya alındı. Her iki gruba ait sigara, vücut kitle indeksi (VKİ), serum fibrinojen, CRP, IL-6, TNF-alfa, Apo-B, Lip (a), HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid değerleri analiz edildi. Kardiyolojik muayeneleri yapıldı.

Bulgular: Kuru tip YBMD grubunda ortalama VKİ 33,1±5,13 ve kontrol grubunda 29,4±5,63 bulundu. Bu iki grubun VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark gözlendi (p=0,045). Enflamatuar faktörlerden serum TNF-alfa ortalama değerleri kuru tip YBMD grubunda 15,6±52,29 pg/ml ve kontrol grubunda 15,5±41,37 pg/ml idi. Her iki grup TNF-alfa değerleri arasında anlamlı fark görüldü (p=0,035). Serum IL-6 ortalama değerleri kuru tip YBMD 31,9±114,6 pg/ml ve kontrol grubunda 1,2±1,5 pg/ml idi. Her iki grup serum IL-6 değerleri arasında sınırda anlamlı fark görüldü (p=0,080). Serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, CRP, Lip (a), Apo-B değerleri ve sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda TNF-alfa değerlerinin YBMD ile ilişkili olduğu bulundu. IL-6 ile YBMD arasında istatiksel olarak sınırda anlamlı ilişki bulunmuş olup YBMD patogenezinde enflamasyonun rolü olduğu gözlendi. Bunun yanı sıra VKİ artışı ile de YBMD arasında ilişki gözlendi. Ancak fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, CRP, Lip (a), Apo-B ve sigara ile YBMD arasında ilişki saptanamadı.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, kardiyovasküler faktörler, enflamatuar faktörler.

ABSTRACT

Evaluation of Cardiovascular and Inflammatory Factors in Age-Related Macular Degeneration

Purpose: To evaluate cardiovascular and inflammatory factors in Age-Related Macular Degeneration (AMD).

Methods: Seventy-six participants over 55 age were enrolled in this case control study at Cukurova University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Retina Division between April 2007 and September 2008. Participants were composed of randomized 39 AMD group diagnosed as dry AMD by an ophthalmological examination and fundus fluorescein angiography (FFA), and 37 controls. Smoking, body mass index (BMI) and serum fibrinogen CRP, IL-6, TNF-alfa, Apo-B, Lip (a), HDL, LDL, total cholesterol and trigliserid were analyzed prospectively in both groups. Cardiologic examination was performed.

Results: Mean BMI levels for dry AMD and controls were 33,1±5,13 and 29,4±5,63, respectively, and statistical significant difference was oserved (p=0,045). While mean TNF-alfa levels for dry AMD and controls were 15,6±52,29 pg/ml and 15,5±41,37 pg/ml, respectively and statistical significant difference was observed (p=0,035), there was statistical borderline significant difference in terms of mean IL-6 levels which were 31,9±114,6 and 1,2±1,5 pg/ml, (p=0,080), respectively. There were no significiant differences between cases and controls in terms of serum fibrinogen, HDL, LDL, total cholesterol, trigliserid, CRP, Lip (a), Apo-B, smoking and smoking time.

Conclusion: Our results suggest that elevated TNF-alfa levels are associated with AMD and there was borderline significant relation between IL-6 and AMD, and implicate the role of inflammation in the pathogenesis of AMD. Also elevated BMI values are associated with AMD. But there is no association with fibrinogen, HDL, LDL, total cholesterol, trigliserid, CRP, Lip (a), Apo-B and smoking.

Key words: Age-related macular degeneration, cardiovascular factors, inflammatory factors.

1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı (YBMD), makülayı tutan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, prevalansı yaşla artan, henüz etkin tedavisi olmayan, ilerleyici, kalıcı santral görme kaybına neden olan hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Kısıtlı tedavi seçenekleri, hastalıktan korunmanın önemini arttırmış ve ciddi halk sağlığı sorunu yapmıştır.[1]

Son yıllarda özellikle sigara, beslenme faktörleri, obezite, yüksek lipid seviyesi gibi YBMD'nin kontrol edilebilen risk faktörleri hakkında çalışmalar ve bilgiler artmaktadır. YBMD ile ilgili bu risk faktörlerin çoğu aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) da ilişkilidir.

Bu çalışmada YBMD gelişmesinde rol oynayan kardiyovasküler ve enflamatuar risk faktörlerinden sigara, vücut kitle indeksi (VKİ), serum fibrinojen, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserid, lipoprotein a [Lip (a)], apolipoprotein B (Apo B), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

YBMD, koroid, retina ve retinal pigment epitelindeki (RPE) değişiklikler ile görme kaybına neden olur. Hastalık druzen, RPE değişikliği, jeografik atrofi, RPE dekolmanı, subretinal veya koroidal neovaskülarizasyon, diskiform skar şeklinde görülebilir.[1]

2.1. Epidemiyoloji:

2.1.1.YBMD prevalansı

YBMD gelişmiş ülkelerde santral görme kaybının en önemli nedenlerindendir. Prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, bu hastalık, tüm dünyada katarakt (% 47,9) ve glokomdan (% 12,3) sonra % 8,7 ile 3. sırada yer alan geri dönüşümsüz görme kaybı sebebidir.[1,2] A.B.D.'de 40 yaş üstünde prevalansı 1,75 milyon iken 2020 yılına kadar 2,95 milyona ulaşması beklenmektedir.[3] YBMD'li hastaların % 80'ini kuru tip, kalan % 20'sini neovasküler tip oluşturmakadır. Neovasküler tipin % 90'ında ciddi görme kaybı mevcuttur.[4–6] "Beaver Dam Eye Study" (BDES), beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş populasyonlu çalışma gruplarından biridir. Bu çalışmada 43–54 yaş arasında erken YBMD prevalansının % 8,4, 75 yaş üstü bireylerde % 29,7; ileri YBMD 43–54 yaşlarda % 0,1, 75 yaş üstü kadınlarda % 7,8, erkeklerde % 5,6 olduğu görülmüştür.[7] Aynı gruplarda YBMD progresyonu incelenmiş ve 10 yıl içinde 43–54 yaş arası bireylerde progresyon % 0,2, 75 yaş ve üstü bireylerde % 46,2 bulunmuştur.[8] Latin veya latin kökenli bireylerden oluşan "Los Angeles Latino Eye Study" (LALES) çalışma grubunda ileri YBMD 40-49 yaş arası bireylerde görülmemiştir. Oysa 80 yaş ve üstü bireylerde ileri YBMD prevalansı % 8,5'e kadar çıkmıştır.[9]

Friedman ve ark., yaptıkları çalışmada yaşları 50-59 arasındaki beyaz ırkın % 0,3'ünde YBMD'nin herhangi bir tipine rastlanmıştır. Bunların % 0,23'ünde neovasküler tip, % 0,15'inde jeografik atrofi görülmüştür. Aynı çalışmada 80 yaş ve üstü beyaz ırkın % 16'ında YBMD'nin herhangi bir tipi görülürken bunların % 11'inde neovasküler tip, % 9'unda jeografik atrofiye rastlanmıştır.[3]

2.1.2 YBMD insidansı

"Framingham Eye Study" (FES) çalışma populasyonunda YBMD'nin 5 yıllık insidansı 65 yaş için % 2,5, 70 yaş için % 6,7, 75 yaş için % 10,8 olarak bildirilmiştir. BDES, 5 yıllık erken YBMD insidansının 43–54 yaşlarda % 3,9'dan 75 yaşlarda % 22,8'e çıktığını bildirmiştir. Yetmiş beş yaş üstü bireylerde ileri YBMD 5 yıllık insidansı % 5,4 bulunmuştur. BDES'in 75 yaş üstü 15 yıllık insidansı ise erken YBMD'de % 24, geç YBMD'de % 8 dir.[10] Klein ve ark., YBMD'nin doğal seyrinde çok sayıda sert druzenin erken YBMD'ye kadar progresyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Druzenin yumuşak, geniş oluşu ve pigment anomalileri YBMD insidans oranlarını arttırmaktadır. Anormal pigmente lezyonlar, jeografik atrofi veya eksudatif YBMD riskini anlamlı olarak arttırır.[11] BDES grubunda her iki gözünde YBMD olan bireylerin daha kötü olan gözlerinde 15 yıllık insidans oranları eksudatif YBMD için % 2, jeografik atrofi için % 1,3 bulunmuştur. Danimarkalılar'da yapılan çalışmada 60- 80 yaşlarda 14 yıllık erken ve geç YBMD insidans oranları sırasıyla % 38 ve % 17'dir. BDES grubunda daha genç kişilerde eksudatif YBMD insidansı, jeografik YBMD'ye göre daha fazla iken 85 yaş üstü bireylerde jeografik atrofi insidansı eksudatif YBMD'nin 4 katıdır. Bir veya iki küçük sert druzen, olguların % 94'ünde bulunur ve 15 yıllık takipte genellikle geç YBMD'ye sebep olmadığından, risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir. Ancak geniş alanda küçük sert druzenlerin olduğu gözlerde 15 yıllık yumuşak druzen inisdansı % 16,3, pigment değişikliği insidansı % 10,6, geç YBMD insidansı % 1,5'tir.[11] "Waterman" çalışma grubunda da beş veya daha fazla küçük druzeni olanların beş yıllık takibinde geniş druzen insidansı, beşten daha az druzeni olanlara göre 11 kat daha fazladır.[12]

Yumuşak druzen ve pigment değişiklikleri, regresyona uğrayabilir veya tamamen kaybolabilirler. BDES'te, 15 yıllık takipte, yumuşak druzenlerin % 18'inde,[11] "Waterman"in 5 yıllık,[12] "Melton Mowbray"in 7 yıllık takiplerinde yumuşak druzenlerde sırasıyla % 34 ve % 20'inde gerileme görülmüştür.[13]

2.1.3.Risk faktörleri

YBMD, multifaktöryel bir hastalık olup YBMD'yi etkileyen veya etkilebileceği düşünülen risk faktörleri 7 başlık altında gruplanabilir.

1. Toplumsal faktörler,
2. Göze ait faktörler,

3. Yaşam tarzı ve alışkanlıklar,
4. Kardiyovasküler faktörler,
5. Hormonal ve reprodüktif faktörler,
6. Enflamatuar faktörler,
7. Genetik faktörler.

2.1.3.1.Toplumsal faktörler

Yaş: YBMD ve yaşla ilgili epidemiyolojik çalışmalrda YBMD prevalansı, insidansı ve progresyonunun yaşla arttığı görülmüştür. 52–85 yaş grubu bireylerden oluşan FES grubunda YBMD'ye bağlı görme kaybı prevalansı % 10 iken 75–85 yaş arasındaki bireylerde prevalansın % 28'e çıktığı görülmüştür.[14] "Waterman" çalışma grubuna göre prevalans ve insidans 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 kat artış göstermektedir.[1,10,12] BDES grubunda da erken ve ileri YBMD prevalanslarında yaşla artış görülmüştür.[7] Yaşla birlikte druzen, RPE değişiklikleri, jeografik atrofi ve eksudatif değişikliklerin insidansında da artış bildirilmiştir.[11]

Cinsiyet: FES, "Rotterdam Eye Study" (RES) ve "Blue Mountains Eye Study" (BMES) gruplarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmezken "National Health and Nutrition Examination Survey III" (NHANES III), ve BDES gruplarında prevalans ve insidansın erkeklerde düşük olduğu, 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre erken YBMD'nin 2 kat, ileri YBMD'nin 7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.[1,10] Japonya'da yapılan çalışmalarda ise erken ve ileri YBMD prevalans ve insidansının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir.[15,16]

Irk: "Barbados Eye Study", "Baltimore Eye Study" ve "Macular Photocoagulation Coagulation Study" (MCS) gruplarında beyaz ırkta ileri YBMD'nin siyah ırka göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir.[5,17-20] Klein ve ark., "Multi-ethnic Study of Atherosclerosis" (MESA)'da erken YBMD sıklığının beyazlarda % 5,4, Çinlilerde % 4,6, Hispaniklerde % 4,2, siyah ırkta % 2,4 bulmuşlardır.[21] Etnik/ırka bağlı farklılığın nedeni açıklanamamıştır.[22] Neovasküler tip YBMD, beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülmüştür. Ancak Çin kökenli Amerikalılarda neovasküler tip YBMD'nin bütün ırklara nazaran daha fazla olabileceği bildirilmiştir.[5,21,22]

Sosyoekonomik faktörler: "Age-Related Eye Disease Study" (AREDS), "Eye Disease Case Control Study" (EDCCS) ve Pekin çalışmalarında yaş tip YBMD oranının eğitim düzeyi yüksek kişilerde biraz azaldığı bildirilirken[20,23,24] eğitim seviyesi ile

YBMD arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır.[25] Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Eğitim düzeyi yüksek kişilerin yaşam tarzı, kaliteli diyet seçimi, obezite ve bilinçli fiziksel aktivite seçiminin YBMD görülme oranını etkilediği düşünülmektedir.[24]

2.1.3.2. Göze ait risk faktörleri

Refraksiyon kusurları: Hipermetropi ile YBMD arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. BMES grubunda hipermetropi ile erken YBMD arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak hipermetropi ile ileri YBMD arasında ilişki bulunamamıştır.[26] RES ve Pekin gruplarında da hipermetropi ile YBMD insidans ve prevalansının arttığı bildirilmiştir.[24,27]

İris rengi: Oküler melanin miktarının yüksek olması retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebilir. Çünkü melanin, serbest radikalleri tutucu özellik göstererek antianjiojenik etki sağlar. Koyu saç ve iris rengi olanlarda RPE depigmentasyonunun daha az olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iris rengi ile YBMD arasında ilişki görülemeyen çalışmalar da vardır.[1,28,29] BDES'te kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken BMES'te açık göz rengi olanlarda erken ve geç YBMD'de anlamlı artış görülmüştür.[28,30]

