



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

**TÜRK YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
POPÜLASYONUNDA KOMPLEMAN FAKTÖR I GEN
POLİMORFİZM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Figen BEZCİ AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2018**



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

**TÜRK YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
POPÜLASYONUNDA KOMPLEMAN FAKTÖR I GEN
POLİMORFİZM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Figen BEZCİ AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanları
Prof. Dr. Bora ELDEM
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecindeki her aşamada değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora Eldem'e, Sayın Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a ve genetik analiz kısmındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül'e öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım mesai arkadaşlarıma ve her zaman bana destek olarak yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu tez, 23.06.2017 tarihli 2017/26 sayılı toplantı kararı ve 13786 numaralı proje kodu ile Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tıp ve Sağlık Birimleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Bezci Aygün F. Türk Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Popülasyonunda Kompleman Faktor I Gen Polimorfizm Sıklığının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji Tezi, Ankara, 2018. Bu çalışmada amacımız Türk toplumunda Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde Kompleman Faktor I (CFI) sıklığını saptamaktır. Hasta grubu YBMD tanısı olan olgulardan kontrol grubu retinayı etkileyecek herhangi bir hastalığı bulunmayan bireylerden oluşturuldu. Tüm olguların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, hipertansiyon varlığı ve YBMD açısından aile öyküsü sorgulandı. Venöz kan örneklerinden CFI *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmleri çalışıldı. SD-OKT ile merkezi makula kalınlığı (MMK), subfoveal koroid kalınlığı (SKK), retiküler drusen varlığı, epiretinal membran (ERM) varlığı ve pigment epitel dekolman (PED) varlığı araştırıldı ve fundus otofloresans çekimleri ile kuru tip YBMD'li hastalarda atrofi alanlarının en geniş çapı ölçüldü. Fundus fotoğrafı ile drusen şekli, büyüklüğü ve yerleşim yeri dökümente edildi. Fundus floresein anjiyografi ile yaş tip YBMD'li hastalarda tanı anındaki lezyon genişliği hesaplandı. İstatistiksel program olarak SPSS 21.0 kullanıldı. Tanımlanmış polimorfizmlerin tümü, HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) için χ^2 testi ile değerlendirildi. Çalışmaya 111 YBMD tanılı hastanın 111 gözü (46 kuru tip, 65 yaş tip) ve 96 sağlıklı kontrolün 96 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 71.9 ± 8.6 (55-90), kontrollerin ortalama yaşı 71.2 ± 6.6 (58-90) yıl olarak bulundu ($p=0.495$). Cinsiyet dağılımı açısından her iki grupta fark yoktu ($p=0.156$). *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p=0.788$, OR=1.055 (0,71- 1,56), $p=0.275$, OR=1.246 (0,83- 1,85) sırasıyla). Ayrıca yaş ve kuru tip YBMD ile kontrol grubu arasında, yaş ve kuru tip YBMD gruplarının kendi aralarında da polimorfizm sıklığı farklı değildi. Değerler yaş ve cinsiyete göre düzeltildiğinde ise *rs10033900* polimorfizmi için kuru tip YBMD grubunda, *rs2285714* polimorfizmi için ise tüm hasta grupta C allel frekansı yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Drusenin arkuat dışında ya da optik disk nazalinde olması, boyutları ve şekli açısından polimorfizm dağılımlarında fark saptanmadı. Retiküler drusen, ERM varlığı ve PED alt sınıfları, lezyon genişliği, atrofi çapı ile polimorfizm dağılımları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. RPE değişikliği içeren kuru tip YBMD olgularında içermeyenlere oranla CT allel sıklığı anlamlı yüksek saptandı, RPE değişikliği içermeyen grupta ise CC alleli daha sık izlendi ($p=0.041$). SKK ölçümlerinde *rs2285714* polimorfizminde TT alleli taşıyıcılarında koroid anlamlı olarak daha ince izlendi ($p=0.030$). Sonuç olarak Türk popülasyonunda CFI *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmleri YBMD ile ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kompleman Faktor I Polimorfizmi, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Türk Popülasyonu

ABSTRACT

Bezci Aygün F. Evaluation of the Frequency of Complement Factor I Gene Polymorphism in Turkish Age Related Macular Degeneration Population. Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2018. Our aim in this study is to determine the frequency of *Complement Factor I (CFI)* patients with Age Related Macular Degeneration (AMD) and in healthy controls in Turkish population. The patient group was composed of individuals with AMD diagnosis and the control group was composed of individuals without any disease affecting retina. All of the cases and controls were questioned about age, gender, smoking history, presence of hypertension and family history in terms of AMD. *CFI rs10033900* and *rs2285714* polymorphism were studied from venous blood samples. Central macular thickness (CMT) and subfoveal choroidal thickness (SCT) were measured, presence of reticular drusen, epiretinal membrane and pigment epithelial detachment were investigated with SD- OCT. At dry type AMD the widest diameter of atrophy areas were measured with fundus autofluorescence in SD- OCT. The drusen location, shape and size was documented with fundus photography. Fundus fluorescein angiography was used to calculate the lesion width at wet type AMD at the time of initial diagnosis. SPSS 21.0 was used as statistical program. All of the identified polymorphisms were evaluated by the χ^2 test for HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium). In this study, 111 eyes of 111 patients with AMD (65 wet type, 46 dry type) and 96 eyes of 96 healthy controls were included. The mean age of the patients was 71.9 ± 8.6 (55-90) and the mean age of the controls was 71.2 ± 6.6 (58-90) years ($p = 0.495$). There was no difference between the two groups in terms of gender distribution ($p = 0.156$). There was no difference between the patient and control groups for *rs10033900* and *rs 2285714* polymorphism ($p = 0.788$, OR = 1.055 (0.71 - 1.56), $p = 0.275$, OR = 1.246 (0.83-1.85), respectively). The frequency of polymorphism between wet, dry type AMD and the control group had no significance, and also among themselves with the wet and dry type AMD groups there was no difference for two polymorphism. When the values were adjusted for age and gender, the frequency of C allele was higher in dry type AMD group for *rs10033900* polymorphism and in all patient group for *rs2285714* polymorphism but it was not statistically significant. No difference between in the distribution of the drusen and polymorphism in terms of its size and shape, whether it was outside the arcuate or nasal to the optic disc. Reticular drusen, ERM presence, PED subclasses, lesion width, atrophy diameter and polymorphism distributions did not differ statistically. The CT allele frequency was found to be significantly higher in patients with RPE pigmentation than in those without it at dry type AMD group. In the group without RPE pigmentation, the CC allele was more frequent ($p = 0.041$). The choroid in TT allele carriers of the *rs2285714* polymorphism was significantly thinner ($p = 0.030$). As a result, *CFI rs10033900* and *rs2285714* polymorphisms in the Turkish population were not associated with AMD.

Keywords: Complement Factor I Polymorphism, Age Related Macula Degeneration, Turkish Population

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.2. YBMD RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.2.1. Sosyodemografik Risk Faktörleri	5
2.2.1.1. Yaş	5
2.2.1.2. Cinsiyet	5
2.2.1.3. Irk	6
2.2.1.4. Sosyoekonomik Durum	6
2.2.2. Oküler Risk Faktörleri	7
2.2.2.1. Refraksiyon Kusurları:	7
2.2.2.2. İris Rengi	7
2.2.2.3. Katarakt / Katarakt Cerrahisi	7
2.2.3. Davranış ve Yaşam Tarzı Faktörleri	8
2.2.3.1. Sigara	8
2.2.3.2. Diyet	8
2.2.3.3. Obezite ve Fiziksel Aktivite	9
2.2.3.4. Güneş Işığı	10
2.2.3.5. İlaç Kullanımı	10
2.2.4.1 Ateroskleroz	10
2.2.4.2. Hipertansiyon (HT)	10
2.2.4.3 Kolesterol Düzeyi	11
2.2.4.4 Diabetes Mellitus (DM)	11
2.2.4.5 Hormonal Faktörler	11

2.2.4.6 İnflamatuar Faktörler	11
2.2.4.7 Genetik Faktörler	12
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU PATOFİZYOLOJİSİ	12
2.3.1. Yaşlanma	12
2.3.2. Oksidatif Stres	13
2.3.3. Kronik İnflamasyon	13
2.3.4. İskemi	14
2.3.5. Mitokondriyal Disfonksiyon	14
2.3.6. Anjiyonez	14
2.4. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TİPLERİ	15
2.4.1. Kuru Tip (Non- Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	15
2.4.1.1. Drusen	16
2.4.1.2. Retina Pigment Epitel Değişiklikleri	19
2.5. YAŞ TİP (NEOVASKÜLER) YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	21
2.5.1. Gizli Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 1)	22
2.5.2. Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 2)	22
2.5.3. Polipoidal Koroidal Vaskülopati	24
2.5.4. Retinal Anjiomatöz Proliferasyon	24
2.5.5. Yaş tip YBMD’de görülebilecek diğer bulgular	25
2.6. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU VE GENETİK	25
2.6.1. ARMS2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility Protein 2) Geni	26
2.6.2. HTRA1 (HtrA Serine Peptidase 1) Geni	26
2.6.3. Lipid Metabolizması Genleri	27
2.6.4. Diğer Genler	27
2.6.5. Kompleman Sistemi Genleri	27
2.7. YBMD’DE KOMPLEMAN SİSTEMİNİN YERİ	29
2.7.1. Kompleman Sistemi Elemanlarının YBMD İle İlişkisi	30
3. GEREÇ- YÖNTEM	34
3.1. KANDAN DNA İZOLASYONU	36
3.1.1. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü	36
3.1.2. Polimorfizm Genotiplendirme Çalışması	37
3.1.2.1. Agaroz jel elektroforezinde kullanılan malzemeler	38
3.2. DNA DİZİ ANALİZİ	39
3.2.1. CFI geni dizileme reaksiyonu	39

3.2.2. Dizileme reaksiyon koşulları	40
3.2.3. Sekans Ürün Pürifikasyonu	40
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

ARMS2	: Age-Related Maculopathy Susceptibility Protein 2
AREDS	: Age Related Eye Disease Study
Anti- VEGF	: Anti- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BDES	: Beaver Dam Eye Study
BMES	: Blue Mountains Eye Study
BlamD	: Bazal Laminar Depozit
BlinD	: Bazal Lineer Depozit
CA	: Coğrafik Atrofi
CFH	: Kompleman Faktör H
CFI	: Kompleman Faktör I
CFB	: Kompleman Faktör B
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
CR1	: Kompleman Reseptör 1
C4BP	: C4 Bağlayıcı Protein
CI	: Güven Aralığı
DAF	: Decay Accelerating Factor
EDCCS	: Eye Disease Case- Control Study
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
FPED	: Fibrovasküler PED
GWAS	: Genome Wide Association Study
HTRA1	: HtrA Serine Peptidase 1
İSYA	: İndosiyanin Yeşil Anjiyografi
İKZ/ DKZ	: İç/ Dış Kollajen Zon
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
LPL	: Lipoprotein Lipaz
LIPC	: Hepatik Lipaz

LALES	: Los Angeles Latino Eye Study
L/Z	: Lutein ve Zeaksantin
MMK	: Merkezi Makula Kalınlığı
OR	: Odds Ratio
PEDF	: Pigment Epitel Kaynaklı Faktör
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PKV	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
RPE	: Retina Pigment Epitel
SD- OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
TIMP 3	: Doku İnhibitör Metalloproteinaz 3
TNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
WARMGS	: Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. RPE ve Bruch membranı arasında bulunan BlamD ve BlinD formasyonu	16
Şekil 2.2. Büyük, orta ve küçük boyutlarda drusen yapıları	19
Şekil 2.3. Ekstramakuler ve optik disk nazalinde drusen yapıları	19
Şekil 2.4. Makulada coğrafik atrofiye ait renkli fundus fotoğrafı ile florosein anjiografi görüntüsü	21
Şekil 2.5. Tip1 KNVM ile yaş tip YBMD'ye ait renkli fundus fotoğrafı ve florosein anjiografi görüntüsü	23
Şekil 2.6. Kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolundan aktivasyon basamakları	28
Şekil 2.7. Kompleman faktor I ve H varlığında C3b'nin inaktivasyonu, Properdin (P) ile stabilizasyonu	33
Şekil 4.1. <i>rs10033900</i> polimorfizminin gruplara göre dağılımı	44
Şekil 4.2 <i>rs2285714</i> polimorfizminin gruplara göre dağılımı	45
Şekil 4.3. Ortalama merkezi makula kalınlığına göre <i>rs10033900</i> ve <i>rs2285714</i> polimorfizminin dağılımı	49
Şekil 4.4 Ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile <i>rs10033900</i> ve <i>rs2285714</i> polimorfizminin dağılımı	49

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa:</u>
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması	42
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımı	42
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında aile hikayesi, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığı dağılımı	43
Tablo 4.4. <i>rs10033900</i> polimorfizminin gruplara göre dağılımı	45
Tablo 4.5. <i>rs2285714</i> polimorfizminin gruplara göre dağılımı	45
Tablo 4.6. Kuru-Yaş tip YBMD’de <i>rs10033900</i> ve <i>rs2285714</i> polimorfizmlerinin dağılımı	46
Tablo 4.7. Sigara kullanımı ve HT varlığının polimorfizmler ile ilişkisi	47
Tablo 4.8. Optik disk nazalinde drusen, arkuat dışında drusen ve retiküler drusen varlığı ile polimorfizm ilişkisi	47
Tablo 4.9. Anti- VEGF sayısı, lezyon genişliği ve atrofi alanı ortalaması ile polimorfizm dağılımı	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), makulayı etkileyen ve santral görme keskinliğinde azalmaya yol açan bir hastalıktır (1). Bruch membranı, koryokapillaris ve retina pigment epiteli üzerinde geri dönüşümsüz ve ilerleyici dejenerasyona sebep olur (2). Gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyon sayısındaki artışa bağılı olarak YBMD görülme sıklığı da artmaktadır (1). Bu durum YBMD'yi ciddi bir halk sağılığı sorunu haline getirmektedir.

YBMD kuru tip (nonneovasküler veya atrofik) ve yaş tip (neovasküler veya eksudatif) olmak üzere iki farklı klinik ile karşımıza çıkabilir. Kuru tip drusen, retina pigment epitel (RPE) anomalileri ve atrofi ile karakterize iken, yaş tipte koroidal neovaskülarizasyon gelişimi izlenir (3). Erken ve orta evre YBMD'de orta ya da büyük boyutlarda yumuşak drusena az miktarda görme kaybı eşlik edebilir. Geç dönemde ise görme kaybı ile beraber neovasküler YBMD ve coğrafik atrofi (CA) gelişir (4). YBMD prevelansı açısından 2013 yılı ve öncesinde toplum tabanlı yapılan 39 çalışmanın dahil edildiğı bir meta- analizde; Asya, Afrika, Avrupa ve Latin toplulukları bulunmaktaydı. Bu meta analize 30- 97 yaş aralığında bulunan hastalar alınmış ve sonucunda erken, geç ya da herhangi bir YBMD prevelansı sırasıyla %8.01, %0.37 ve %8.69 olarak bulunmuştur. Erken ve herhangi bir dönemdeki YBMD Avrupa'lılarda Asya'lılara göre daha sık izlenirken, erken ve geç YBMD'nin her ikisi de Avrupalılarda Afrikalılara göre daha sık izlenmiştir. Asya ırkı ve Afrika ırkı arasında prevelans açısından fark görülmemiştir. YBMD hastalarında gün geçtikçe görülen artışa bağılı olarak 2020 yılında bu hastalıktan etkilenecek insan sayısının 196 milyona, 2040 yılında ise 288 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5).

YBMD etiyolojisinde genetik, çevresel ve demografik özellikler gibi pek çok farklı neden rol oynamaktadır (6). Çevresel etkenler arasında; sigara içicisi olmak, az miktarda meyve tüketmek, yüksek kolesterolü diyet, yüksek glisemik indeks, obezite, yüksek diastolik kan basıncı, katarakt cerrahisi öyküsü ve hipermetropi vardır (7). Mikronütrisyon ve diyet değişikliklerinin YBMD üzerine olan etkisi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır fakat kesinlik kazanmış veriler yoktur (8). Son

yıllarda yapılan çalışmalar YBMD ve genetik arasındaki ilişki üzerinde yoğunlaşmaktadır. YBMD ile ilişkisi gösterilen ilk kompleman yolak polimorfizmi *kompleman faktör H (CFH)* geninde tespit edilen Y402H polimorfizmidir (9), Avrupalılarda bu varyant sıklığı %30-35 oranında pozitif olarak saptanmış daha sonra yapılan çalışmalarla bu genetik varyasyon ile YBMD ilişkisi doğrulanmıştır (10). Saptanan gen değişikliklerinin en önemlileri 1. kromozomda yer alan *CFH* ve 10. kromozomda yer alan *ARMS2 /HTRA1* genleridir. Orta düzeyde önemli olanlar arasında; *C3*, *kompleman faktör I (CFI)*, *kompleman faktör B (CFB)* gen varyantları bulunmaktadır, daha az düzeyde etkili olan genler de bulunmuştur. YBMD kompleman kaskadının son basamağında etkili olan *C9* ile de ilişkilendirilmiştir (11-13). YBMD'nin genetik zemininde daha çok kompleman sistemi alternatif yolağında görev alan elemanların etkin rolü olduğu görülmektedir.

Kompleman faktörü I, hepatositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen kompleman sisteminin önemli bir bileşenidir ve üç kompleman yolu için düzenleyici bir serin proteazdır (14). İnaktif halde bulunur, aktive olduğunda *C3b* ve *C4b*'nin alfa zincirlerini parçalayarak kompleman yolaklarını inaktive eder (15, 16). *CFI*'nin düzenleyici önemi bazı gen varyantlarının 'Hemolitik Üremik Sendrom' ve 'Sistemik Lupus Eritematozis' gibi hastalıklara sebep olmasıyla kendini göstermektedir (17, 18). Drusenin yapısında bulunan amiloid betanın *CFI*'ya bağlanarak, *C3b* parçalama işlevini yerine getirmesini önlediği ve sonuç olarak kronik bir inflamasyona sebep olduğu bildirilmiştir (19). Japonya (20) ve Çin'de (21) *CFI* üzerine yapılan çalışmalarda YBMD ile ilişki bulunurken Ciprani ve ark.'larının yaptığı (22) bir çalışmada ilişki bulunmamıştır. Bu durum gen düzeyinde saptanan varyasyonların toplumsal olarak değişebileceğini göstermektedir.

CFI gen polimorfizmi kompleman faktör I protein üretiminde değişikliğe neden olarak YBMD riskini artırabilir. Fagerness ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ilk olarak *CFI rs10033900* polimorfizmi ile YBMD arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu polimorfizmde mutant C allelinin YBMD riskini azalttığı da bildirilmiştir (11). Diğer bir geniş kapsamlı çalışmada ise *CFI rs2285714* polimorfizmi ile YBMD ilişkili bulunmuş özellikle TT alelli taşıyanlarda

CT alelli ya da CC alelli taşıyanlara göre hastalık riskinde artışa sebep olduğu vurgulanmıştır (23).