Lens opasiteleri, katarakt ve katarakt operasyonu: Bazı çalışmalarda katarakt ile YBMD birlikteliği fazla görülürken BMES, BDES gruplarında özellikle nükleer kataraktı olanlarda YBMD sıklığının azaldığı görülmüştür.[31] YBMD ile katarakt arasındaki pozitif ilişki her iki hastalığın da oluşum sebeplerinin benzerliğinden olabilir. Bunun yanında kataraktın ultraviyole ışınlarını süzerek koruyucu etkisi de vardır. Katarakt cerrahisi sonrası bu etkinin ortadan kalkması ve cerrahiye bağlı enflamatuar değişikliklerin YBMD ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Katarakt cerrahisinin YBMD riskini arttırdığı, katarakt cerrahisi öyküsüsünün yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır.[10] NHANES'te afakinin YBMD'yi iki kat arttırdığı, başka bir çalışmada her iki gözde erken YBMD olan bireylerde katarakt cerrahisi geçiren gözde diğer göze göre YBMD progresyonunun daha sık olduğu görülmüştür.[32,33]

BDES ve BMES gruplarında psödofak ve afaklarda erken evre YBMD'nin ileri evreye dönüşme oranının yüksek olduğu vurgulanmış ve afaklarda psödofaklara göre risk daha fazla bulunmuştur. Afaklarda çoğunlukla jeografik atrofi gelişirken,

psödofaklarda neovasküler YBMD geliştiği görülmüştür.[33] Sparrow ve ark., laboratuar ortamında yaptıkları çalışmada ultraviyole filtre eden göz içi lenslerinin, RPE'deki A2E floroforların mavi ışık tarafından uyarılmasını önledikleri ve RPE'de "lipofuscin" birikimini azalttıkları için YBMD'ye karşı koruyucu olduklarını göstermişlerdir. Ancak bu teoriyi destekleyen anlamlı epidemiyolojik çalışmalar yoktur.[34] Başka bir çalışmada da eksudatif YBMD patogenezinde önemli rol oynayan, proanjiyojenik özelliği olan vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF), ultraviyole filtre eden göz içi lensler tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir.[35]

Pterjium: Güneş ışığı hem pterjium hem de YBMD için risk faktörüdür. Pterjium veya pterjium ameliyatı öyküsü olan kişilerde geç YBMD üç kat, erken YBMD ve yumuşak druzen iki kat daha fazla saptanmıştır.[36]

Retina damar yapıları: RES ve BDES çalışma gruplarında retina arteriol ve venül çaplarının erken ve geç YBMD ile ilişkisinin olmadığı bildirilirken[37] BMES'te fokal arteriol daralması ve arter-ven basısı gibi retina vasküler anomalilerinin hipertansiyondan bağımsız olarak YBMD ile ilişkisi tespit edilmiştir.[38] Arter-ven çaprazlaşması, YBMD'ye yol açan patojenik sürecin belirteci olarak değerlendirilmiştir. Fokal arter daralması ve arter-ven basısı genellikle hipertansiyon ve sistemik enflamatuar faktörlerin yüksek olduğu kişilerde görülür.[39,40] Retinadaki bu damar değişiklikleri, enflamasyon ve endotel fonksiyon yetmezliği gibi ciddi vasküler patolojilerin göstergesi de olabilir.[38]

2.1.3.3 Yaşam tarzı ve alışkanlıklar

Sigara: Epidemiyolojik çalışmaların çoğu hem kuru hem de yaş tip YBMD ve sigara arasında kuvvetli pozitif ilişki olduğunu göstermektedir. "Nurses Health Study " (NHS)'de relatif risk oranı hiç sigara içmeyen kadınlara göre, günde 25 veya daha fazla sigara içenlerde 2,4; sigarayı bırakmış olanlarda 2,0 kat daha fazla bulunmuştur. Risk, sigara kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır.[41] Sigara ile YBMD'nin ilişkilendirilemediği hatta ters etkisinin olduğu çalışmalar olsa da sigaranın YBMD gelişiminde bağımsız ve kontrol edilebilir risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES gruplarının kombine analizlerinde görülmüştür.[42] Sigara kullanımı, diğer YBMD risk faktörleri ile birleştiğinde ileri YBMD için yüksek risk oluşturur.[43–46] BMES grubunda sigara içen genetik duyarlı bireylerde (CFH-CC/CT) geç YBMD'yi tetiklediği, hiç sigara içmeyen ve genetik olarak yatkınlığı olmayan kişilere göre riskin 10 kat fazla

olduğu görülmüştür [43,46] Sigara, (HDL) seviyesinde düşüşe, trombosit kümeleşmesine, fibrinojen artışına, içerdiği serbest radikallerle oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna, plazma antioksidan düzeyinin azalmasına sebep olmaktadır.[1] Omega–3 yağ asitleri, sigara ve diğer YBMD risk faktörlerinin sebep olduğu enflamasyonu, oksidasyonu ve dejenerasyonu azaltarak retina hücrelerini korumaktadır. Diyetlerinde balık veya omega–3 yağ asiti bulundurmayan sigara içicilerinde YBMD riski çok yüksektir. [43–46]

Antioksidan, vitamin ve mineraller: Gerekli besinlerin diyetle alınamaması da YBMD'nin risk faktörlerindendir. Besinlerdeki bazı vitamin ve mineraller, retina antioksidan savunma sisteminin parçasıdır. Retinanın oksidatif strese karşı oluşan savunma sistemleri, endojen antioksidan sistemler (glutatiyon, superoksid dismutaz ve katalaz) ve eksojen antioksidanlardır (karotenoitler, bioflavonoidler, selenyum, çinko ve vitamin A,C,E). Eksojen antioksidanlar diyet kaynaklıdır.[1,10,47,48]

Antioksidan vitaminlerin YBMD patogenezindeki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Vitamin C (askorbik asit, Vitamin E (alfa-tokoferol) ve karotenoitler (alfa-karoten, beta-karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin) gibi antioksidanların retinanın yapısında ve retinanın fizyolojisinde yer alması YBMD ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Lutein ve zeaksantin, maküla pigment epiteli yapısında yüksek miktarda bulunur.[1,10] Yaş ilerledikçe kalori ihtiyacı azaldığından diyet alımı da azalır ve serumdaki zeaksantin miktarı azalır. Sigara da çok sayıda serbest radikal içerir ve oksidatif stres yaratır. Sigaranın göreceli vitamin C eksikliği ve diğer antioksidanların fonksiyonlarını bozduğunu gösteren çalışmalar vardır. [47,49,50]

Çinko, selenyum, bakır, magnezyum gibi eser elementler de retinanın antioksidasyon fonksiyonlarında yer alırlar. Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Retinada fotoreseptör hasarı, foto-oksidasyon veya lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallerle oluşabilir. Bunun sonucunda RPE fonksiyon bozukluğu ve makülayı tutan dejenerasyon oluşur. Okside maddelerin sağlıklı dokularda birikmesi hücre ölümüne yol açar. Antioksidanlar, bu zararlı maddelerin oluşumunu engellerler, azaltırlar veya kompanse ederler.[1] YBMD oluşumunu ve gelişiminde besin kaynaklı koruyucu girişimlerin yapıldığı AREDS formülasyonuna (bakır 2 mg, vitamin C 500 mg, vitamin E 400 IU, beta karoten 15 mg) göre antioksidan ve 80 mg çinko kullanımının, YBMD progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir.[10,48]

Diyetlerinde omega–3 uzun zincirli doymamış yağ asitleri ["docosahexaenoic" asit, (DHA) ve "eicosapentaenoic" asit (EPA)] bulunduran bireylerde YBMD ilerlemesi daha azdır. Diyeti lutein/zeaksantinden fakir olan bireylerde, YBMD daha hızlı ilerler. Klinik çalışmalarda retinadaki DHA, lutein, zeaksantin konsantrasyonları diğer dokulardan daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu maddelerin retinadaki konsantrasyonları diyetle alınmasına göre değişiklik göstermektedir. Bu bulgular ışığında halen devam etmekte olan AREDS 2 çalışması yapılmaktadır. Bu çalışmada yüksek doz lutein, zeaksantin, omega–3 uzun zincirli doymamış yağ asitleri takviyesinin yaş tip YBMD oluşumuna etkisi incelenmektedir. Bunun yanında AREDS'in ilk formülünde bulunan beta karotenin sigara kullananlarda veya yakın zamanda sigara kullanıp bırakan kişilerde akciğer kanseri riskini arttırdığı için formülden çıkarılmasının ve çinko miktarının azaltılmasının yaş tip YBMD gelişmesindeki etkileri değerlendirilmektedir.[51]

Pek çok çalışma YBMD'nin oksidatif hasar ve diyet kalitesi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Connel ve ark., kadınların diyetle daha az çinko aldıklarını, Newsome ve ark., retina pigment hücrelerinde yaş ilerledikçe çinko miktarının azaldığını tespit etmişlerdir.[47,52] Çinko miktarındaki azalma metalotionein ve katalaz antioksidan aktivite azalmasına sebep olduğundan diyet kalitesi düşük olan kadınlarda ve yaşlılarda YBMD riskinin arttığı gözlenmiştir.[16,47,52]

Alkol tüketimi: Sosyal içicilerde (10-60 g/gün) YBMD riskinin azaldığı, ağır içicilerde (90 g/gün'den fazla) erken YBMD riskinin % 47-% 67 arttığı bildirilmiştir. Ağır alkol tüketiminin yaş tip YBMD ve jeografik atrofi ile de anlamlı ilişkisi bulunmuştur.[53] Alkolün de retina oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan mekanizmayı bozarak YBMD'ye sebep olduğu düşünülmektedir. Ağır alkol kullanıcılarında hem oksidatif stres artışı hem de beslenme bozukluğu yüzünden serum antioksidan seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir.[54]

Obezite ve fiziksel aktivite: Aktif yaşam tarzı eksudatif YBMD riskini düşürmekteyken erken YBMD ve jeografik atrofi ile ilişkisi bulunamamıştır. Fiziksel aktivite, sistemik enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltarak YBMD patogenezinde rol alır. YBMD'nin yaşla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş YBMD ile ilişkilidir. Fiziksel aktif bireyler, sedanter yaşamı olanlara göre biyolojik olarak daha gençtir.[55] Obezite ve fiziksel aktivite, YBMD insidans ve progresyon riskinde etkili kontrol edilebilir faktörlerdir.[10] EDCCS'de VKİ 25 ve üzeri bireylerde yaş tip YBMD fazla görülürken, fiziksel olarak aktif bireylerde

yaş tip YBMD riski daha az bulunmuştur. BDES'te VKİ ile ileri YBMD arasında ilişki gösterilememiştir. BMES'te normal dağılım (20-25 arası) dışındaki VKİ ile erken YBMD risk artışında anlamlı ilişki görülmüştür. Geç YBMD de risk artışı görülmüş ama istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[56]

Güneş ışığına maruziyet: İyonizan radyasyon, ultraviyole ışınları ve görülebilen ışık, serbest radikal oluşumunu başlatabilirler. Serbest radikaller, fotoreseptör dış segment membranında lipid peroksidasyonuna yol açabilirler. Bu da YBMD ile oksidatif stres arasındaki ilşkiyi desteklemektedir. Güneş ışığı, risk faktörü olarak değerlendirilmekle birlikte YBMD ile anlamlı kesin ilişkisi henüz gösterilememiştir.[57-59]

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.[10] Ancak, statinlerin ve aspirinin YBMD riskinin azalttığını gösteren çalışma yoktur.

2.1.3.4. Kardiyovasküler faktörler

Kardiyovasküler hastalıklar: Kardiyovasküler risk faktörleri, YBMD risk faktörleri ile benzerdir. Histolojik kesitlerde arterlerdeki aterosklerotik depozitler ile YBMD'deki druzenler benzerdir. Her ikisinin de etiyolojisinde lokal enflamatuar cevap olduğu düşünülmektedir.[1,10] YBMD ile KVH öyküsü arasında ilişki gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.[1,5,9,10,56,60,61] NHANES–1 çalışmasında YBMD ile serebrovasküler hastalık arasında pozitif ilişki olduğu gösterilirken diğer vasküler hastalıklarla istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.[56] Bununla birlikte KVH öyküsü ile anlamlı YBMD risk artışının olmadığı çalışmalar da mevcuttur.[10,56,63,64] Los Angeles Latino Eye Study (LALES) çalışma grubunda inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olanlarda YBMD ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada jeografik atrofi riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.[9] AREDS ve NHANES-III'te anjina pektoris öyküsü ile retina pigment değişikliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. BDES'in 10 yıllık takibinde KVH'de YBMD riskinin arttığı gösterilirken, BDES'in 5 yıllık takiplerinde anlamlı ilişki bulunamamıştır.[9,20,40,65,66]

Hemodinamik faktörler koroid dolaşım rezistansını arttırmaktadır. Azalmış koroid perfüzyonu, kuru tip YBMD'ye yol açabilir, artmış koroid basınç, yaş tip YBMD'ye yol açabilir. Bu yüzden YBMD, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemi

tuttuğunda ateroskleroz olarak adlandırılan lipid infiltrasyonu ile kendini gösteren vasküler bozukluk olabilir. Yaşla foveolar koroidal kan akımının da azaldığı gösterilmiştir. Kuru tip YBMD'de kontrol grubuna göre kan akımının azaldığı görülmüştür.[56,67]

Bazı çalışmalar YBMD ile KVH klinik bulguları arasında da ilişki olduğunu göstermektedir. FES çalışmasında sol ventrikül hipertofisi ile YBMD arasında pozitif ilişki gösterilmiştir.[14] Geniş serili çalışmalarda, karotis bifurkasyonundaki plak ile YBMD arasında ilişki gösterilmiştir. Bozulmuş oküler kan akımı ve yüksek koroidal vasküler dolaşımda arterioloskleroza bağlı skleral rijiditenin YBMD'li hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir.[56] Finlandiya çalışması da retinal arterioloskleroz ciddiyeti ile YBMD oluşumu arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmektedir.[68]

Hipertansiyon: Eksudatif tip YBMD'nin "Bruch" membranı ve sklerada lipid birikimi sonucunda meydana gelen artmış koriyokapiller basınç, azalmış koroidal kan akımı ile "Bruch" membranındaki çatlak ve kalsifikasyonların sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.[69] Lipid birikimi, yüksek koroidal arteryel ve hidrostatik venöz basınç sonucunda meydana gelmektedir.[9,56]

Diyastolik hipertansiyon yaş tip YBMD riskini üç kat arttırmaktadır. Diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış eksudatif tip YBMD'de iki kat artışa sebep olmaktadır.[9,69] FES, Hyman ve ark., LALES, AREDS çalışmalarında neovasküler YBMD ile diastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüş, ancak jeografik atrofi ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmamıştır. Sistemik kan basıncının YBMD'deki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte BDES'te sistolik kan basıncının RPE depigmentasyonu ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.[9,56,61] Oysa EDCCS'de YBMD ile kan basıncı arasında ilişki bulunamamıştır.[56]

Lipoproteinler, kolesterol, trigliserid ve diyet yağ alımı: Lipoproteinler, lipid ve protein kısımdan oluşan partiküllerdir. Her lipoproteinin fosfolipid, esterleşmemiş kolesterol ve apolipoproteinden oluşan hidrofilik dış kısmı ile trigliserid ve esterleşmiş kolesterolden oluşan hidrofobik çekirdekten meydana gelir. Trigliserid ve kolesterolün taşınmasında yer alırlar. Başlıca plazma lipoprpteinleri çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), LDL ve HDL'dir. Kolesterol ve LDL'nin koroner arter hastalığı açısından risk oluşturduğu, HDL'nin kolesterolü serumdan uzaklaştırarak koroner arter hastalığı riskini azalttığı bilinmektedir.[56]

Lip (a), serum LDL'nin genetik varyasyonudur. Lip (a) değerleri arttığında damar duvarında kolesterol depolanması ve ateroskleroz hızalnır.

EDCCS'de yüksek ve orta düzeyde kolesterol gruplarında yaş tip YBMD oranının arttığı bildirilirken FES ve BMES'te kolesterol seviyesi ile YBMD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.[14,56,63] BDES'te 75 yaş üstü total kolesterolü düşük, HDL değeri yüksek bireylerde erken YBMD bulunmuştur.[65]

EDCCS'de yüksek serum trigliserid ve diyet yağ (hayvansal yağdan çok bitkisel yağ) alımının yaş tip YBMD riskini artırırdığı, uzun zincirli, doymamış yağlar (omega–3) alımının tersine azalttığı gösterilmiştir.[56] Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek lipid veya ateroskleroz ile ileri YBMD arasında ilişki gösterilememiştir. Beklenenin aksine lipid seviyesi ve YBMD arasında genellikle ters ilişki bildirilmiştir. Yüksek LDL veya düşük HDL değerleri olan bireylerde YBMD prevalans ve insidansı daha düşüktür. Plazmadaki yüksek LDL, RPE hücrelerindeki LDL reseptörlerinde aşağı regülasyona sebep olur. "Bruch" membranı ve druzene kolesterol geçişi azalacağından YBMD riskinin de azaldığı düşünülmektedir.[56] Ancak son zamanlarda yapılan bazı prospektif çalışmalarda HDL değerleri ile ileri YBMD insidansı arasında ters ilişki bildirilmiştir.

Apolipoproteinler: Plazma apolipoproteinleri, lipoproteinlerin yapısında bulunan protein veya polipeptidlerdir. Hem hidrofilik, hem hidrofobik olduklarından lipoproteinin dış kısmında ve çekirdeğinde bulunabilirler. Plazma lipoproteinlerinin yapısını stabilize ederler ve kolesterol depolanmasında ve metabolizmasında görev alırlar. HDL'nin yapısında Apo A-I, LDL'nin yapısında Apo B, Lip (a)'nın yapısında Apo B ve apoprotein (a) bulunur. Apo A-1 ve HDL değerlerinde azalma aterosklerozu hızlandırır. Apo B metabolizmasında bozukluk kolesterol depolanmasında bozukluğa yol açmaktadır. Serumda Apo B miktarındaki artış kolesterol, LDL, Lip (a) yapımını da arttırmaktadır. Nowak ve ark., YBMD'de trigliserid, Apo-B, Lip (a) ve total kolesterol değerlerini yüksek bulmuşlardır.[70]

Diyabet ve hiperglisemi: Diyabet ile YBMD arasında anlamlı ilişki gösteren geniş çaplı çalışma yoktur. Bunun sebebi, YBMD ile ilgili çalışmalarda diyabetik hastaların genellikle çalışma dışı tutulması ve kontrolsüz hiperglisemisi olan bireylerde diyabetik retinopati geliştiğinden YBMD'nin tespit edilememesidir.

Hemostatik faktörler: BMES'te fibrinojen ile geç YBMD arasında ilişki gösterilirken fibrinojenin YBMD sıklığını etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır.[63]

Ayrıca, fibrinolizisin başlıca inhibitörü olan "plasminojen aktivasyonu inhibitörü-1" (PAİ-1)'in YBMD ile pozitif ilişkisinin olduğunu, ateroskleroz ve dislipidemide de bu faktörün yüksek miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir.[71]

2.1.3.5.Hormonal ve reprodüktif faktörler

Postmenopozal östrojen kullanımının yaş tip YBMD, menarş ve menopoz süresinin uzunluğunun da erken YBMD riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Hormon replasman tedavisinin YBMD'deki koruyucu etkisi enflamatuar faktörler üzerinden olabilir.[10,72] Östrojen tedavi süresi ile yaş tip YBMD ve YBMD progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.[5,10,72]

2.1.3.6. Enflamatuar faktörler

Epidemiyoloji ve laboratuar çalışmaları, enflamasyonun druzen ile YBMD patogenezinde rol aldığını göstermektedir.[56,73-75] Doku kesitlerinin histolojik incelemelerinde RPE'ye ait hücre atıkları, RPE bazal lamina ve "Bruch" membranı arasında birikip kronik enflamasyon yoluyla druzen oluşturabildiği görülmüştür. Druzen akut ve kronik enflamatuar cevap oluşturan proteinler, amiloid P ve kompleman proteinleri de içerir. Enflamasyon anjiyogenez ile alakalıdır ve ileri YBMD'de neovaskülarizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir.[10,56]

Kompleman faktör H (KFH): Kompleman sistemi, spesifik olmayan immün sistemin parçasıdır. Klasik ve alternan yolla aktive edilir. Her türlü aktivasyon, kompleman C3 ayrışmasına, bunun sonucunda da C5b-C9'dan oluşan membran atak kompleksinin meydana gelmesine neden olur. Faktör H ve benzeri immünolojik inhibitör proteinler kompleman sisteminin devamlı aktif olmasını engelleyerek kompleman sistemini düzenler. KFH genindeki polimorfizmin erken ve geç YBMD'ye yatkınlık sağlayan faktör olduğu gösterilmiştir.[5,10] Kompleman sistemi diyabetik nefropati, sistemik lupus eritematozis (SLE), hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi faktör H eksikliği ile seyreden konjenital renal hastalıkların çeşitli tiplerinde de aktif hale gelmektedir. Postmortem çalışmalarda membranoproliferatif glomerülonefritlilerin gözlerindeki druzenlerin böbrekteki depozitlerle aynı olduğu gösterilmiştir.[76] Douglas ve ark., diyabetik nefropatinin kompleman sistemini bozarak YBMD ile ilişkisinin olabileceğini bildirmişlerdir.[77]

CRP: Hücre ve doku hasarı sonucu meydana gelen akut ve kronik enflamasyonlarda yer alan CRP, sistemik enflamatuar belirteçtir. Klasik yoldan kompleman aktivasyonunu uyararak vücudun enflamasyona karşı yanıtında rol alır. İskemik kalp hastalıkların patogenezinde de yer alan CRP, aynı zamanda koroner arter hastalığı risk faktörüdür. İleri YBMD de diğer risk faktörlerinden bağımsız şekilde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Klein ve ark., CRP'nin sadece jeografik atrofi ile ilişkili olduğunu, erken YBMD veya neovasküler YBMD prevalansını etkilemediğini göstermişlerdir.[79] BDES, BMES ve "Cardiovascular Health Study" (CVHS)'de CRP ile erken YBMD arasında bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür.[56,80-83]

IL: Mononükleer fagosititk hücrelerden salınan sitokinlerdir. IL-1 ve IL-6, hepatositlerin gen transkripsyonunu üzerinden akut faz proteinlerinin sentezini uyararak enflamasyon oluşumunda ve düzenlenmesinde rol alırlar. IL–6 ve pro-enflamatuar faktörlerin YBMD ilerlemesinde diğer faktörlerden bağımsız şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.[73,74,78] Klein ve ark., IL-6'nın da CRP gibi sadece jeografik atrofi ile ilişkili olduğunu, erken YBMD veya neovasküler YBMD prevalansını etkilemediğini göstermişlerdir.[79] BDES, BMES ve CVHS'de IL-6, IL-2'nin erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.[56,80-83]

TNF-alfa: TNF-alfa da IL gibi mononükleer fagosit hücrelerinden salınan enflamasyon oluşumu ve düzenlenmesinde rol alan sitokindir. Makrofaj kaynaklı anjiyojenik aktivite gösteren başlıca önemli bir sitokindir. RPE, koroid damar hücreleri ve Müller hücrlerinde reseptörleri bulunur. TNF-alfa'nın KNV oluşumunda etkisi olduğunu, TNF-alfa antagonistlerinin KNV gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu etkisini KNV oluşumunda yer alan IL-8 ve VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin sentezini uyararak sağladığı düşünülmektedir.[70] Seddon ve ark., yaptıkları çalışmada tümör nekrozis faktör alfa R2 (TNF-alfa-R2) ile YBMD arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir.[73,74] BDES, BMES, CVHS'de de TNF-alfa'nin erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.[56,80-83]

C. *pneumonia*: Enfeksiyöz ajanların kompleman sistemi aktive etmesiyle YBMD oluşumuna katkıda bulunduğu yönünde hipotezler mevcuttur. C. *pneumonia* antikor titresi ile YBMD arasında ilişki görülmüştür. Ancak başka patojenlerle YBMD arasında tespit edilen ilişki henüz yoktur. C. *pneumonia*, dolaşım sistemine girerek koroide geçer ve TNF-alfa gibi enflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu yüzden

bu patojenin ileri YBMD'de koroid neovaskülarizasyonunda etkisinin olduğu düşünülmektedir. Ancak BDES, BMES ve MESA'da C. *pneumonia* dahil patojene maruziyet öyküsü ile YBMD'nin herhangi bir tipi arasında ilişki tespit edilmemiştir.[5,84,85]

2.1.3.7. Genetik faktörler

YBMD multipl gen ve çevresel faktörler ile ilişkili hastalıktır. Akrabalar üzerinde yapılan epidemiyolojik genetik çalışmalarda YBMD'de familyal agregasyonun olduğu gösterilmiştir. YBMD olan akrabalarda risk 2,4 kat, bu gruptan yaş tip YBMD nin 3,1 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Genetik taramalarda en fazla replikasyon görülen genlerin 1q25 ve 10q26 olduğu saptanmıştır. Ayrıca 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 21 ve X kromozomlarındaki yoğun replikasyon ile de YBMD ilişkilendirilmiştir.[10] Adenozintrifosfat bağlama proteini YBMD ile bağlantılı ilk tespit edilen gendir. Lipid ve kolesterol taşıma proteini olan apolipoprotein E deki alel değişikliklerin KVH ve YBMD ile ilişkisi olduğunu gösterilmiştir. E4 alelinin ve E2 alelinin bazı alt gruplarının koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. "Hemicentin–1" (fibulin gen–6) lokus ve buna yakın lokuslardaki varyasyonların da YBMD ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. İkizlerde yapılan çalışmalarda % 46 ile % 71'inde hastalığın ciddiyeti genetikle açıklanmıştır. KFH'nin beyaz ırkta YBMD ile yüksek ilişkisi gösterilmiştir. YBMD hastalarının yarısından fazlasında KFH geni polimorfizmi görülmüştür. "KFH Y402H CC" ve "KFH Y402H TC" genotipinde "KFH Y402H TT" genotipine göre 2.5 ile 6 kat daha fazla erken YBMD görülmüştür.[10,79] KFH ve LOC387715/HtrA1 genleri YBMD için major risk faktörü olarak bulunmuştur.[5] KFH geni, 1. kromozom üzerinde yer alır; enfeksiyona ve anormal hücrelere karşı immün saldırıyı düzenleyen kompleman sistemini kontrol eder. KFH, klasik immün cevap üzerine inhibitör etkisi vardır. YBMD'nin kompleman sistemiyle diğer genetik bağlantıları kompleman faktör B, kompleman komponent 2 ve kompleman komponent 3'ü içermektedir.[5,10]

Geniş olgulu çalışmalarda YBMD'nın risk faktörleri ile ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Geniş olgulu çalışmalarda YBMD'nin risk faktörleri ile ilişkisi[67]

Çalışma	Sigara	Tansiyon	DM	Alkol	Obezite	VKİ	KVH	UV	Işık	Göz Rengi	Hiperopi	Katarakt Cerrahisi
NHANES I		+ (H)		- Şarap (H)			+ İnme, + (H)				+ (H)	
NHANES III		+ (E)	- (E)	+ Ağır (E)			+ (E)					
Framingham Eye study	O (H)	+ (H)	O (H)				+ (H)				+ (H)	
Chesapeake Bay Waterman	O (İ)							O (İ)	? + (İ)	O		
Copenhagen Heart study	+ (H)	O (H)					O (H)			O		
Beaver Dam Eye study												
Prevalans	O (E), + (İ)	O (E, İ)	O (E), + (İ)	O (E), + Bira (İ)	+ (E), O (İ)	+ (E), O (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E), + (İ)	O (E, İ)	O (E), + (İ)	+ (E), O (İ)
İnsidans	+ (E), O (İ)	O (E), + (İ)	O (E, İ)	O (E), + Ağır (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	? (E), O (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E), + (İ)
Blue Mountains Eye study												
Prevalans	+ (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	+ (E), O (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)			O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)
İnsidans	O (E), + (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	+ Ağır (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)			O (E, İ)	O (x, İ)	O (E), + (İ)
Rotterdam Eye Study												
Prevalans	+ (E, İ)	+ (E), O (İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)			O (E)	O (İ)	O (E, İ)
İnsidans	+ (E, İ)	+ (H)	O (E, İ)	O Ağır (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)	O (E, İ)			+ K (İ)	+ (H)	
Oulu study	O (H)	O (H)	O (H)			+ H (Erkek)			O (H)			O (H)
Colorado San Luis Valley	O (E)	O (E)	O (E)	- Şarap (H)		O (E)	+ (E)					
French Age-related Eye Disease study (POLA)	+ (İ)	O (İ)	O (E, İ)		+ (İ)		O (İ)		O (İ)			
Victoria, Australia (VIP Study)	+ (E, İ)				O (H)						O (E, İ)	

H = yaşa bağlı maküla dejeneresansının herhangi bir tipi; E = erken yaşa bağlı maküla dejeneresansı; İ = ileri yaşa bağlı maküla dejeneresansı; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; UV = ultraviyole; K=kahverengi; DM=Diabetes Mellitus; VKİ= vücut kitle indeksi; KVH= kardiyovasküler hastalık;+ = pozitif ilişki; O = ilişkisiz; - = ters ilişki.