Bizim bu çalışmadaki amacımız daha önce Türk populasyonunda değerlendirilmeyen *CFI rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmlerinin yaş ve kuru tip YBMD'de görülme sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak tespit etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

YBMD, koroid, retina ve retinal pigment epitelindeki ortaya çıkan değişiklikler ile görme kaybına neden olur. YBMD gelişiminde; retina pigment epitelinde lipofusin birikimi, Bruch membranında biyokimyasal ve yapısal değişiklikler ve oksidatif stres rol oynar. Hastalık drusen, RPE değişikliği, coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, subretinal veya koroidal neovaskülarizasyon ve diskiform skar şeklinde görülebilir (24).

2.1. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun artan yaşla beraber görülme sıklığının artması toplum tabanlı yapılan çalışmalarda ortak bir tespittir. Avrupada toplum tabanlı yapılan ilk major çalışma olan Rotterdam çalışmasında geç dönem (neovasküler, coğrafik atrofi) YBMD prevalansı %1.7 olarak bildirilmiştir. Drusen boyutlarının retina pigment epitel değişikliklerinin de yaşla beraber arttığı görülmüştür (25). Benzer sonuçlar Beaver Dam Eye Study (BDES) grubunda da izlenmiş; eksudatif YBMD prevalansı 43- 54 yaş aralığında %0.1 iken 75 yaş üzerinde %5.2 olarak bulunmuş, coğrafik atrofi açısından bu oran sırasıyla %0 ve %2 olarak tespit edilmiştir. Erken dönem YBMD için ise prevalans 43- 54 yaş aralığında %8.4, 75 yaş üzerinde %29.7 olarak bulunmuştur (26). Avustralya’da yapılan Blue Mountains Eye Study (BMES) grubunda erken dönem YBMD prevalansı 55 yaş ve altında %1.3, 85 yaş ve üzerinde %28 iken geç dönem YBMD prevalansı sırasıyla %0 ve %18.5’dir (27). Bahsi geçen 3 çalışmada da stereoskopik çekilen makula fotoğrafları temel alınmış ve lezyonlar Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)’ine göre evrelendirilmiştir. Neovasküler makula dejenerasyonunun ve coğrafik atrofının özellikle 75 yaş ve üzerinde daha sık ortaya çıktığı görülmektedir.

YBMD sıklığı konusunda kesin bir rakam vermek zordur. Toplumsal farklılıklar söz konusudur. Yapılan çalışmalarda beyaz ırkta daha sık ortaya çıktığı

görülmüştür (28). Örneğin YBMD'nin alt tipi olan coğrafik atrofi prevalansı Avrupalılarda %1.11, Afrikalılarda % 0.14, Asyalılarda % 0.21 ve İspanyollarda %0.16 olarak bulunmuştur. Erken ve geç dönem YBMD sıklığı Asyalılarda, Avrupalılara ve Kuzey Amerikalılara göre daha az izlenmiştir (5).

Geç dönem yaşa bağlı makular hastalığın 5 yıllık insidansı ABD BDES grubu ve European Rotterdam Study grubunda 65- 75 yaş aralığında sırasıyla % 1.3 ve % 0.6'dır, 75 yaş ve üzerinde ise sırasıyla % 5.4 ve % 2.8'dir (29). Erken dönem YBMD insidansı ise Beaver Dam grubunda 65- 75 yaş ve 75 yaş üstünde sırasıyla % 16 ve % 23 iken Rotterdam grubunda % 7 ve % 18 bulunmuştur. Rotterdam grubunda BDES'e göre erken ve geç dönem YBMD insidans yüzdeleri her iki yaş grubunda da daha düşük bulunmuştur (30). BMES grubunda ise BDES ile benzer olarak yaştan bağımsız 5 yıllık insidans geç dönem YBMD'de sırasıyla %1.1 ve %0.9 iken erken dönem YBMD'de %8.7 ve %8.2 olarak bulunmuştur (31).

2.2. YBMD RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Sosyodemografik Risk Faktörleri

2.2.1.1. Yaş

YBMD gelişiminde en önemli risk faktörü ileri yaştır. Özellikle 75 yaş ve üzerinde sıklığı artmaktadır (3). Watermen Study grubunda orta ve ileri düzey YBMD için 60 yaş üzerinde her dekatta riskin iki kat arttığı görülmüştür (32). Friedman ve ark.'da artan yaşla beraber YBMD sıklığında ciddi bir artış saptamıştır (27).

2.2.1.2. Cinsiyet

YBMD sıklığı açısından kadın erkek arasında pek çok çalışmada anlamlı bir fark izlenmemiştir. BDES grubunun insidans çalışmasında 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre sıklığın arttığı belirtilmiştir (28). BMES grubunda ise yumuşak drusen

sıklığı kadınlarda erkeklere göre yüksek saptanırken bu durum retinal pigment epitel değişiklikleri için geçerli bulunmamıştır (26).

2.2.1.3. Irk

YBMD için beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (27). Ayrıca İspanyollarda beyaz ve siyah ırka oranla sıklık daha az saptanmıştır (33).

Los Angeles Latino Eye Study (LALES) grubunda latin kökenli olanlarda da erken dönem YBMD görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (34). Asya ve Afrika toplumlarında Avrupa'ya göre oranlar düşüktür (5).

2.2.1.4. Sosyoekonomik Durum

Singapur'da 2008 yılında yapılan bir araştırmada gelir düzeyi ile YBMD arasında ilişki bulunamazken düşük eğitim düzeyi ile erken dönem YBMD arasında ilişki bulunmuştur bu durum 2014 yılında Kore'de yapılan bir çalışma ile Kore halkı üzerinde de doğrulanmıştır (35, 36). Vitamin kaynağı az fakat yağ içeriği yüksek gıdaların tüketilmesi YBMD riskini arttırmaktadır (34). BDES grubunun katarakt, YBMD ve görme bozukluğu olan hastalar üzerindeki verileri ise eğitim seviyesinin ve düşük gelirin katarakt ve görme bozukluğu ile ilişkili olduğu ancak her ikisinin de YBMD ile ilişkili olmadığı yönündedir (37). Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur fakat eğitim seviyesi hayat tarzında, davranışlarda değişiklik yaratabileceği için YBMD için risk faktörü olabilir (38).

2.2.2. Oküler Risk Faktörleri

2.2.2.1. Refraksiyon Kusurları:

Age Related Eye Disease Study (AREDS) grubunda YBMD ve hipermetropi arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir. Hipermetropi özellikle geniş büyük drusen ve neovasküler YBMD ile ilişkili bulunmuştur (39). BMES grubunun çalışmasında ortalama sferik ekivalan artışı ile geç dönem YBMD arasında ilişki bulunmazken, ortalama sferik ekivalanda her 1 dioptrilik artışın riski erken dönem YBMD’de arttırdığı görülmüştür (40). Hipermetropi ve YBMD arasındaki ilişkinin nedeni bilinmemektedir (39). Asya kökenli üç büyük etnik grup (Çin, Malezya, Hindistan) üzerinde yapılan çalışmada myopik refraksiyon artışı ile YBMD gelişimi arası ters ilişki saptanmış olup bu durum özellikle Çin toplumunun erkek bireylerinde anlamlı bulunmuştur (41).

2.2.2.2. İris Rengi

Yüksek melanin miktarı güneş ışığına bağlı meydana gelen oksidatif hasara karşı koruyucu olabilir fakat literatür bu konuda net değildir (38). Açık renk iris ile YBMD gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcut olduğu gibi (42, 43), herhangi bir ilişkiye rastlamayan yayınlar da sıktır (7, 44). Beaver Dam grubunun çalışmasında iris rengi ve YBMD insidans ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (45).

2.2.2.3. Katarakt / Katarakt Cerrahisi

Katarakt ve katarakt cerrahisi ile YBMD arasındaki ilişki literatürde açık değildir. BMES grubu 1999 yılındaki çalışmasında katarakt tipleri ve cerrahi öyküsü olması ile erken ya da geç dönem YBMD gelişimi arasında ilişki saptamamıştır (46). Klein ve ark.’ları YBMD gelişimi ve katarakt tipleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlamamıştır fakat 5 ve daha uzun yıllar önce katarakt ameliyatı geçirenlerde, ameliyattan sonra 5 yıl ve daha az geçenlere kıyasla geç tip YBMD insidansında artış

tespit etmişlerdir (47). LALES grubu yumuşak drusen ile nükleer katarakt arasında ilişki olduğunu ve katarakt ameliyatı sonrası ileri tip YBMD insidansında 3 kat artış olduğunu bildirmiştir (42). Katarakt cerrahisi sonrası YBMD sürecinin hızlanması ve ileri YBMD sıklığındaki artışın sebebi olarak kataraktlı lensin UV ışınlarına karşı koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile inflamatuvar sürecin etkin hale geçmesi olduğu düşünülmektedir (38).

2.2.3. Davranış ve Yaşam Tarzı Faktörleri

2.2.3.1. Sigara

Sigara tüketimi ile YBMD arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Günlük tüketilen sigara miktarı ile hastalığın gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen, önemli olanın miktarı değil zaman olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (48). Sigaranın içerdiği toksik ajanlar aracılığıyla RPE hücrelerinde oksidatif hasara yol açıp, vasküler değişiklikler ve inflamasyonu tetikleyerek YBMD gelişimine öncü olduğu düşünülmektedir. Sigarayı bırakan insanlarda da hiç kullanmayanlara göre artmış risk mevcuttur (49).