2.2. Histopatoloji

YBMD retinanın dış segmentini, RPE'yi, "Bruch" membranını, koryokapillarisi tutar.

2.2.1. Neovaskülarizasyonun olmadığı değişiklikler:

YBMD'nin erken evreleri, RPE içinde (bazal laminer depozitler) veya RPE ile "Bruch" membranı arasında depozit birikimi (bazal lineer depozitler) ile karakterizedir.[86] Bu depozitlerin birikimi YBMD'nin diğer bulgusu olan yumuşak druzene sebep olur. Klinik olarak pigmente noktacık şeklinde görülür. Histolojik olarak yumuşak druzen, "Bruch" iç yüzeyinin kalınlaşmasına karşılık gelir. Yumuşak druzen klinik olarak sert druzenden büyük, yuvarlak, RPE altında ve sınırları net seçilemeyen bir lezyondur. "Bruch" membranın kalınlaşmış iç yüzeyi ve RPE, kalan "Bruch" membranından ayrılıp lokalize pigment epitel dekolmanı (PED) oluştururlar. Dekolman küçük ise geniş druzen, büyük ise RPE dekolmanı olarak görülür. Bu tip druzenler, RPE'nin seröz dekolmanına yol açabilirler ve KNV'ye geçişe sebep olabilirler.[87] Sert druzen, RPE hücre atıkları ve hiyalin materyalden oluşur. Yumuşak ve bitişik druzenlere göre atrofi meydana gelmesi veya KNV'ye geçiş daha nadirdir. Kalsifiye druzen, keskin sınırlı lezyon olup atrofik RPE ile ilişkilidir. Neovasküler olmayan YBMD bulgusu olarak RPE'deki diğer değişiklikler depigmentasyon, hipertrofi, selüler hiperplazi ve atrofidir. Atrofi, benekli alan oluşturduğunda jeografik olmayan atrofi, düz bir alan oluşturduğunda genellikle koryokapiller atrofi ile birlikte seyreden jeografik atrofi olarak adlandırılır. Bu alanlarda fotoreseptörler zayıf veya yoktur. RPE'nin %90'ında kayıp ve vasküler yapıların yoğunluğunda azalma gösterilmiştir.[88] Bu değişikliklerin azalmış besin ve artmış metabolik atıklara cevap olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Bu neovasküler olmayan değişiklikler, kuru veya eksudatif olmayan YBMD tipinde görülmektedir. İleri evreleri hipopigmentasyon, depigmentasyon veya RPE atrofisi, dış retinada incelme ve fotoreseptör azalması ile karakterizedir.[5,56,86,88]

2.2.2. Neovasküler değişiklikler:

Makülada KNV, ciddi santral görme kaybının en önemli sebebidir. Neovasküler doku ve diskiform skar yaş tip veya eksudatif tip YBMD'ye özgü bulgulardır. KNV'nin büyümesi, etiyolojik faktörlere bağlı olmaksızın tamamen RPE ve makülanın dış

nükleer tabakasında anjiyojenik büyüme faktörlerinin ekspresyonuna bağlıdır.[87] Histopatolojik çalışmalarda, YBMD hastalarındaki koroid iskemiler, KNV'ye yakın yerlerde görülmüştür. Sağlam kalan RPE'den KNV büyümesine sebep olan maddeler salınır.[86] KNV koriyokapillerlerden köken alır ve "Bruch" membranından hücre yıkımıyla sub-RPE ve subretinal boşluğa ilerlerler. Diffüz ve yumuşak druzen varlığı, seröz dekolman varlığı KNV gelişimi ile ilişkilidir. YBMD'nin erken evrelerinde bu vasküler yapılar kapiller halindeyken hastalık ilerledikçe arter ve ven şeklinde farklılaşırlar. Histolojik kesitlerde KNV dokusunda vasküler endotel ve hiperplastik RPE hücreleri, neovaskülarizasyonların etrafında makrofaj hücreleri, düzensiz vasküler yapılar, doku sınırlarında avasküler yerler, bazal laminer ve lineer depozitler görülmüştür.[87,88] KNV'den sıvı veya hemoraji nedeniyle seröz veya RPE dekolmanı meydana gelebilir. KNV ekstrafoveal, jukstafoveal veya subfoveal olabilir. Klasik, okült veya karma tip olarak sınıflandırılır. Okült KNV membranda sub- RPE'de fibrovasküler doku, klasik KNV membranda subretinal fibrovasküler doku, karma tipte ise RPE nin her iki tarafında fibrovasküler doku vardır.[86-88] Neovasküler dokudan kanama diskiform skara yol açar. Bu eksudatif tip YBMD' nin son evresidir.[86]

2.3. YBMD'de sınıflama

YBMD, kuru (eksudatif olmayan) tip ile yaş (eksudatif tip) olarak iki grupta sınıflandırılır.[1,86]

2.3.1. Kuru veya eksudatif olmayan tip

YBMD de ilk tespit edilebilen klinik bulgu druzendir. YBMD'nin kuru tipi sık görülen formudur. Karakteristik özellikleri druzen, retinal pigment epitel değişiklikleri ve atrofidir. Bu tip koroidal neovaskülarizasyona ilerleyebilir.[86]

Druzen

Druzen, RPE ve "Bruch " memebranı arasında biriken yuvarlak şekilli hiyalinize görünümlü PAS (+) boyanabilen ekstraselüler materyal depozitlere denir.[86,87] Sert, yumuşak veya granüler, diffüz veya konflüent olmak üzere 3 alt grubu mevcuttur.[87]

Sert druzen

Sert druzen, 63 mikrondan küçük lezyonlar olup yaş ve YBMD ile ilişkisi yoktur. RPE ile "Bruch" membranı arasında PAS (+) boyanan hiyalin içerikli

materyaldir. YBMD'de görülme sıklığı % 6.2'dir. İleri YBMD oluşturma riski düşüktür.[86,87]

Yumuşak druzen

Yumuşak druzen, sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli, çapları 63 mikrondan büyük depozitlerdir. Foveal alanda yerleşirler ve YBMD'de görülme sıklığı % 28'dir. Yumuşak druzenin oluşması, " Bruch" membranın iç tabakasının kalınlaşmasına ve RPE nin ayrılmasına yol açar. Oluşan hidrofobik boşluk KNV için potansiyel bir yerdir.[86,87]

Konflüent druzen

Konflüent druzen, birden fazla yumuşak druzenin birleşmesiyle oluşur. Yumuşak druzenlerin birleşmesi, kliniğin druzenden seröz dekolmana veya yaş tipe doğru ilerlediğini gösterir.

Küçük (< 63 mikron) veya sert druzen YBMD ilerlemesinde risk oluşturmaz. Orta büyüklükteki (63–124 mikron arası) druzen, YBMD nin ilerlemesi ile ilişkilidir ve görme kaybı potansiyeli vardır. Büyük (≥ 124 mikron) ve yumuşak druzen, YBMD nin ilerlemesinde en yüksek riski oluşturur.[86,87]

Jeografik atrofi

Kuru tip YBMD'nin en ciddi formu ve son evresi jeografik atrofidir.[9] RPE değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve atrofi) ve fotoreseptör atrofisi meydana gelir.[86,87]

2.3.2. Yaş veya eksudatif tip YBMD

Yaş tip YBMD'nin kuru tipten ayırt edilmesi, "Bruch" membran/RPE kompleks bütünlüğünün ayrılması neticesinde meydana gelen PED ile olur. Sub-RPE ve sub-retinal potansiyel boşluklara koriyokapiller damarların ilerlemesiyle PED ve eksudatif tip YBMD meydana gelir. PED'in en sık komplikasyonu koroidal neovasküler membrandır.[86,87]

KNV

Yaş tip YBMD nin en önemli bulgusu KNV'dir. KNV, koroidden yeni damar oluşumudur. Oluşan yeni damarlardan sızan sıvılar, retina tabakalarında ayrılmalara ve rüptürlere, subretinal ve intraretinal kanamalara sebep olmaktadır. Koryokapiller damarlar, "Bruch" membranındaki çatlaklardan geçerek RPE ve "Bruch" membranı

arasındaki boşluğa (sub-RPE KNV, tip 1 büyüme paterni), retina ve RPE arasına (subretinal KNV, tip 2 büyüme paterni) veya her iki boşluğa (kombine büyüme paterni) ilerleyebilirler. Tip 1 KNV nin anjiyografik bulgusu okült, tip2 KNV'nin anjiyografik bulgusu klasik tipe karşılık gelir. Tip 1 KNV, yaş tip YBMD için karakteristiktir.[86]

Diskiform skar

Fibrovasküler diskiform skar, yaş tip YBMD'nin son evresidir. "Bruch" membranı ile fotoreseprörler arasında veya "Bruch" membranın iç tabakası ile geri kalan "Bruch" membranı arasında vaskülarizasyon ve fibrotik dokunun meydana gelmesidir. Skar dokusunun çapı arttıkça fotoreseptör kaybı da artmaktadır.[86]

YBMD'nin ilerleme riski, AREDS çalışması tarafından YBMD hastalığı için yapılmış sınıflamaya göre belirlenebilir.[86] Risk faktörlerinden biri, bir gözde bir veya daha fazla büyük (≥ 125 mikron) yumuşak druzenin varlığı, diğer bir risk faktörü ise bir gözde herhangi bir pigment anomalisinin varlığıdır. Risk faktörleri herbir göz için ayrı ayrı değerlendirildikten sonra birleştirilip her iki göze ait toplam risk faktörü elde edilmektedir. 5 yıllık ileri YBMD gelişme riski (jeografik atrofi veya KNV) Tablo 2'deki gibi değerlendirilmektedir. Tek başına her iki gözde orta büyüklükte (63–124 mikron arası) druzen 1 risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bir gözde ileri YBMD'nin varlığı 2 risk faktörü olarak değerlendirilir.

Tablo 2. AREDS verilerine göre ileri YBMD gelişme riski[86]

Risk faktörü sayısı (her iki göz risk faktörleri toplamı)	5 yılda ileri YBMD gelişme riski
0	%0,5
1	%3
2	%12
3	%25
4	%50

2.4. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri

2.4.1. Fundus floresein anjiyografi (FFA)

FFA, YBMD tanısında altın standarttır.[89] YBMD'nin floresein paterni, hiperfloresan ve hipofloresan lezyonlar şeklinde sınıflandırılabilir.[86] 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.[86,87]

FFA'da hipofloresans, floresans blokajı veya vasküler dolum defektini gösterir. YBMD'de floresans blokajı intraretinal, sub-retinal, sub-pigment epitel hemorajisi veya pigment proliferasyonu nedeniyle oluşabilir. Neovaskülarizasyonun olmadığı ileri YBMD'de hipofloresans, koroidal vasküler atrofi veya fotodinamik tedavi sonrası vasküler oklüzyon nedeniyle oluşabilir.[87] Neovaskülarizasyonun olmadığı kuru tip YBMD'de sert druzen, üzerindeki RPE incelmesi ve depigmentasyon nedeniyle pencere defekti olarak görülürken yumuşak druzen, progresif göllenme şeklinde hiperfloresans görülmektedir. Klasik KNV (FFA'da koroidal dolum fazına denk gelen erken dönemde boyanma ile karakterize) sınırları belirgin lezyondur.[86] Okult KNV, FFA'da geç dönemde boyanma ile karakterize sınırları belirsiz lezyondur. Aynı lezyonda her iki komponent de birlikte bulunabilir.[89]

2.4.2. İndosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA)

İSYA, koroid dolaşımını gösterir. FFA'da sınırları tam belirlenemeyen okült KNV, ve PED'in sınırlarının belirlenmesinde kullanılır. FFA'da izlenen klasik KNV'ler, İSYA'da da benzer hiperfloresans paternine sahiptir, ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir.[86,89,90]

Hemoraji, seröz eksudasyon, pigment epitel atrofisi ve hiperplazisi gibi birçok faktör, FFA'da KNV'ye ait yeni oluşmuş damar yapısını gizleyebilir. Bu tür gizli KNV'ler, İSYA'nın erken fazında anormal damar yapıları olarak görülmektedir.[90]

KNV'ye işaret eden diğer bulgular, "sıcak nokta" ve "plaklar" olarak adlandırılan floresans görüntüleridir. Sıcak noktalar, bir disk alanından küçüktür ve sızdıran aktif prolifere 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.[90]

2.4.3. Optik koherens tomografi (OKT)

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 bir ışığı (820 nm) retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin değerlendirilmesidir. Çalışma prensibi B-Scan ultrasonografiye benzemektedir. OKT'de görüntü elde etmek için ses dalgası yerine ışık kullanılır ve incelenen dokuya temas yoktur.[91] Sinir lifleri tabakası ve dış pleksiform tabaka ile retina pigment epitel-koriokapillaris kompleksi ışığı kuvvetli bir sekilde yansıtarak kırmızı renkte görünür. Fotoreseptör ve nörosensoryel retinanın orta ve düsük yansıtıcılıkta farklı tabakaları yer alır.[92]

Kuru tip YBMD'de yumuşak druzen, RPE-koryokapiller kompleksini temsil eden tabakalarda kırmızı yüksek ve kalınlaşmış reflektivite şeklinde görülür. Jeografik atrofi, RPE-koryokapiller kompleksine ait band ve nörosensoryel retinanın incelmesi seklinde görülür. Üstteki dokuların gölgelenme etkisi azaldığından normalde hiporeflektif olan koroid, derin koroidden gelen yansımaların artması nedeniyle yüksek reflektivite olarak görülür.