2.2.3.2. Diyet

Lutein ve zeaksantin gibi spesifik karotenoidlerin tüketimi YBMD gelişimi ile ters ilişkilidir. İlk olarak 1994 yılında yapılan bir çalışmada YBMD gelişimi ve diyet arasındaki ilişki incelenmiştir. Lutein ve zeaksantin (L/Z) özellikle koyu yeşil, yapraklı sebzelerde bulunan ve YBMD gelişimini önemli derece azalttığı gösterilen karotenoidlerdir. Günlük 6 mg tüketilen luteinin YBMD gelişimini %43 oranında azalttığı gösterilmiştir, ayrıca vitamin C ve vitamin E tüketiminin de azalmış risk ile ilişkili olduğu görülmüştür (50). Monoansature, poliansature yağlar ve yüksek miktarda linoleik asit tüketiminin YBMD riskinde artışa sebep olduğu, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve eğitim durumu gibi diğer risk faktörlerini eşitlediğimizde ortaya çıkmıştır. Fakat omega 3 ve balık tüketimi bu riski azaltmaktadır (51). Retinal

fotoreseptörler, lipit peroksidasyonu sonrası serbest radikaller tarafından hasara uğratılır. Çinko, selenyum, mangan ve bakır gibi mineraller ise antioksidan etki ile retinanın korunmasında görev alıyor olabilir (49). AREDS grubunun yaptığı çalışmada sadece çinko ya da çinko+ antioksidan (vit c, vit E, beta- karoten) alanlarda geç tip YBMD gelişim riskinin azaldığı görülmüş, görme keskinliği kaybı oranlarında çinko+ antioksidan alan grupta azalma görülmüştür. AREDS grubunun bir diğer çalışmasında ise formülasyon biraz daha değiştirilerek omega 3, lutein ve zeaksantin eklenmiş ve çinko miktarı azaltılmıştır. Bu çalışmada da L/Z desteğinin neovasküler YBMD riskini ve YBMD progresyonunu azalttığı görülmüş, omega 3'ün bir katkısı izlenmemiştir. AREDS grubunun önerisine göre, çok sayıda orta derecede drusenı olan, en az bir büyük drusenı olan, santral olmayan coğrafik atrofisi olan ve bir gözde ileri derecede YBMD'si olan hastalara mikronutrisyon önerilebilir (52, 53).

Alkol tüketimi ile ilgili bilgiler netlik kazanmamıştır. YBMD ile alkol tüketimi arasında bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamazken (54) bazılarında ilişkili olduğu gösterilmiştir (55, 56).

2.2.3.3. Obezite ve Fiziksel Aktivite

BMES grubunun 10 yıllık izleminde artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve ileri tip YBMD gelişimi arasında ilişki saptanırken, erken tip YBMD ile böyle bir ilişki bulunamamıştır (57). BDES grubu ise sigara içmeyen kadınlarda geç ve erken tip YBMD gelişimi ve artmış VKİ arasında ilişki olduğunu göstermiştir (58).Gopinath ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada fiziksel aktivitenin cinsiyet, sigara ve VKİ sabitlendiğinde YBMD üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (59). Fakat Seddon ve ark.'ları haftada 3 kez yapılan güçlü fiziksel aktivitenin riski %25 azalttığını söylemektedir (60).

2.2.3.4. Güneş Işığı

Khan ve ark. coğrafik atrofi ile güneş yanığına eğilimli cildi olan hastalarda sınırdan bir ilişki bulmuş fakat güneş ışığı ve YBMD arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (43). BDES grubu yazın dışarda geçirilen zaman ile geç YBMD arasında iki kat artmış risk saptamıştır (61).

2.2.3.5. İlaç Kullanımı

İlaç kullanımı ve YBMD arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Statin kullanımının YBMD riskini azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (62).

2.2.4. Diğer Risk Faktörleri

2.2.4.1 Ateroskleroz

Rotterdam çalışma grubu 85 yaş ve altında karotis bifürkasyonunda plak bulunan hastalarda 4.7 kat, ortak karotis arterde plak bulunanlarda ise 2.5 kat artmış YBMD riski olduğu bulunmuştur (63).

2.2.4.2. Hipertansiyon (HT)

BDES grubu yaş ve cinsiyet faktörlerini eşitlediklerinde, kontrolsüz HT ve kan basıncı ile YBMD gelişimi arasında bir ilişki bulamazken, yüksek nabız basıncı ile retinal depigmentasyon ve yaş tip YBMD arasında ilişki göstermiştir (64). HT ve kan basıncı konusunda literatürde netlik yoktur (65).

2.2.4.3 Kolesterol Düzeyi

Eye Disease Case- Control Study (EDCCS) grubu yüksek serum kolesterol düzeyi ile 4 kat, orta seviyede artmış serum kolesterol düzeyi ile 2 kat artmış yaş tip YBMD riski olduğunu bildirmiştir (52).

2.2.4.4 Diabetes Mellitus (DM)

Choi ve ark. Koreliler üzerinde yaptıkları çalışmalarında DM olanlarda YBMD riskini yüksek bulmuştur (66). Bir meta-analizde ise diyabetin erken tipe oranla geç tip YBMD için daha güçlü risk faktörü olduğu bildirilmiştir (67).

2.2.4.5 Hormonal Faktörler

Östrojenin YBMD'ye karşı koruyucu olduğu yönünde veriler mevcuttur. EDCCS grubunun yaptığı çalışmada postmenapozal östrojen kullanan kadınlarda yaş tip YBMD gelişim riskinin azaldığı görülmüştür (51). Women's Health Initiative Sight Exam çalışmasında ise kombine östrojen ve progesteron tedavisinin yaş tip YBMD için koruyucu olduğu gösterilmiştir (68).

2.2.4.6 İnflamatuvar Faktörler

YBMD gelişiminde inflamasyonun rolü vardır. Seddon ve ark.'larının geç tip YBMD olan ve olmayan hastalarda CRP düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, YBMD ve inflamasyon ilişkisini kanıtlar nitelikte CRP düzeyleri YBMD'li hastalarda yüksek bulunmuştur (69). Johnson ve ark.'larının çalışmasında membran örneklerinde RPE ve drusen yapısında kompleman sistem elemanlarına rastlanmıştır. Dejenere olan RPE dokusunun, kompleman sistem atağı sonrasında oluştuğu, inflamatuvar sürecin devamında ve drusen formasyonunun gelişiminde

potansiyel oluşturduğu düşünülmüştür (69). Bu durumda inflamasyon lehine yorumlanabilir.

2.2.4.7 Genetik Faktörler

Genetik faktörlere bağlı YBMD gelişim riski %23 olarak bulunmuş ve birinci derece akrabalarda göreceli olarak daha genç yaşta artmış oranlar izlenmiştir (70).

2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU PATOFİZYOLOJİSİ

2.3.1. Yaşlanma

Fotoreseptör ve ganglion hücreleri: Foveada bulunan kon yoğunluğu yaklaşık 8. dekada kadar korunur. Buna rağmen santral ve periferel rod ve ganglion hücre kaybı daha yaygındır. Artan yaşla beraber fotoreseptör dış segmenti RPE'nin bozulmuş fagositoz özelliğinden dolayı organizasyonunu kaybeder. RPE apikal yüzeyinde dış segment materyali ve lipofusin birikimi başlar (37).

Retina pigment epiteli: Radyasyon, ışık ve oksijen metabolizması gibi nedenlerle fotoreseptör dış segment fosfolipid molekülleri peroksidasyona uğrar. Fagosit edilen hücreler lizozomlar tarafından tanınmaz ve RPE lizozomlarında lipofusin birikimi meydana gelir. RPE hücrelerinde artan yaşla beraber enzimatik inaktivasyon oluşur, serbest radikaller RPE hücrelerini de zarara uğratar. Yaşla beraber artışı devam ediyor olsa da özellikle 2. dekatta lipofusin birikimi görülürken, melanolizozom ve melanofuksin granüllerinin birikimi de artar. RPE sitoplazması da yaşla beraber azalır ve hücre, fonksiyonlarını yerine getiremeyip ölür (37).

Bruch membranı: Bruch membranının iç ve dış kollajen zon (İKZ/ DKZ) ve bunları ayıran elastik lamina olmak üzere 3 tabakadan oluştuğu düşünülebilir. Artan yaşla beraber Bruch membranında kalınlaşma meydana gelir; hayatın ilk dekadında 2 µ iken 10. dekatta bu değer 4.7 µ'a ulaşmaktadır. Kalınlaşmaya 3 tip değişiklik eşlik eder. Membrana bağlı cisimler ve bant materyal şeklinde görülen kollajen depozitler

hem İKZ hem de DKZ’de birikir. Mineralize depozitler ise özellikle orta yaşlı bireylerde elastik lamina da birikim gösterir. Bunun yansıra özellikle kollajen tabakada hyalinize materyal birikir ve koryokapillariste bulunan kapillerlerin arasını genişletir. Bruch membranı lipid içeriği ve peroksidasyonu 4. dekattan sonra artmaya başlar ve bu da anjiojenik sitokin kaskadını aktifleyerek neovaskülarizasyonu tetikler. Tüm bu değişiklikler Bruch membranından geçen sıvı oranını azaltmaktadır (37).

Koroid: Artan yaşla beraber koroidal kapiller yoğunluğunda ve koroidal kalınlıkta azalma görülür (71).

2.3.2. Oksidatif Stres

Hücre içi lipofusin artışı, güneş ışığı maruziyeti, sigara kullanımı ve inflamasyon gibi faktörler fotoreseptör dış membranında bulunan lipidlerin peroksidasyonu için uygun bir ortam sağlar (72). RPE hücrelerinin içinde yaşlanmayla biriken lipofusin granülleri vitamin A ve lipid peroksidaz içerir. Lipofusinin sürekli görünür ışığa (400-700nm) ve yüksek oksijene (~70mmHg) maruz kalması ROT’ların (reaktif oksijen türleri) sentezlenmesine ve muhtemel RPE hasarına neden olmaktadır. RPE içindeki melanozomların artan yaşla beraber sayısının azalması ROT’ların tutulumunu azaltmaktadır. Fototoksik melanin-lipofusin kompleksleri (melanolipofusinler) yaştan artmasıyla oluşur ve tek başına lipofusin birikiminden daha çok RPE’ye zarar vererek YBMD’nin başlamasına neden olabilir (73, 74).

2.3.3. Kronik İnflamasyon

Yapılan histopatolojik çalışmalarda YBMD’li hastalarda submaküler ve parafoveal alanda artmış makrofaj sayısı belirlenmiştir (75). C reaktif protein de hastaların serumlarında ve koroidlerinde yüksek saptanmıştır. Bu, bölgede kronik bir inflamasyonun olduğunu gösterir (65).

2.3.4. İskemi

Artan yaşla beraber koryokapillarisde damar çapı ve sayısında meydana gelen azalma ile Bruch membranının geçirgenliğinde meydana gelen azalma, koroid retina arası difüzyonun bozulmasına neden olur. Sigara gibi kan akımını engelleyen faktörler de işin içine girerse iskemi gelişir (49).

2.3.5. Mitokondriyal Disfonksiyon

Yaşlanma veya oksidatif stres sonucu mitokondrideki hasar, enerji metabolizması ve homeostazında bozukluğa neden olur ve apoptotik yolları aktive eder. RPE'nin metabolizmanın en aktif bölgesi olmasından dolayı bozulmuş mitokondriyal fonksiyon RPE'nin dejenerasyonu ile sonuçlanabilir ve fotoreseptör hücreleri besin alımında yetersiz kalır (76).

2.3.6. Anjiojenez

Yeni damar oluşumu olan anjiojenez, YBMD'de Bruch membranının kalınlaşıp geçirgenliğinin azalması, koroidal kan dolaşımında azalma, iskemi gibi durumlar sonrasında başlar. Anjiojenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Yeni oluşan koroidal damarlar ilerleyerek Bruch membranını deler ve RPE altına ya da retina altına ilerler. Yeni oluşan damarlarda kan- retina bariyeri gelişmediği için retina içi tabakalara sıvı, lipid, protein kaçaqları olur. Anjiojenezin en önemli uyarıcısı RPE tarafından salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) iken inhibitörü ise pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)'dür (77).

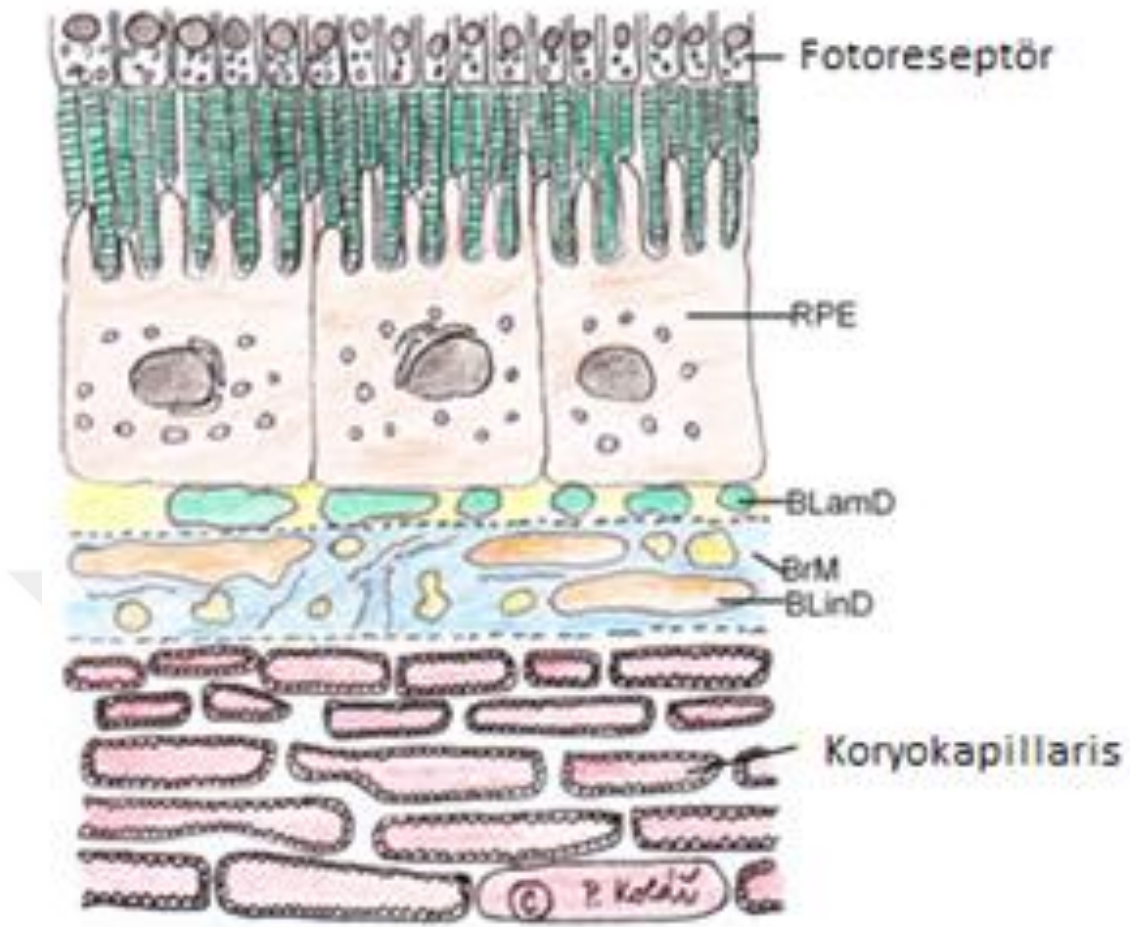
2.4. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TİPLERİ

2.4.1. Kuru Tip (Non- Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Kuru tip YBMD klinik tanısı için arka segment muayenesinde küçük ya da orta veya büyük boyutlarda drusen, buna eşlik eden ya da etmeyen RPE bozuklukları görülmelidir. RPE’de fokal hiperpigmentasyon, non-coğrafik atrofi ve coğrafik atrofi gelişebilir. YBMD’nin %90’ından sorumlu olmasına rağmen görme kaybı riski düşüktür (78).

Membranöz depozitler, bazal laminar depozitler (BlamD) ve bazal lineer depozitlerin (BlinD) varlığı YBMD oluşum öncüleridir (37).

- **Bazal Laminar Depozit (BlamD):** RPE hücrelerinin plazma membranları ile bazal membranları arasında yer alır. Başlangıçta dağınık formda, Bruch membranında bazofilik segmentasyona yol açarak ya da drusen önünde görülür. Erken ve geç formları vardır. Erken form normal yaşlanma ile de oluşabiliyor olsa da ileri tip YBMD’de de görülür. Işık mikroskopisinde erken dönem depozitler eozinofilik boyanır, picro- Mallory ile de mavi tutulum görülür. Geç formu ise kalın ve hyalinizedir, picro- Mallory ile kırmızı boyanır (79).
- **Bazal Lineer Depozit (BlinD):** RPE bazal membranı ve Bruch membranı iç kollajen zonu arasında bulunur. Depozitin çoğunluğunu membranöz debrisler oluşturur. Yumuşak drusenin yapısının buradan köken aldığı düşünülmektedir. RPE ve Bruch membranının arasında yer aldığından birbirlerine tutunma konfigürasyonlarını bozabilir (80) (Şekil 2.1).
- **Membranöz Depozit:** RPE bazal membranının anteriorunda ve posteriorunda (BlinD’nin komponenti olarak, yumuşak drusen bu plandan gelişir) ve de subretinal boşluk olmak üzere gözde 3 yerde birikirler. İçerikleri etraflarındaki hücrelerden farklı olarak katı lipid yapıdadır (37).



Şekil 2.1. RPE ve Bruch membranı arasında bulunan BlamD ve BlinD formasyonu
(Kolar, Petr. "Classification and Clinical Features of AMD." (2013))

2.4.1.1. Drusen

YBMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilir. RPE bazal membranı ve Bruch membranı iç kollajen zonu arasında bulunan ekstrasellüler depozit birikimidir. Drusenin yapısında karbonhidrattan zengin kor bölgesi vardır. İçeriklerinde nötral yağlar ve fosfolipid bulunmaktadır. Ayrıca apolipoprotein E, immunoglobulinler, C5, C5b-9 terminal kompleksi, fibrinojen, trombospondin ve vitronektin bulunur (81). Şekil, renk ve morfolojisine göre sınıflandırılabilir.

- **Drusen Boyutuna Göre;**

Fundus muayenesinde optik disk kenarından geçen ana retinal venin kalınlığı ile drusen yapısının en kısa çapı karşılaştırılarak tahmin edilmektedir (82) (Şekil 2.2).