Klasik KNV'de RPE-koryokapiller kompleksinde lokalize fuziform kalınlaşma görülür. Fibrovasküler PED'de kırmızı hatta elevasyon ve RPE' nin kalınlaştığı görülür.

Retinada lokalize dekolman, RPE tabakasına denk gelen kırmızı hatta elevasyon olarak görülür. Ancak dekolman sadece nörosensoryel tabakada ise kırmızı hatta elevasyon olmaz.

Retina tabakalarında sıvı birikimleri, koroid neovaskülarizasyonundan sızıntı olduğunun bir göstergesidir ve OKT'de intraretinal veya subretinal olarak görülebilir. İntraretinal sıvı birikimleri kistik veya difüz tipte sıvı artışı seklindedir, özellikle fovea bölgesinde gelisen bu birikime bağlı olarak foveanın normal çukurlugu kaybolur.

Subretinal sıvı birikimleri nörosensoryel retina ile pigment epiteli arasında siyah bir boşluk olarak belirlenir, altındaki dokularda gölgelenmeye neden olmaz. KNV'nin aktif olduğunu gösteren retina altı sıvı birikimleri birçok hastada yalnızca OKT ile tanınabilir.

Diskiform skar, nörosensoryel retinanın atrofisi ve retina altı dokuların fibrozisi olarak KNV'nin son döneminidir. OKT'de RPE-koryokapiller kompleksine ait parlak kırmızı bant genişler, sınırları düzensizleşir, üzerindeki retinada incelme görülür.[91,92]

2.5.Tedavi

YBMD'nin henüz etkili bir tedavisi yoktur. Yapılan tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya yavaşlatmaya yöneliktir.[1,5]

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

2.5.1. Gözlem

Semptomsuz erken YBMD'de 6 ile 24 ay aralarla muayene yeterlidir.[5,93] Sigara kullanan hastalar sigara bırakmaya teşvik edilmelidir. Sigaranın YBMD ve başka pek çok sağlık sorunları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. [47,49,50]

Sigara bırakmayı düşünen hastalarda hekimin tavsiyesinin çok etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[5,21] Her iki gözde ileri dönem YBMD bulgusu olan jeografik atrofi veya diskiform skarda da 6 ile 24 ay aralarla takip yeterlidir. Herhangi semptom varlığında tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.[5]

2.5.2. Medikal tedavi

YBMD tedavisi ya da hastalığın gelişiminin engellenmesi veya yavaşlatılması, ilaçların etkisinden ziyade bir yasam biçimine dayanır. Karotenoitten zengin yeşil lifli

sebzelerin kullanımı, omega–3 yağ asitleri ve balıktan zengin diyet, ileri yaşlarda YBMD gelişim riskini azaltır.[86]

Vitamin C (askorbik asid), vitamin E ve alfa karoten, beta karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin gibi karotenoitler 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. Antioksidanlar, fotooksidasyon ve lipid peroksidasyon nedeniyle olusan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak, retinada gerek fotoreseptör gerekse retina pigment epitel (RPE) hasarına yol açacak olan yükseltgenmiş bilesiklerin birikimine engel olmaktadırlar. Çinko, bakır, magnezyum ve selenyum gibi eser minerallerin retinada antioksidan olarak görev aldıkları düsünülmektedir. Özellikle RPE'de yüksek miktarda çinko bulunması, bu mineralin eksikliğinde oksidatif hasara karşı savunma mekanizmasında yer alan koenzim ve proteaz eksikligine neden olabilir. AREDS 1'in yaptığı çalışmada (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 azaltmıştır.[10,86] Ancak beta karotenin sigara kullanıcılarında veya kullanıp bırakmış kişilerde akciğer kanseri gelişme riskini arttırması, çinkoya ait gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle yeni modifikasyonlar yapılmaktadır. Bunun yanında epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda AREDS formülasyonundan başka besinlerin de koruyucu rollerinin bildirilmesi yeni düzenleme gereksinimini gündeme getirmiştir. Bu bağlamda AREDS 2 çalışması devam etmektedir. Bu çalışmada 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 yapılan AREDS 2 çalışması faz 3 ilaç çalışması olarak devam etmektedir.[48,51,86,87,93]

2.5.3.Lazer fotokoagülasyon

Ekstrafoveal veya jukstafoveal KNV'de lazer termal etkisiyle KNV ablazyonuna dayanır. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Lazer ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri

tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. Lazer sırasında retinada yaklaşık 40–60ºC ısı artışı olur ve nörosensoriyel retina hasarlanır ve yok olur. Etkili bir tedavi yöntemi değildir.[5]

2.5.4.Fotodinamik tedavi (FDT)

FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisi için ilk ilaçlı tedavidir. Fotosensitif ilaç olan verteporfinin intravenöz uygulanmasıyla yapılan FDT, KNV tedavisinde termal lazer fotokoagülasyona göre nörosensöryel retinaya daha az zarar veren bir tedavi şeklidir.[86] Verteporfin, 689 nm dalga boyunda lazer ile aktive edilir. Bu fotokimyasal aktivasyon sonrası artan serbest radikallerin neovasküler alandaki endotelde yol açtığı oksidatif hasar sonucu damarlarda tromboz gelisir. Tedavinin etkinliğinini ve tedavi tekrarı gereksinimini değerlendirmek için kontrol FFA çekilir. Lezyonlu bölgeden floresein sızmasının devamı halinde her 3 ayda bir tedavi tekrarlanır.[94]

"Food and Drug Administration" (FDA),"The Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP)" ve "Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)" çalışmaları FDT'nin en etkili olduğu YBMD tipinin baskın klasik tip subfoveal KNV olduğunu göstermişlerdir.[86,95,96]

FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi, yan etki olarak anjiyojenik uyarının artışı, damar geçirgenliğinde artışa neden olup tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Tedavinin optimum olabilmesi için FDT ile yapılan tedaviler antianjiojenik özellikte damar geçirgenliğini engelleyen triamsinolon ve anti-VEGF (bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab) intravitreal enjeksyonu ile kombine edilmektedir. Bu kombinasyonlar tedavinin etkinliğini arttırmakta ve tedavi uygulama sıklığını azaltmaktadır.[90]

FDT, tek başına uygulandığında yaş tip YBMD'de görme kaybı hızını yavaşlatmakta veya durdurabilmektedir. Bu tedavi sonrasında nadiren görme artışı olur. Oysa FDT ve antianjiyojenik enjeksyonu ile yapılan kombinasyon tedavilerinde daha az uygulama sayısı ile görme kaybı hızının yavaşlatılabildiği veya durdurulabildiği; hatta FDT monoterapisi ile karşılaştırıldığında görme artışı oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir.[94]

2.5.5. Antianjiyojenik ve intravitreal enjeksyon tedavisi

Proliferatif diabetik retinopatide iskemik retinadan kaynaklanan en önemli anjiojenik büyüme faktörlerinden biri olan VEGF'in, yaş tip YBMD'deki neovaskülarizasyon açısından da anahtar bir faktör olduğu düşünülerek anti-VEGF ajanlarla ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır.[90] İntravitreal anti-VEGF enjeksyonu, yaş tip YBMD tedavisinde üstün bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis), intravitreal enjeksyonla uygulanan ilaçlardır. İntravitreal triamsinolon da primer olarak KNV tedavisinde, genellikle FDT'ye adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır.[86]

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.[97] Ancak FDT ile karşılaştırıldığında görmenin korunmasında ve görme kaybının yavaşlatılmasında çok fazla fark görülmemiştir. İlacın etkisinden ziyade uygulama şeklinden dolayı endoftalmi, vitreus hemorajisi, katarakt ve retina dekolmanı gibi yan etkiler görülebilir.[86,90]

Ranibizumab, rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen, VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen insan anti-VEGF antikor fragmanıdır.[86] Yarı ömrü ortalama 21 gündür. "Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD" (MARINA) ve "Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD" (ANCHOR) çalışma gruplarında intravitreal ranibizumab enjeksyonunun neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir. Günümüzde eksudatif tip YBMD'de görme artışı sağladığı ve güvenirliği ispatlanmış tek antianjiyojenik göz preparatıdır. İlacın etkisinden ziyade uygulama şeklinden dolayı endoftalmi, vitreus hemorajisi, katarakt ve retina dekolmanı gibi yan etkiler görülebilir. İlaca bağlı serebrovasküler hadise ve miyokard enfaktüsü de bildirilmiştir.[86,97,98]

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.

Aynı zamanda YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde "endikasyon dışı" olarak kullanılmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 40 gündür. Önceleri intravenöz uygulanan bevacizumab, günümüzde intravitreal enjeksyon halinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar KNV'de subretinal sıvının çekilmesinde ve görme keskinliğinde artışı sağladığını göstermektedir. İntravenöz kullanımı tromboembolik hadiseleri arttırmaktadır. Ancak uzun dönem kullanımındaki güvenilirliği hala bilinmemektedir ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir.[86]

2.5.6. 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. Yapılan çalışmalarda YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde fazla yarar görülememesi ve cerrahiye bağlı kanama, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi gibi komplikasyonlar bu tedavinin etkili bir yöntem olmadığını bildirmektedir.[99,100]

Maküler translokasyon cerrahisi, foveanın KNV dokusundan uzaklaştırılıp sağlam retinanın olduğu yere implantasyonu ile gerçekleştirilir. Bu tedavi yönteminde de retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, katarakt, subretinal kanama, maküler fold yanında ekstraoküler kaslara cerrahi gerektirecek torsiyonel diplopi de sık görülmektedir. Bu tedavi yöntemi daha çok geniş KNV olan ve diğer tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalarda tercih edilmektedir.[86]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde Nisan 2007- Eylül 2008 tarihleri arasında oftalmolojik muayene ve FFA ile kuru tip YBMD tanısı konulan, herhangi bir tedavi almamış, Çukurova yöresinde yaşayan randomize seçilmiş 39 hastaya ait veriler prospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak da yine bu tarihler arasında polikliniğimize refraksiyon kusuru şikayetiyle gelen hastalar arasından 37 olgu alındı.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve gönüllü onam formları alındı.

Tüm olgulara oftalmolojik muayene ve FFA, VKİ tespiti ve kardiyolojik muayeneleri yapılıp laboratuarda serum örnekleri çalışıldı. Veriler istatiksel olarak analiz edildi.

Her iki gruptaki olguların her birinden detaylı anamnez alındı. Görme keskinliği standart Snellen eşeli ile ölçüldü. Göz içi basıncı ölçümü Goldmann Applanasyon tonometrisi, ön segment ve arka segment muayeneleri biyomikroskop ile yapıldı. "Topcon TRC-50IX" Retinal Kamera ("Topcon Medical System", Amerika) ile 50°'de fundus fotoğrafları ve önkol yüzeyel venlerden 4 ml % 10'luk sodyum floresein (Fluorescite % 10) intravenöz yolla uygulanıp FFA çekildi.

Olguların boyları "m" cinsinden ve ağırlıkları "kg" cinsinden ölçüldü. Ağırlık/boy ^{2} formülü kullanılarak VKİ hesaplandı.

Tüm olgular, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda muayene edildi. Anamnez alınarak hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve ailede kalp hastalığı öyküsü gibi koroner arter

hastalığı risk faktörleri açısından sorgulandı. Muayene sonrası hastalara HP 1700 A marka elektrokardiyografi (EKG) cihazı ile 12 derivasyonlu EKG çekildi.

Hastalara Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik incelemede koroner arter hastlığına ait deliller (duvar hareket kusuru, anevrizma vs.) arandı.

Hastalara Marquette 2000 treadmill (Marquette Electronics, Milwaukee, USA) egzersiz sistemi kullanılarak ve modifiye Bruce protokolü seçilerek efor testi yapıldı. Egzersiz sırasında yorgunluk, belirgin nefes darlığı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, 20 mmHg üzerinde sistolik kan basıncı düşüşü, 2 mm den fazla ST çökmesi ve ciddi aritmi gelişimi ile test sonlandırıldı. Hastaların ulaştıkları maksimum MET değeri, ulaşılan maksimum kalp hızı, egzersiz süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncında meydana gelen değişiklik kaydedildi.