Küçük drusen; <63 µm (retinal ven kalınlığının yarısından az)

Orta drusen; 63- 124 µm (retinal ven kalınlığının yarısına eşit ya da büyük fakat tam kalınlığından az)

Büyük drusen; ≥ 125 µm (retinal ven kalınlığından büyük)

- **Klinik Görünümüne Göre;**

Sert, küçük drusen; Sert drusen genellikle küçük ve keskin sınırlıdır. 30-50 µm büyüklüğüne ulaştıklarında retinada fark edilebilirler (37). Genellikle kümeler halinde bulunurlar. Fovea temporalinde çok sayıda olabilir. Kümeler halinde bulunan sert küçük drusen sayısı arttıkça kümeler birbirine dokunmaya başlayabilir bu durum klinikte yumuşak, büyük drusen görünümüne yol açabilir, Sarks ve ark. buna'psodosoft'drusen demişlerdir. Bu oluşum orta yaş civarında, orta ya da ileri evre YBMD'de gözlenebilir (83).

Küçük drusen histolojik olarak hyalinize materyalden oluşan globuler depozitler içerir. Postmortem çalışmalarda en sık görülen drusen formu budur, 46 gözün çalışmaya alındığı 36-94 yaş aralığında sert drusen sıklığı %83 olarak izlenmiştir (84). Patolojik çalışmalarda küçük drusenin YBMD için risk faktörü olmadığı, 50 yaş ve üzerinde görülebilir olduğu bildirilse de (84), BDES grubu çalışmasında küçük drusenin kapladığı alan büyükse orta drusena progresyon riskini %17, azsa %8 bulmuştur (85). Fundus florescin anjiografide (FFA) erken dönemde hiperfloresandır (26). İndosiyanin yeşil anjiografide (İSYA)'da ise görünümü hiper, hipo ya da izofloresan olabilir (86).

Yumuşak, büyük drusen; Yumuşak drusen genellikle 250 µm çapında belirsiz sınırları olan sarı solid görünümlü ve konfluen yapıda oluşumlardır. Sarks ve

ark. büyük, daha belirgin sınırları olan drusenı 'granüler drusen', sarı, yüzeysel orta büyüklükte ve belirsiz sınırları olan drusenı ise 'soft membranöz' drusen olarak adlandırmıştır. Çapı 500 µm'den büyük olanlarda seröz sıvı birikimi eşlik edip drusenoid pigment epitel dekolmanı (PED) gelişimine sebep olabilir (83). Granüler yumuşak drusenin içerdiği granüler yapıda; amorf materyalin membran bağımlı globulleri, küçük membran parçaları ve diğer hücre debrisleri yer alır. Membranöz form ise BlinD ile benzer içeriğe sahiptir (87). Orta büyüklükteki drusena kıyasla büyük drusenin ileri evre YBMD geliştirme riski daha yüksektir. Her iki gözde de büyük drusenli olan hastalarda 10 yıl içerisinde ileri evre YBMD gelişme riski RPE anormallikleri olmaksızın %36 olarak bulunmuştur (88). FFA'da gecikmiş hiperfloresans verirken, İSYA'da ise zıt olarak hipofloresan özellik gösterirler (89).

Gerileyen ve Kalsifik Drusen; Keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, RPE incilmesi veya atrofisinin eşlik edebildiği, makrofaj invazyonuna bağlı olarak membranöz debrislerin kaldırılması sonrası olduğu düşünülmektedir. Materyal glial hücreler ya da kollajen fiberler tarafından hapsedilir ya da distrofik kalsifikasyon gelişir (37).

Bazal Laminer Drusen/ Kutiküler Drusen; Sıklıkla 40- 50 yaş aralığında görülen, her iki gözde de simetrik olarak bulunan çok sayıda, yuvarlak, tek düze 50-75 µm çapında sub- RPE yerleşimli depozitlerdir. Subretinal sarı vitelliform materyal de eşlik edebilir. FFA'da erken ve geç dönemde hiperfloresan noktalar şeklinde görülür buna 'yıldızlı gökyüzü' görünümü adı verilir. Vitelliform materyal varsa İSYA sırasında hipofloresan refle verir (37).

Ayrıca drusen makula dışı alanlarda ekstramakuler olarak, optik disk nazalinde ya da periferde bulunabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Büyük, orta ve küçük boyutlarda drusen yapıları



Şekil 2.3. Ekstramakuler ve optik disk nazalinde drusen yapıları

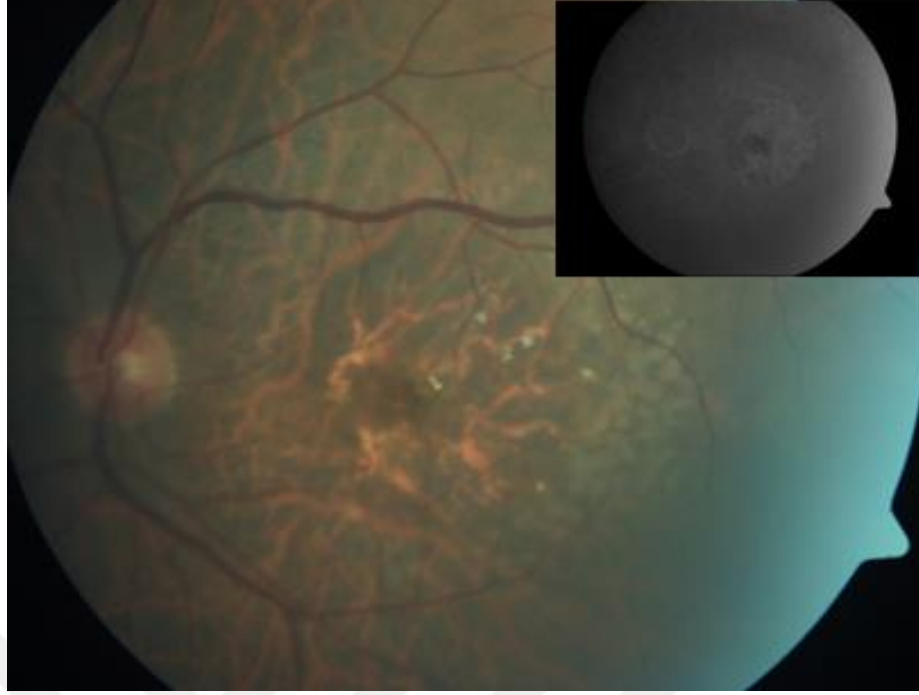
2.4.1.2. Retina Pigment Epitel Değişiklikleri

Non- Coğrafik Atrofi; Coğrafik atrofinin öncülü gibi düşünülebilir. Belirgin sınırları yoktur, RPE’de yama tarzında incelme, depigmentasyon ya da hipopigmentasyon şeklinde görülür. Bu alanlar daha sarı ya da altta bulunan koroidin

belirginleşmesinden dolayı daha pembe görülebilir (37). Non- coğrafik atrofik alanlar FFA'da diffüz hiperfloresan görülür fakat coğrafik atrofi alanları kadar parlak değildir ayrıca retiküler ve punktat hiperfloresan patern de gösterebilir (86).

Fokal Hiperpigmentasyon; Drusen olmayan retina alanlarından gelişir. RPE düzeyinde ya da intraretinal olabilir. Hiperpigmentasyon; depigmentasyon ya da hipopigmentasyona göre daha sık izlenmektedir (37).

Coğrafik Atrofi; Kuru tip YBMD'nin son dönemidir. Drusenın üzerinde bulunan RPE değişiklikleri sonrasında drusen materyalinde gerileme ve yerini coğrafik atrofiye bırakma durumu söz konusu olabilir (90) (Şekil 2.4). RPE değişiklikleri sıklıkla perifoveal alandan başlayıp fovea fonksiyonlarını tehdit eder hale gelir, bazı formlarda ise atrofi mikroretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve at nalı şeklinde santral fovea etrafında genişleyerek 'bull's eye' paterni oluşturur (91). AREDS grubunun bir çalışmasında coğrafik atrofi gelişme riski; çapı >125 µm olan drusenda %96, konfluen drusenda %94, hiperpigmentasyon alanlarında %96, hipopigmentasyon alanlarında %82, refraktil depozitlerde %23 olarak saptanmıştır (92). Coğrafik atrofi drusenoid PED sonrasında da gelişebilir. Fakat bunu fibrovasküler PED (FPED) rezolüsyonu sonrasında gelişen atrofiden ayırt etmek gerekir. FPED'de, RPE'de yırtılma söz konusu olabilir. RPE'de yırtılma sonrası gelişen coğrafik atrofide; akut fazda subretinal ya da intraretinal sıvı, yıpranmış RPE ucunda kıvrılma ya da dallanma, FFA'da katlanmış RPE ucundan lineer şekilde florosein blokajı görülür. FFA'da hiperfloresan lobuller halinde görülür. Kenarlarında pigment nedeniyle bloke olmuş flöroseinden dolayı halka oluşumu görülebilir. Geç faz FFA'da yoğunluk azalsa da yine de boyanma devam eder (90). İSYA'nın erken fazında coğrafik atrofi alanları net olarak seçilir ve koroid damarları görünürlüğü artar, geç fazda ise hipofloresan izlenir (93). Bir gözünde coğrafik atrofi olan hastaların %16'sında diğer gözünde koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişmiş, bir gözünde KNVM gelişen coğrafik atrofili hastaların ise %36'sında diğer gözünde de oluşmuştur (88).



Şekil 2.4. Makulada coğrafik atrofiye ait renkli fundus fotoğrafı ile florosein anjiografi görüntüsü

2.5. YAŞ TİP (NEOVASKÜLER) YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

Orta ve ileri YBMD hastalarının yaklaşık %10- %15'inde gelişebilen yaş tip YBMD görme kayıplarının %80'inden fazlasından sorumlu formudur. Oluşan immatür damar yapısının büyümesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) adı verilen sitokin ile ilişkilidir (94). Gass lezyonları FFA'daki durumlarına ve histolojilerine göre 2'ye ayırmıştır. Tip1 RPE altına büyüyen neovaskülarizasyonlar, Tip 2 ise nörosensoryal retina altında büyüyen neovaskülarizasyonlardır (95). Tip 3 neovaskülarizasyon retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak bilinen son zamanlarda gündeme gelen retina içi anastomozların retina altına ve koroide ilerleyip retina-koroidal anastomoz yapması ile sonlanan bir durumdur (96). Son zamanlarda gelişen spektral domain optik koherens tomografi (SD- OKT) sayesinde yaş tip YBMD'nin alt tipi sayılan polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) de detaylı olarak görüntülenebilmiştir (97, 98).

2.5.1. Gizli Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 1)

Yaş tip YBMD'nin en sık izlenen formudur. FFA'da lezyonun boyutları net olarak izlenemediğinden gizli (okkült) KNVM olarak adlandırılmıştır. FFA'da ki görünümlerine göre iki tip gizli KNVM vardır. Bunlar retina pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç sızıntı (99) (Şekil 2.5).

- **Retina Pigment Epitel Dekolmanı:** RPE düzensiz bir elevasyon mevcuttur. Düzensiz kabarıklık nedeniyle FFA'da düzgün olmayan hiperfloresan noktalar oluşur zamanla göllenme ve boyanma ile hiperfloresan artar fakat klasik KNVM kadar olmaz. PED'ler fibrovasküler, drusenoid, hemorajik ve seröz PED'ler olmak üzere 4'e ayrılır.
- 1) **Fibrovasküler PED:** En sık izlenen formdur. FFA'da yavaş ve lekeli bir dolum gösterse de belirgin bir membran izlenmez. İSYA'nın erken ve geç fazlarında sınırları belirgin bir damar yumağı olarak tespit edilebilir.
- 2) **Seröz PED:** FFA'da erken dönemde hipofloresan iken geç dönemde hiperfloresan olur. İSYA'da ise tüm fazlarda hipofloresan iken çoğunlukla bir kenarında dekolmana sebep olan damar ağı hiperfloresan refle verir.
- 3) **Hemorajik PED:** FFA'da tüm fazlarda blokaj nedeniyle hipofloresan iken, ince ise altında bulunan KNVM'ye ait hiperfloresan refle alınabilir.
- 4) **Drusenoid PED:** FFA'da verdiği hafif floresans anjiogram boyunca sabit kalır. Birden çok yumuşak drusenin birleşmesi ile oluştuğundan girintili çıkıntılıdır (100).
- **Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntı:** Erken fazlarda kaynağı belirsiz zayıf bir sızıntı şeklinde görülürken, geç dönemde benekli hiperfloresan, sensoryal retina altında göllenmeye bağlı yaygın sızıntı şeklinde kendini gösterir (100).

2.5.2. Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu (Tip 2)

Yeni tanı neovaskülarizasyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. FFA'da erken dönemden itibaren belirgin damar ağı görülür, hiperfloresans artar ve zamanla

sensoryal retina altına sızarak genişler. ISYA'da da FFA daki gibi erken dönemden itibaren bir hiperfloresans vardır ama daha az belirgindir.

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre ise saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak 3'e ayrılabilir (101).

Saf Klasik KNVM: KNVM lezyonun tamamını kaplıyorsa

Baskın Klasik: Lezyonun %50'si ve fazlası klasik komponentten oluşuyorsa

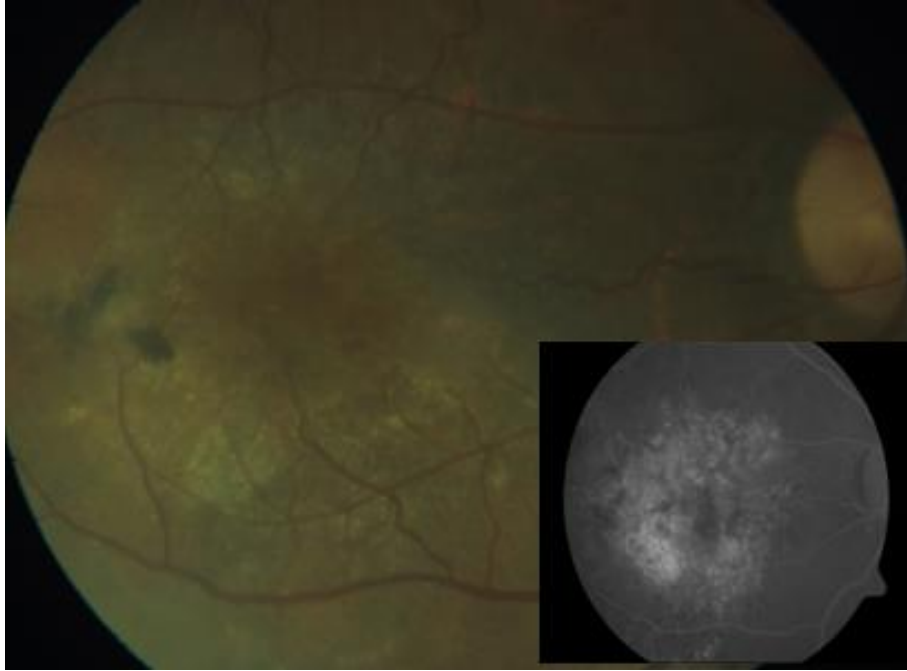
Minimal Klasik: Lezyonun %50'sinden azı klasik komponent içeriyorsa

Klasik KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezi ile olan mesafesine bağlı olarak 3'e ayrılır (102):

Subfoveal KNV: FAZ merkezini tutar.

Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan uzaktır.

Jukstafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakındır fakat merkezi tutmamıştır.



Şekil 2.5. Tip1 KNVM ile yaş tip YBMD'ye ait renkli fundus fotoğrafı ve florosein anjiografi görüntüsü

2.5.3. Polipoidal Koroidal Vaskülopati

İlk olarak Yanuzzi ve ark. tarafından tanımlanmıştır (103). Koroidal damar ağında gelişen anormal genişleme ve hyalinizasyon söz konusudur. Lezyonlar peripapiller, maküler ya da periferik subpigment epitelyal olabilir. FFA'da sıklıkla gizli KNVM görüntüsü verir ve polipoidal lezyonlar ancak pigment epiteli hasarlanmışsa görülebilir. ISYA'da ise erken dönemde görülen hiperfloresan odaklara eşlik eden RPE altında vasküler ağ dallanması ve muayenede görülen turuncu- kırmızı nodüllerin hiperfloresan boyanması, dinamik ISYA'da pulsatil hiperfloresan nodül görülmesi patognomoniktir. Lezyonlar ilmik, üzüm salkımı ya da mikroanevrizmalar şeklinde görülebilir. Tanı için esas ISYA tetkikidir (97, 102).

2.5.4. Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

Derin kapiller pleksus veya koroid kaynaklı iki farklı odaktan başlayabilir. Koroidden köken alırsa hızlıca retino- koroidal anastomoz gelişimi görülür. Klinik muayenesinde retina içine, derine dik inen damarlar, ödem ve ksudalar görülür. Özellikle tanıda OCT çok yardımcıdır. Üç evresi vardır;

Evre 1: İntraretinal neovaskülarizasyona intraretinal hemoraji ve ödemele retino- retinal anastomozlar da eşlik edebilir. FFA'da sınırları belirsiz hiperfloresans refle verir.

Evre 2: Neovaskülarizasyon sensoryal retina altına ilerler. Preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensoryal retina dekolmanı izlenebilir. Bu dekolman FFA'da hiperfloresan lezyon etrafında hipofloresan izlenir.

Evre 3: Vaskülarize PED ile retina koroidal anastomoz izlenir. FFA'da anastomozlar izlenir (98).

2.5.5. Yaş tip YBMD’de görülebilecek diğer bulgular

RPE Yırtığı; Seröz ve fibrovasküler PED’lerde izlenir. RPE altında bulunan KNVM’nin ve sıvının yarattığı gerilime dayanamayarak yırtılması sonucu olur.

Masif Subretinal Hemoraji; az rastlanan bir durumdur. Ağrı ve ani görme kaybına yol açar. Total hemorajik retina dekolmanı meydana gelirse sekonder açı kapanması glokomu da ortaya çıkabilir.

Diskiform Skar; Başlangıçta görülmese de YBMD’nin son halidir. KNVM’nin eşlik ettiği fibrovasküler skar olabileceği gibi eşlik etmediği fibrogial dokudan gelişen skar da olabilir. Sarı- beyaz renkte olabilir, RPE hiperplazi derecesine göre hiperpigmente alanlar görülür. Skar kenarında bulunan neovasküler lezyon ile etkilenmemiş retina alanlarına doğru büyüyebilir. Skara eşlik eden lipid ve transuda sıvı olabilir bu durum Coats hastalığındakine benzer bir görünüme yol açabilir. FFA’da göllenme ve boyanma ile hiperfloresan görülür, RPE hiperplazi alanları hipofloresan olabilir (104).

Vitreus Hemorajisi; Neovaskülarizasyon sonrası YBMD hastaları periferel görme kaybı yaşamazken bu kanın vitreus kavitesine geçmesi sonucu santra ve periferel görme kaybı meydana gelir.