Anamnezinde koroner arter hastalığı (geçirilmiş miyokart infarktü, perkütan koroner girişim, koroner by-pass ameliyatı veya koroner anjiyografide lezyon saptanması) öyküsü olanlar ile EKG'de, ekokardiyografide veya efor testinde koroner arter hastalığı delilleri olanlar koroner arter hastası olarak kabul edildi

Her iki gruba ait serum örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuarında çalışıldı. Olguların serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip (a), Apo-B, CRP, IL-6, TNF-alfa ölçümleri için kan örnekleri alındı. Fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip (a), Apo-B kardiyovasküler risk faktörü, CRP, IL-6, TNF-alfa enflamatuar risk faktörü olarak gruplandı.

Her olgu için üç ayrı tüpe açlık kan örnekleri alındı. Sodyum sitrat içeren vakotoner 12x75 mm boyutunda 4ml'lik fibrinojen tüpündeki örnekler bekletilmeden fibrinojen tayini için "Dade Behring" marka "BCS Coagulation system" 2000 model (Almanya) cihazda fibrinojen koagülasyon yöntemi ile çalışıldı.

Diğer iki 13x100 mm'lik biyokimya tüplerinin her birine yaklaşık 5 ml'lik kan alındı. Bu örnekler 5 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri her olgu için ikişer tane olacak şekilde 12x75 ml'lik polistern tüplere konulup çalışma gününe kadar -70˚C'de saklandı. Çalışma günü örnekler -70ºC'den çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi. Her olguya ait ikişer serum örneklerinin birinde serum HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip (a), Apo-B ve CRP, diğerinde serum IL-6 ve TNF-alfa çalışıldı.

Serum HDL, trigliserid, LDL ve total kolesterol Preanalitik ve modüler sistemde (Roche, İsviçre) "enzymatic colorimetric" yöntemle çalışıldı.

Lip (a), Preanalitik ve modüler sistemde (Roche, İsviçre) "Immunoturbidimetric" yöntemle çalışıldı. Apo-B, "Cobas Integra 800" (Roche, İsviçre) sistemde "Immunoturbidimetric" yöntemle çalışıldı.

CRP, "Dade Behring" marka "BN – II" model (Almanya) cihazda nefolemetrik yöntemle çalışıldı.

IL-6 ve TNF-alfa, mikro ELISA otomasyon sisteminde (Triturus, Almanya) IL-6 ve TNF-alfa mikro ELISA kitleri (Biosourche- A.B.D) kullanılarak mikro ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Veriler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 17 paket programı[101] kullanıldı. Yaş VKİ gibi sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için t-testi veya gerek görüldüğünde onun parametrik olmayan karşılığı Man-Whitney testi uygulandı. Sigara ve cins gibi kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-Kare testi uygulandı. Sürekli değişkenler ortalama±Standart sapma ve median (minmum ve maksimum) değerleri ile kesikli değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile özetledi. Analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

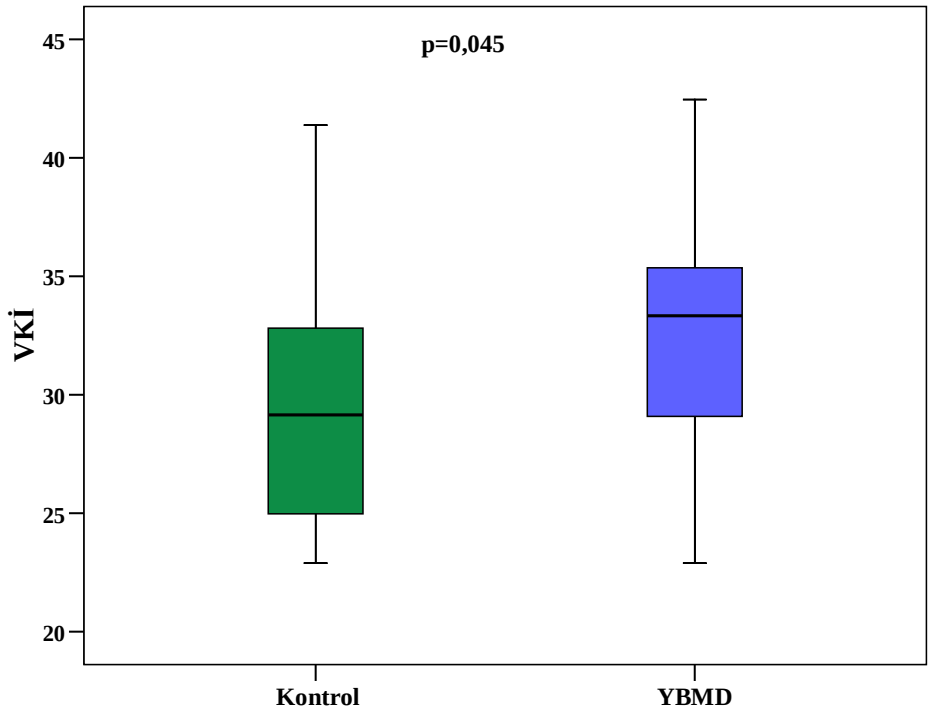
Çalışmada YBMD grubunda 22'i kadın, 17'i erkek olamk üzere 39 olgu, kontrol grubunda 19'u kadın, 18'i erkek olmak üzere 37 olgu değerlendirildi. YBMD grubunda ortalama yaş 63,3 ± 7,15, kontrol grubunda 60 ± 3,66 idi. Kontrol grubu ve YBMD'li olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p> 0,05) (tablo 3).

YBMD grubunda 39 olgunun 12'inde (% 31), kontrol grubunda 37 olgunun 5'inde (% 14) sigara kullanımı gözlendi. Sigara kullanan olguların sigara kullanım süreleri YBMD grubunda 39,2 ± 2,89, kontrol grubunda da 36 ± 11,4 yıl olduğu gözlendi. Her iki grup arasında sigara kullanımı, sigara kullanan olguların da kullanım süreleri arasındaki özelliklerden anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (tablo 3).

Her iki grupta VKİ değerlendirildiğinde YBMD grubunda 33,1 ± 5,13, kontrol grubunda 29,4 ± 5,63 olduğu görüldü. Her iki grubun VKİ değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,045) (tablo 3).

Tablo 3. Olguların demografik özellikleri

	YBMD grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)	**Kontrol grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)**	**P değeri**
Yaş	63,3 ± 7,15 61 (55–80)	60 ± 3,66 60 (55–72)	0,269
Cinsiyet (K/E)	22/17	19/18	0,818
Sigara içen olgu sayısı	12	5	0,099
Sigara kullanım süresi (yıl)	39,2 ± 2,89 40 (30–40)	36 ± 11,4 40 (20 – 50)	0,646
VKİ	33,1 ± 5,13 33,3 (22,9 – 42,5)	29,4 ± 5,63 29,2 (22,9 – 41,38)	0,045



Şekil 1. YBMD ile kontrol grubuna ait VKİ değerleri

Her iki gruba ait karşılaştırmalı VKİ grafiği Şekil 1'de görülmektedir. Minimum VKİ değerleri aynı iken YBMD grubunda ortalama, median ve maksimum değerlerin kontrol grubundan fazla olduğu görüldü.

Her iki gruba ait serum kardiyovasküler risk faktörlerinden serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip (a) ve Apo B değerleri de karşılaştırıldı.

Serum fibrinojen değerleri YBMD grubunda 425,5 ± 114,84 mg/dl, kontrol grubunda 474,5 ± 139,89 mg/dl bulundu. Her iki grubun serum fibrinojen değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (tablo 4).

Serum HDL değerleri YBMD grubunda 33,7 ± 11,07 mg/dl, kontrol grubunda 30,5 ± 8,8 mg/dl idi. Serum LDL değerleri YBMD grubunda 161,6 ± 59,18 mg/dl, kontrol grubunda 161,2 ± 36,27 mg/dl bulundu. Serum total kolesterol değerleri YBMD grubunda 226,9 ± 70,88 mg/dl, kontrol grubunda 230,1 ± 43,15 mg/dl idi. Serum

trigliserid değerleri YBMD grubunda 158,6 ± 70,58 mg/dl, kontrol grubunda 192,5 ± 117,02 mg/dl bulundu. Her iki grubun serum HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri arasında istatiksel olarak fark görülmedi (p>0,05) (tablo 4).

Serum Lip (a) değerleri YBMD grubunda 47,2 ± 52,44 mg/dl, kontrol grubunda 36,6 ± 31,68 mg/dl bulundu. Serum Apo B değerleri 97,1 ± 41,26 mg/dl, kontrol grubunda 98,5 ± 26,40 mg/dl bulundu. Her iki grubun serum Lip (a) ve Apo B arasında istatiksel olarak fark görülmedi (p>0,05) (tablo4).

Tablo 4. YBMD ve kontrol grubuna ait serum kardiyovasküler risk faktörleri ve değerleri (mg/dl)

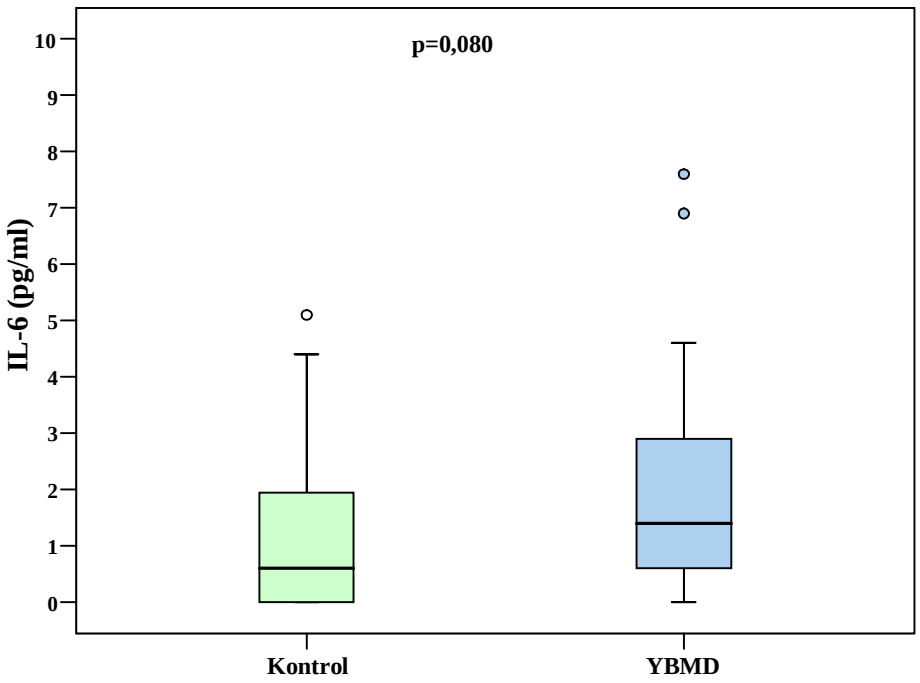
	YBMD grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)	**Kontrol grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)**	**P değeri**
Fibrinojen	425,5 ± 114,84 417 (257 – 690)	474,5 ± 139,89 468 (229 – 812)	0,219
HDL	33,7 ± 11,07 32 (17–64)	30,5 ± 8,8 31 (12–49)	0,326
LDL	161,6 ± 59,18 153 (54–438)	161,2 ± 36,27 163 (73–233)	0,430
Total Kolesterol	226,9 ± 70,88 216 (100–575)	230,1 ± 43,15 238 (129–312)	0,157
Lip (a)	47,2 ± 52,44 26 (0 – 228)	36,6 ± 31,68 30 (0 – 122)	0,743
Apo B	97,1 ± 41,26 94,3 (20,3 – 289,1)	98,5 ± 26,40 95,1 (41,7 – 152,7)	0,339

Her iki gruba ait enflamatuar faktörlerden CRP, IL-6 ve TNF-alfa değerleri karşılaştırıldı. Serum CRP değerleri YBMD grubunda 7,3 ± 9,56 pg/ml, kontrol grubunda 5,5 ± 3,86 pg/ml bulundu. Serum IL-6 değerleri YBMD grubunda 31,9 ± 114,6 pg/ml, kontrol grubunda 1,2 ± 1,5 pg/ml bulundu. Serum TNF-alfa değerleri YBMD grubunda 15,6 ± 52,29, kontrol grubunda 15,5 ± 41,37 bulundu. Her iki grupta ortalama TNF-alfa değerleri yakın bulunurken median değerler YBMD grubunda 6,7

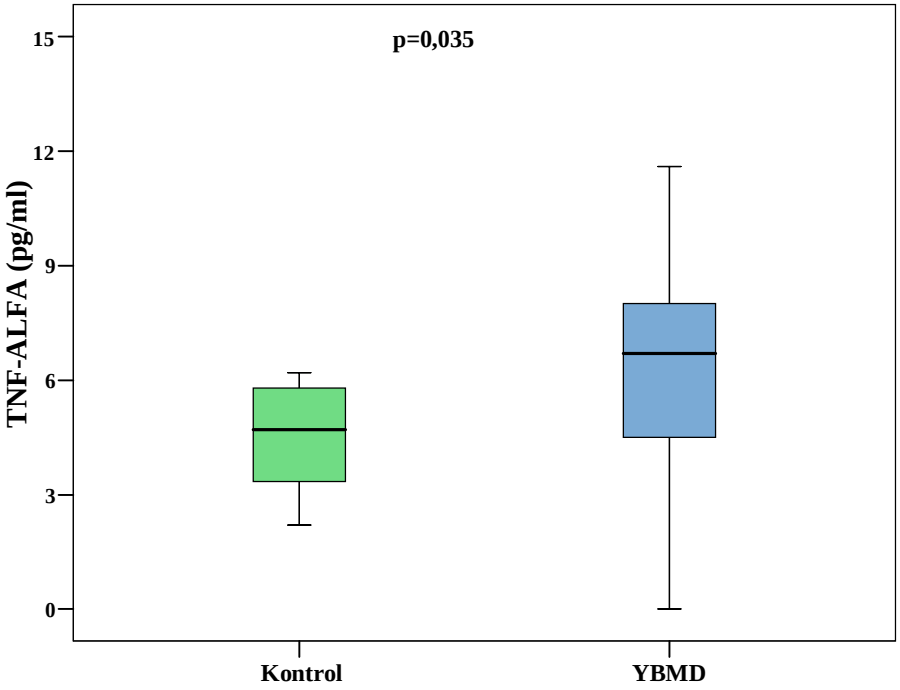
(0-234), kontrol grubunda 4,7 (2,2-170) idi. Her iki gruba ait enflamatuar faktörlerden serum CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Serum IL-6 değerleri arasında sınırda anlamlı fark (p=0,080) mevcuttu. TNF-alfa değerleri arasında anlamlı fark olduğu (p=0,035) görüldü (tablo5).

Tablo 5. YBMD ve kontrol grubuna ait serum enflamatuar faktörleri ve değerleri (pg/ml)

	YBMD grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)	**Kontrol grubu Ort.±SS Median (min.-maks.)**	**P değeri**
CRP	7,3 ± 9,56 3,6 (3,2 – 55,6)	5,5 ± 3,86 3,8 (3,1 – 18,4)	0,752
IL-6	31,9 ± 114,6 1,4 (0 – 500)	1,2 ± 1,5 0,6 (0 – 5)	0,080
TNF- alfa	15,6 ± 52,29 6,7 (0 – 324)	15,5 ± 41,37 4,7 (2,2 – 170)	0,035



Şekil 2. YBMD ile kontrol grubunda IL-6 değerleri



Şekil 3. YBMD ile kontrol grubunda TNF-alfa değerleri

Her iki gruba ait karşılaştırmalı IL–6 grafiği şekil 2'de, TNF-alfa grafiği şekil 3'te görülmektedir.

Çalışmada YBMD grubunun kendi içinde kardiyolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde 39 olgunun 16'ında (% 41) koroner arter hastalığı bulguları tespit edildi. Bu 16 olgunun 8'inde koroner anjiyografide koroner arter hastalığı tespiti veya koroner arter hastalığı nedeniyle cerrahi girişim (by-pass veya stent uygulanması) öyküsü, 3 olguda geçirilmiş miyokart infarktüsü öyküsü, 3 olguda eforlu EKG testinde pozitif bulgu, 2 olguda stabil Anjina Pektoris ve EKG'de anormal ST-T değişikliği mevcuttu. Ekokardiyografi ile kororoner arter hastalığına ait bulgu tespit edilen olgu olmadı.

YBMD grubundaki 33 olguda (%84,6) da hipertansiyon, 3 olguda (% 7,7) DM tespit edildi. Diyabetik olgular aynı zamanda hipertansiyonu da olan olgulardı.

5. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindendir. Genellikle 55 yaşından sonra başlayıp prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırması bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. 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.

Kısıtlı tedavi seçenekleri, hastalıktan korunmanın önemini ve klinik araştırmaların yanında epidemiyolojik çalışmaların da önemini arttırmıştır.[1] Bu prospektif çalışmada, YBMD ile kardiyovasküler ve enflamatuar faktörlerin ilişkisi değerlendirildi. Yaşları, cinsiyetleri, yaşadıkları bölge, yaşam tarzı ve alışkanlıkları benzer olan 39 kuru tip YBMD grubu ve 37 kontrol grubunun sigara, VKİ, serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip (a), Apo B, CRP, IL-6, TNF-alfa değerleri karşılaştırıldı. Tüm olguların kardiyolojik muayeneleri yapılıp koroner arter hastalığı açısından değerlendirildi.

Yaş ve sigara, YBMD ile ilişkisi bilinen risk faktörleridir. Büyük popülasyonlardan oluşan BMES, BDES ve RES grupları başta olmak üzere pek çok çalışmada sigara, YBMD'nin her tipinde bağımsız kontrol edilebilir risk faktörüdür.[41–46,67,73,74] Sigara, içerdiği serbest radikaller ve toksinler nedeniyle oksidatif stres oluşturmakta, YBMD patogenezindeki metabolik faktörleri de etkileyerek hastalığın oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Bu etkileşimlerden bazıları; maküler karotenoit pigmentlerinde, koroid kan akımında, serum antioksidan seviyesinde azalma ile RPE'de ilaç ve toksin detoksifikasyon yollarında bozukluk oluşturmasıdır. Sigarayı bırakmanın YBMD insidans ve progresyonunu azaltabileceği düşünülse de mevcut sigara kullanmaya devam edenler ile sigarayı bırakanlar arasında anlamlı bir risk farkının olmadığı görülmüştür.[8] Aynı zamanda sigara kullanıp genetik yatkınlığı olan ve yetersiz antioksidan alan kişilerde YBMD riskinde artış bildirilmektedir. [43–46]

Çalışmamızda sigara içen olgu sayısı ve sigara kullanım süreleri hasta grubunda daha fazla olmasına rağmen örnekleme büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle, sigara ile kuru tip YBMD arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi (tablo 3).

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda obezite ve fiziksel aktivitenin eksudatif YBMD ile ilişkisi gösterilirken[56] Schaumberg ve ark., sadece erkeklerden oluşan çalışma populasyonunda VKİ ile kuru tip YBMD arasında "J" şeklinde anlamlı artış bildirmişlerdir.[102] BMES çalışmasında VKİ'inin normal sınırlar dışında olan kişilerde erken YBMD riskinde anlamlı artış görülmüştür.[63]

Çalışmamızda da literatürdeki çoğu epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ile uyumlu olacak şekilde kuru tip YBMD grubunda VKİ, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (şekil 1).

Yaş, sigara, obezite ile doymuş yağ içeren ve antioksidandan fakir diyet oksidatif strese yol açan YBMD risk faktörleridir. Oksidatif stres, RPE, "Bruch" membranı ve koroidde hasara yol açar. Fotoreseptör dış segmenti, meydana gelen oksidatif ve enflamatuar hasar sonucunda RPE hücrelerinde interlökin ve kemotaktik proteinlerin gen ekspresyonu ve sekresyonunu arttırır.[87]

Yaşlanma ve oksidatif stres fotoreseptör ve RPE hücrelerinde makülopatiyi uyaran ilk etkendir. Bunlara enflamasyon ve immün cevap da eklenerek hasar artar. Stres ve enflamatuar yanıtı kontrol eden genlerdeki varyasyon YBMD'nin klinik görünümünü değiştirebilir. KFH geni ve bu gene yakın genler, C3 ayrışmasını kontrol ederek kompleman sistemi düzenlerler. KFH polimorfizminde kompleman sistemi ve immün sistemin düzenlenmesi bozulabileceğinden enflamatuar yanıtlarda ve enflamatuar faktörlerin miktarında bir düzensizlik olabilir.[87] Subklinik enflamatuar belirteci ve KVH risk faktörü olan CRP, KFH geninde Y402H varyansı olan gözlerde yüksek miktarda olduğu görülmüştür.[79] Aynı zamanda kontrolsüz enflamasyon ve IL–10 ekspresyonu, YBMD'nin ilerlemesine yol açar. Literatürde sistemik CRP ve IL–6 değerlerinin YBMD ile ilişkisi ve hastalığın progresyonu ile serum değerlerinin orantılı olduğu gösterilmiştir.[73,74] Klein ve ark. da jeografik atrofi olan YBMD hastalarında CRP ve IL–6 değerlerinin yüksek olduğunu göstermişleridr. Ancak erken YBMD ve neovasküler YBMD'de ilişki gösterilememiştir.[79] BDES, BMES, CVHS'de CRP ve IL–6'nın erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.[56,80-83]

Çalışmamızda kuru tip YBMD ile kontrol grubuna ait serum CRP değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış görüldü. Bulgularımız CRP ile kuru tip YBMD arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Serum IL–6 değerlerinin kuru tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (p=0.080) görüldü. Veriler istatiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (tablo 5, şekil 2). Bulgularımız IL-6 ile kuru tip YBMD arasında sınırda anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir.

Enflamatuar reaksiyon oluşumunda görev alan TNF-alfa, makrofajlar tarafından sentezlenen bir sitokindir. Fibroblast ve tümör hücrelerinde anjiyojenik aktiviteleri başlatır. Retinada ve koroid vasküler yapılarda reseptörleri olan bir sitokindir. RPE'de proanjiyojenik mekanizmayı başlatır.[87] Scott ve ark., KNV'li hastaların monositlerinde kontrol grubuna göre TNF-alfa mRNA değerlerini yüksek bulmuşlardır. TNF-alfa'nın YBMD ile ilşkili olduğunu, aynı zamanda TNF-alfa'nın hastalığın ilerleyişinin göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir.[103] Bunun yanı sıra TNF-alfa ve YBMD ile ilişki gösterilemeyen çalışmalar da vardır.[56,73,74,80-83]

Çalışmamızda da kuru tip YBMD hasta grubundaki serum TNF-alfa değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,035) (tablo 5, şekil 3). Bulgularımız TNF-alfa ile kuru tip YBMD arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

IL-6 ve TNF-alfa değerlerinin kuru tip YBMD hasta grubunda yüksek bulunması YBMD oluşumunda enflamasyonun rolü olduğunu göstermektedir.

Kardiyovasküler risk faktörü olan fibrinojenin, BMES'te geç tip YBMD ile ilişkisi görülürken Wu ve ark., fibrinojen değerleri ile YBMD sıklığı arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.[63,83]

Çalışmamızda da kuru tip YBMD grubu ile kontrol gruplarının serum fibrinojen değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (tablo 4). Bulgularımız fibrinojen ile kuru tip YBMD arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, KVH ile YBMD etyolojisindeki bazı faktörlerin ortak olduğunu göstermişlerdir. BMES'te sigara, obezite ve yüksek fibrinojen değerlerinin YBMD riskini arttırdığı görülmüştür.[63] EDCC'de total kolesterol değerleri ile yaş tip YBMD sıklığında artış bildirilmiştir.[23] Hyman ve ark.'nın yaptığı çalışmada orta ve şiddetli hipertansiyonda yaş tip YBMD sıklığının arttığı görülmüştür.[56] Seddon

ve ark., CRP'nin YBMD oluşumu ve progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[73,74] Bu epidemiyolojik değerlendirmelere bakıldığında YBMD ile KVH'nin etyopatogenezinin benzer olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında histolojik kesitlerde arterlerdeki aterosklerotik depozitler ile YBMD'deki druzenler benzerdir. Her ikisinin de etiyolojisinde lokal enflamatuar cevap olduğu düşünülmektedir.[56] Ateroskleroz ve karotis arter plakları olanlarda ileri YBMD sıklığında artış bildiren çalışmaların yanında YBMD'deki druzenlerin içeriğinde Apo-B ve Apo-E gibi ateroskleroza neden olan faktörlerin gösterilmesi, klinik çalışmalarda trigliserid, Apo-B, Lip (a) ve total kolesterolün YBMD'de yüksek bulunması, YBMD ile aterosklerotik sürecin benzer olduğu hipotezini kuvvetlendirmektedir.[70] Yüksek LDL, düşük HDL olanlarda KVH riski artarken YBMD insidansının azaldığını gösteren çalışmaların yanında son zamanlarda HDL ile YBMD arasında ters ilişki olduğunu bildiren çalışmaların da olması bu konuda çelişkilere sebep olmuştur.[67,70] Plazmadaki yüksek LDL kolesterol miktarı RPE hücrelerindeki LDL reseptörlerinde aşağı regülasyona sebep olur. "Bruch" membranı ve druzene kolesterol geçişi azalacağından YBMD riskinin de azaldığı düşünülmektedir. Lipid düşürücü ilaçların YBMD riskini azalttığı gösterilememiş, ancak YBMD hastalarında statin kullanım oranının daha az olduğu gözlenmiştir.[10,67,70]

Çalışmamızda kuru tip YBMD hasta grubundaki serum HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, Lip (a), Apo B değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bulgularımız serum kardiyovasküler risk faktörleri ile kuru tip YBMD arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda kuru tip YBMD hasta grubundaki 39 olgunun 16'ında (% 41) kardiyolojik muayenelerinde koroner arter hastalığı bulguları mevcuttu. Otuz üç olguda (% 84,6) hipertansiyon gözlenmiştir.

DM RPE, "Bruch" membranı ve koroid dolaşımı fonksiyonlarını bozarak direkt veya diyabetik nefropati nedeniyle kompleman dengesizliği ve enflamasyon düzensizliği nedeniyle indirekt yolla YBMD oluşturabileceği düşünülmektedir.[77] DM'nin ileri YBMD'ye sebep olduğunu gösteren çalışmalar yoktur. DM'li hastaların çoğunda YBMD gelişene kadar diyabetik retinopati gelişmekte bu da diyabetik hastaların YBMD açısından değerlendirilmelerini engellemektedir. Oysa çalışmamızda

kuru tip YBMD hasta grubunda 3 olguda (% 7,7) DM tespit edilmiştir. Bu olgularda henüz diyabetik retinopati bulguları gelişmemişti.

Literatürde YBMD'de pek çok etiyolojik teori ve patofizyolojik bozukluklardan bahsedilmiştir. Kan lipid anormalikleri ve ateroskleroz gelişim süreci koroid damarları etkileyip kan akımını bozabilir, makulanın beslenmesini ve oksijen gerksinimini yeterince karşılayamayabilir.[70] Avasküler bölgelerde meydan gelen iskemi ve oksidatif stres ve biriken atıklar enflmasyonu uyarabilir. Ama YBMD gelişim süreci hala tam olarak bilinememktedir.

Literatürdeki epidemiyolojik çalışmalar arasındaki bazı farklılıklar populasyonların yaşam tarzı, coğrafi yerleşim yerleri ve alışkanlıkların farklılığından kaynaklanabilir. Lipid ve enflamatuar faktörlerin metabolizmalarının değerlendirmeleri direkt retinal damarlarda yapılamadığından periferik damarlardan alınan serum örneklerinde yapılmaktadır. Değerlendirmeler periferik kan değerleri ile gözdeki mikrosirkülasyondaki değerlerin aynı olduğu varsayılarak yapılmaktadır.

Sonuç olarak yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı benzer olan her iki grupta da sigara kullanımı çok azdı. Kuru tip YBMD'de kontrol grubuna göre VKİ artmış bulundu. YBMD'nin enflamatuar bir hastalık olduğu yönünde bulgular elde edildi. Kuru tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre serum TNF-alfa değerlerinde anlamlı, IL-6 değerlerinde sınırda anlamlı artış görülürken serum CRP değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı.

YBMD ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Kuru tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre serum HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, Lip (a), Apo-B, fibrinojen arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak kuru tip YBMD hasta grubundaki olguların % 41'inde kardiyolojik muayeneleri koroner arter hastalığı bulguları, % 84,6'ında hipertansiyon, % 7,7'inde DM gözlendi.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda YBMD patogenezinde enflamasyon ve immün sistemin rol oynadığı teorisini destekleyen bulgular elde edildi. Serum TNF-alfa değerleri, kuru tip YBMD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı, IL-6 değerleri sınırda anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. Çalışmamızda YBMD ile VKİ arasında ilişki olduğu teorisini destekleyen bulgular elde edildi. Kuru tip YBMD grubunda VKİ değerleri, kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yükseklikte bulundu.
3. YBMD ile CRP, fibrinojen, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, Lip (a) ve Apo-B değerleri, sigara sayısı ve sigara kullanım süresi arasında bir ilişki bulunamadı.
4. Kuru tip YBMD hasta grubundaki olguların % 41'inde koroner arter hastalığı bulguları, % 84,6'ında hipertansiyon, % 7,7'inde DM gözlendi.

KAYNAKLAR

1. **Börümcek EY.** Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina "Güncel Tanı ve Tedavi". Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan **2008**: 23-28.

2. **World Health Organization.** Main causes of visual impairment. World Health Organization. Geneva, Erişim: http://www.who.int/blindness/causes/en/index.html. Erişim tarihi: 12.04.2009.

3. **Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group.** Prevalence of age-related macular degeneration in the United States**.** *Arch Ophthalmol* **2004**;122:564–572.

4. **Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR**. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings**.** *Am J Epidemiol* **1977;**106:17–32**.**

5. **American Academy of Ophthalmology Retina Panel**. Preferred practice pattern® guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; **2008**. Erişim: http://www.aao.org/ppp. Erişim tarihi: 12.04.2009.

6. **Ferris FL III, Fine SL, Hyman L.** Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy**.** *Arch Ophthalmol* **1984;**102:1640–1642.

7. **Klein R, Klein BE, Linton KL**. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1992**;99:933–943.

8. **Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH**. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2002**;109:1767–1779.

9. **Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R.** Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study**.** *Am J Ophthalmol*. **2008;**145(2):308–316.

10. **Seddon JM, Chen CA,** Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, In *Retina*, 4th Ed., Vol 2, Macular Disease, Philadelphia: Mosby Co, **2006 :** Sec 4, Ch 58: 1017-1027.

11. **Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE.** Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2007;**114:253–262**.**

12. **Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK.** Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol* **1995;**113:301–308.

13. **Sparrow JM, Dickinson AJ, Duke AM, Thompson JR, Gibson JM, Rosenthal AR.** Seven year follow-up of age-related maculopathy in an elderly British population. *Eye* **1997;**11:315–324.

14. **Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP,Kini MM, Colton T, Nickerson RS**. The Framingham Eye Study II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* **1977;**106:33–41.

15. **Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M**. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: The Hisayama study. *Br J Ophthalmol* **2003;**87:469 –472.

16. **Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T**. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol* **1997;**21:1–3.

17. **Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY**. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* **1995;**113:728–735.

18. **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**;106:1049–1055.

19. **Jampol LM, Tielsch J**. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* **1992**;110:1699–700.

20. **The 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;**107:2224–2232.

21. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR Jr.** Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* **2006;**113:373–380.

22. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Cotch MF, Wong TY, Liu K, Burke GL, Saad MF, Jacobs DR Jr, Sharrett AR.** Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration in a multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* **2007;**125:534–543.

23. **Eye Disease Case-Control Study Group.** Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1992;** 110:1701–1708.

24. **Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas J B.** Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol* **2006;**90:1087–1090.

25. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC et al.** The relation of socioeconomic factors to age related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmology* **1994;**101:1969–1979.

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

27. **Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT.** Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: The Roterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003;**44:3778–3782.

28. **Mitchell P, Smith W, Wang JJ.** Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The blue mountains eye study. *Ophthalmology* **1998;** 105: 1359–1361**.**

29. **Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ**. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1998;**116:506–513.

30. **Sandra C. Tomany, MS, Ronald Klein, MD, Barbara E. K. Klein, MD.** The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy. the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2003;**110:1526–1533.

31. **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;**107:2224–2232.

32. **Polack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M.** Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* **1996;** 103:1546–1554.

33. **Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch S, Greiner W, Willich SN.** Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* **2008;** 53: 359–367.

34. **Sparrow JR, Miller AS, Zhou J.** Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. Laboratory science**.** *J Cataract Refract Surg* **2004;** 30:873–878.

35. **Wirtitsch MG, Schmidinger G, Prskavec M, Rubey M, Skorpik F, Heinze G, Findl O, Karnik N.** Influence of blue-light-filtering intraocular lenses on color perception and contrast acuity. *Ophthalmology* **2009;**116:39–45.

36. **Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P.** Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* **2005;**139:536–537.

37. **lkram K, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT**. Retinal vessel diameters and the risk of incident age-related macular disease: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* **2005;**112:548–552.

38. **Liew G, Kaushik S, Rochtchina E, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ.** Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2006;**113:1481–1487.

39. **Klein R, Klein BE, Tomany SC, Wong TY**. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* **2004;**137:435– 444.

40. **Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ**. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy. the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2003;**110:1273– 1280.

41. **Seddon JM, Willett WC, Speizer FE**, **Hankinson SE**. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* **1996;**276:1141–1146.

42. **Smith W, Assink J, Klein K, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT.** Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* **2001;**108:697–704.

43. **Tan JS, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ**. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2007;**125:1089–1095.

44. **Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ.** A Prospective Study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol* **2007;**125:55–62.

45. **Tam POS, Ng TK, Liu DTL, Chan WM, Chiang SWY, Chen LJ, DeWan A, Hoh J, Lam DS, and Pang CP.** HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2008;**49:2357–2365.

46. **Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Klein R, Klein BEK, Joshi T, Sivakumaran TA, Iyengar S, Mitchell P.** Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiology* **2009;**169:633–641**.**

47. **O'Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock LA, Beatty S.** Diet and risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* **2008;**87:712–722.

48. **Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al**..Arandomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: Age-Related Eye Disease Study Research Group. Report No. 8. *Arch Ophthalmol* **2001;**119:1417–1436.

49. **Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L.** Smoking and age-related macular degeneration**.** The POLA study**.** *Arch Ophthalmol* **1998;**116:1031–1035.

50. **Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, Amouyel P.** Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a metaanalysis. *J Nutr* **1998;**128:1450 –1471.

51. **AREDS2**. Lutein/Zeaxanthin and Omega–3 Fatty Acids. Erişim: http://www.areds2.org. Erişim tarihi: 12.04.2009.

52. **Newsome DA, Miceli MV, Tate DJ Jr, Alcock NW, Oliver PD**. Zinc content of human retinal pigment epithelium decreases with age and macular degeneration, but superoxide dismutase activity increases. *J Trace Elem Exp Med* **1995;**8:193–199.

53. **Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R.** Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **2006;**141:79–87.

54. **Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH**. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* **2008;**145:707–715.

55. **Knudtson MD, Klein R, Klein BE.** Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* **2006;**90:1461–1463.

56. **Snow K, Seddon J.** Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common anticedents? *Ophthalmic Epidemiol* **1999;**6:125–143.

57. **Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD.** Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2004;**122:750–757.

58. **Darzins P, Mitchell P, Heller RF.** Sun exposure and agerelated macular degeneration. An Australian case-control study. *Ophthalmology* **1997;**104:770–776.

59. **Hirakawa M, Tanaka M, Tanaka Y, Okubo A, Koriyama C, Tsuji M, Akiba S, Miyamoto K, Hillebrand G, Yamashita T, SakamotoT.** Age-related maculopathy and sunlight exposure evaluated by objective measurement. *Br J Ophthalmol* **2008;** 92: 630–634.

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

61. **Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H.** Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **1998;**82:996–1002.

62. **Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, Graydon R, Fletcher AE, Chan W, Knox A, Cartmill B, Chakravarthy U**. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization**.** *Ophthalmology* **2008;**115:1046–1052**.**

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

64. **Klein R, Klein BEK, Franke T.** The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. *Ophthalmology* **1993;**100:406–414.

65. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC**. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1997;**104:1804–1812.

66. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M**. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* **1999;**106:1056–1065.

67. **Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR.** The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2004;**137:486–495.

68. **Hirvela H, Luukinen H, Laara E, Sc L, Laatikainen L.** Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* **1996;**103:871–877.

69. **Friedman E**. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2000;**130:658–663.

70. **Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Szapska B, Wielkoszynski T, Kos-Kudla B, Karpe J, Kajdaniuk D, Sieminska L, Glogowska-Szelag J, Nowak K.** Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. *Clin Exp Med* **2005;**4:183–187.

71. **Montezuma, Sandra R., Sobrin, Lucia and Seddon, Johanna M**. Review of genetics in age-related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmology* **2007;**22:229 -240.

72. **Snow KK, Cote J, Yang W, Davis NJ, Seddon JM.** Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* **2002;**134:842–848.

73. **Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N.** Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* **2004;**291:704–710.

74. **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;**123:774–782.

75. **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;**134:411–431.

76. **Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS**. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* **2001;**15:390–395.

77. **Nitsch D, Douglas I, Smeeth L, Fletcher A.** Age-related macular degeneration and complement activation-related diseases: a population-based case-control study. *Ophthalmology* **2008;**115:1904-1910.

78. **Boekhoorn SS, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT**. C-reactive protein level and risk of aging macula disorder: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* **2007;**125:1396–1401.

79. **Klein R, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Cheng CY, Burke GL, Saad MF, Jacobs DR Jr, Sharrett AR**. Inflammation, complement factor h, and age-related macular degeneration: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* **2008;**115:1742–1749.

80. **Klein R, Klein BE, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL, Hubbard LD.** Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* **2003;**110:25–33.

81. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Shankar A, Tsai MY.** Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* **2005;**140:35–44.

82. **Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, Glynn RJ, Rifai N, Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* **2007;**125:300–305.

83. **Wu KH, Tan AG, Rochtchina E, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P, Wang JJ**. Circulating inflammatory markers and hemostatic factors in age-related maculopathy: a population-based case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2007;**48:1983–1988.

84. **Robman L, Mahdi O, McCarty C, Dimitrov P, Tikellis G, McNeil J, Byrne G, Taylor H, Guymer R**. Exposure to Chlamydia pneumoniae infection and progression of age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* **2005;**161:1013–1019.

85. **Kalayoğlu MV, Galvan C, Mahdi OS, Byrne GI, Mansour S**. Serological association between Chlamydia pneumoniae infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **2003;**121:478–482.

86. **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** Erişim: http://lms.aao.org/lms_one/index.php Erişim tarihi: 12.04.2009.

87. **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.

88. **McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Lutty GA.** Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2002;**43:1986–93.

89. **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.

90. **Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H.** *Koroid Neovaskülarizasyonları ve Fotodinamik Tedavi.*1. Baskı, İstanbul: İstanbul Retina Enstitüsü **2006:** 5–16.

91. **Karaçorlu SA.** Yaşa bağlı maküla dejeneresansında floresein anjiyografi, indosiyanin yesili anjiyografi, optik koherens omografi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006;**2: 20–29.

92. **Snigh R, Jager RD, Alfaro DV, Puliafito C.** The use of optical coherence tomography in the diagnosis and assesment of AMD. 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.

93. **The Age-Related Eye Disease Study Research Group.** A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* **2001;**119:1417–1436**.**

94. **Sönmez K, Atmaca LS.** Yaşa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006;**2: 38–47.

95. **Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) 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;**117:1329–1345.

96. **Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, Ma C, Menchini U, Miller J, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Strong HA, Stur M, Su XY, Virgili G; Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group**. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* **2003;**136:407–418.

97. **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;**25:815–827.

98. **Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group.** Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2007;**114:1868–1875.

99. **Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, MacCumber MW, Marsh MJ, Redford M, Sternberg P Jr, Thomas MA, Williams GA; Submacular Surgery Trials (SST) Research Group.** Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* **2004;**111:1993–2006.

100. **Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, Bressler SB, Holekamp NM, Marsh MJ, Redford M, Schwartz SD, Sternberg P Jr, Thomas MA, Wilson DJ; Submacular**

Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* **2004;**111:1967–1980.

101. **SPSS Inc**. SPSS for Windows. Version 6.0, Chicago: SPSS Inc., **1993**.

102. **Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ**. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* **2001;**119:1259–1265.

103. **Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Csaky KG.** Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Arch Ophthalmol* **2004;**122:1013–1018.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Erol Dülger
Doğum Tarihi ve Yeri	**:** 21.11.1977- Kırcaali
Medeni Durum	**:** Evli
Adres	**:** Güzelyalı Mh. 81207 Sk. No: 8, Özcan Sitesi A/21 01170 Çukurova/ADANA
Telefon	**:** 0 (322) 2483405
Faks	**: -**
E.posta	**:** drerold@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, "Uğur Derman" İngilizce Tıp Bölümü
Varsa Mezuniyet Derecesi	**: -**
Görev Yerleri	**:** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz A.D.
Dernek Üyelikleri	**:** Türk Oftalmoloji Derneği Amerikan Oftalmoloji Akademisi Uluslararası Refraktif Cerrahi Derneği
Alınan Burslar	**: -**
Yabancı Dil(ler)	**:** İngilizce, Bulgarca
Diğer Hususlar	**: -**