2.6. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU VE GENETİK

YBMD multi- faktöriyel bir hastalıktır. Patogeneizde yaş, cinsiyet gibi değiştirilemeyen faktörlerin ve sigara kullanımı, güneş ışığı maruziyeti, vücut- kitle indeksi gibi değiştirilebilir çevresel faktörlerin olduğu kadar genetik faktörlerin de katkısı bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar genetik varyantların YBMD gelişiminde major rol oynadığını ortaya koymuştur. Genetik özelliklerle ilgili ilk değerli tespit 2005 yılında *CFH* geninin Y402H aminoasidinde saptanan polimorfizmdir (76). Sonrasında genetik çalışmalar yoğunluk kazanmış ve 2016

yılında GWAS (Genome Wide Association Study) grubunun YBMD hastalarında yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada 34 gen lokusu üzerinde 52 bağımsız varyant bölgeleri tespit edilmiştir. Bu varyantlar ekstrasellüler matriks genleri, lipid metabolizması genleri, immün sistem ve kompleman sistemi genleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalarla genetik varyantlar sayesinde hastalıkların ortaya çıkış mekanizması ve tedaviye giriş noktaları tespit edilmektedir (105). YBMD gelişiminde pek çok gen ile ilgili çalışmalar devam ederken özellikle kompleman sistem genleri ve *ARMS2/HTRA1* geni üzerinde durulmaktadır (106).

2.6.1. *ARMS2* (Age-Related Maculopathy Susceptibility Protein 2) Geni

ARMS2, GWAS temelli çalışmalarla YBMD'ye yatkınlık kazandırdığı gösterilmiş olan genomdaki birçok bölgeden birisidir. 10q.26.13'de lokalizedir. *ARMS2* geni yaşlılıkta gözlenen mitokondriyal bir proteini kodlar. Mitokondriyal disfonksiyon meydana geldiğinde fotoreseptörler ve RPE yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerdiklerinden, yüksek ışık ve oksijenin katkısıyla serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Mitokondrilerin boyutunda sayısında ve matriks yoğunluklarında azalma ortaya çıkar. *ARMS2* genindeki polimorfizmler özellikle yaş tip olmak üzere kuru tipten yaş tip YBMD gelişimi ile de ilişkilendirilmektedir (107, 108).

2.6.2. *HTRA1* (HtrA Serine Peptidase 1) Geni

HTRA1 YBMD ile ilişkilendirilen önemli genlerden biridir ve 10q.26.13'de lokalizedir. *HTRA1* geni retina ve RPE tarafından üretilen tripsin ailesinin bir üyesi olan serin proteazları kodlamaktadır. Serin proteazlar TGF- beta sinyallerini inhibe eder. TGF-beta sinyalinin etkilenmesiyle retinal anjiogenez ve gelişim esnasında olgunlaşma gibi bazı süreçler düzenlenmektedir. *HTRA1* YBMD'de Bruch

membranında yüksek saptanmıştır. Bu fazla ekspresyonunun Bruch membranının yeniden şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (109).

2.6.3. Lipid Metabolizması Genleri

Drusen formatında bulunan lipid birikimi, lipitleri olağan şüpheli haline getirmektedir. Genetik faktör ilişkili protein olarak en iyi bilinen kolesterol transfer proteini; ApoE dir. Bruch membranı üzerinde ApoE4 koruyucu ve anti- inflamatuvar etki gösterirken ApoE2 inflamatuvar etki göstermektedir. *Kolesterol ester transfer proteini (CETP)*, *Lipoprotein lipaz (LPL)* ve *Hepatik lipaz (LIPC)* gibi proteinler lipid homeostazisini sağlar. Kolesterol eksportunu sağlayan *ABCA1* genindeki polimorfizm de YBMD riskini artırır (110).

2.6.4. Diğer Genler

Doku inhibitör metalloproteinaz 3 (TIMP 3), ekstrasellüler matriks bozunmasına katılan bir peptidaz inhibitörüdür. *TIMP 3* genindeki mutasyonun YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuşken, otozomal dominant (OD) kalıtılan Sorby fundus distrofisi'ne de yol açmaktadır. Yeni saptanan genler arasında *COL8A1* ve *RAD51B* geni bulunmaktadır.

COL8A1 geni Tip 8 kollajenin alfa zincirinden birini kodlarken, *RAD51B* geni ise DNA tamir mekanizmasında rol oynar (1).

2.6.5. Kompleman Sistemi Genleri

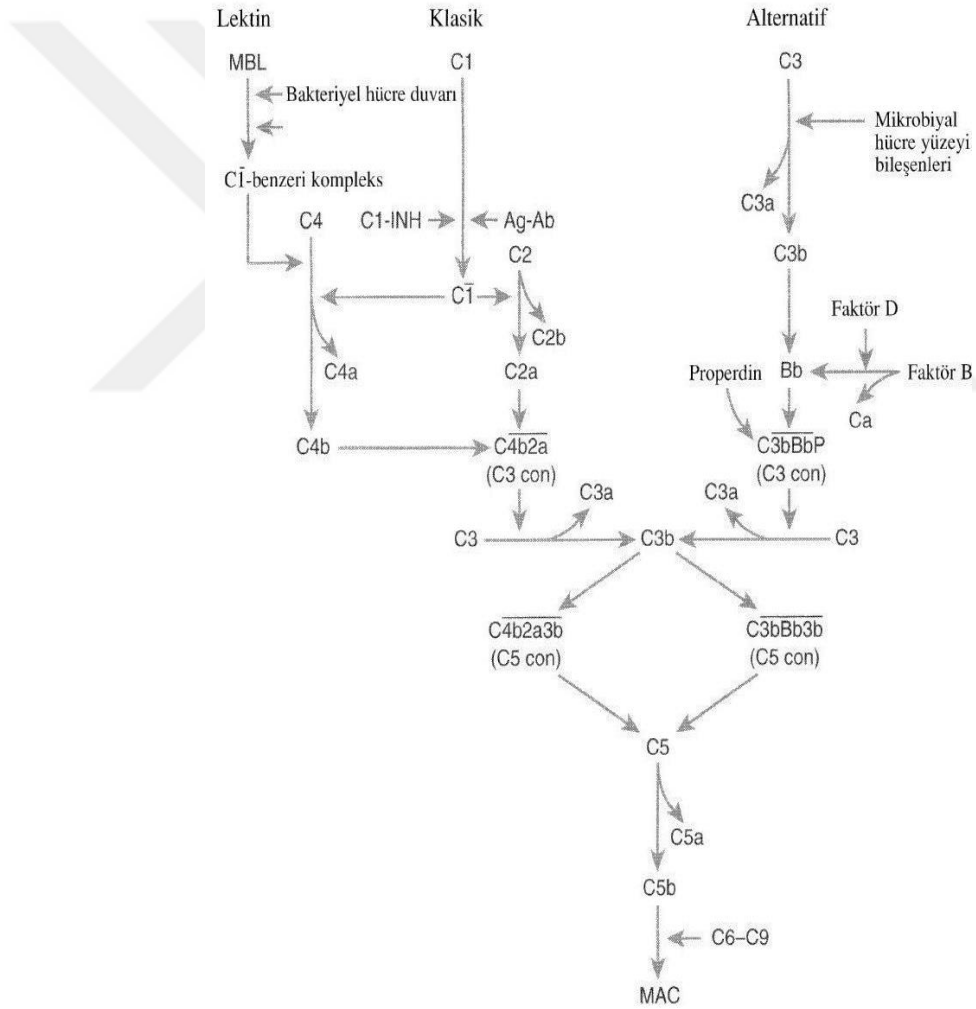
Kompleman sistemi insan vücudunun temel antimikrobiyal edinilmiş koruyucu sistemlerinden biridir. İnflamasyon süresince lökositlerin hem ortama çekilmesinde hem de mantar, bakteri, parazit gibi ajanlara karşı aktive edilmesinde rol oynar. Yaklaşık 40 adet proteinden oluşur.

Klasik, alternatif ve lektin olmak üzere üç yolla aktive olur (Şekil 2.6);

Klasik yolda ilk basamak antijenin antikor ile bağlanmasını takiben C1q'nun uyarılmasıdır.

Alternatif yol; C3b'nin çeşitli mikroorganizmalar üzerinde bulunan hidroksil ya da amin gruplarına bağlanması sonucu aktive olur.

Mannoz Bağlayıcı Lektin yolu; Mannoz bağlayıcı lektinin patojen üzerindeki mannoz artıklarına bağlanması ile aktive olur (111).



Şekil 2.6. Kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolundan aktivasyon basamakları

2.7. YBMD'DE KOMPLEMAN SİSTEMİNİN YERİ

Yapılan çalışmalarda kompleman sistemi alternatif yolunun YBMD gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Alternatif yol C3'ün spontan hidrolizi ile başlar ve C3 Faktör D'nin Faktör B'yi Ba ve Bb olarak parçalamasına izin verir. Oluşan C3bBb, C3 konvertazdır ve C3b ve C3a üreterek bir amplifikasyon halkasını başlatır. Alternatif yolağın kontrolsüz aktivasyonu doku hasarına yol açacağından bu durumun engellenmesi için düzenleyici elemanlar gerekmektedir. Decay Accelerating Factor (DAF; CD55), kompleman reseptör 1 (CR1) ya da CFH gibi elemanlar C3 konvertazı stabilize eder ya da oluşumunu önleyebilir. CFI'da diğer kompleman regülatörlerini kofaktör olarak kullanarak aktivasyonu sınırlandırır (Şekil 2.7).

Lipofusin birikimine, yaşlanma ile RPE- koroid düzleminde artan kompleman sistem elemanlarına, sigara içimiyle subretinal boşlukta biriken karboksietilpropile bağlı düşük dereceli bir immün sistem yanıtı olarak kompleman kaskadı aktif hale geçebilir (112).

Kompleman sistemin YBMD gelişimine olan katkısına dair yapılan çalışmalarda kanıtlar bulunmuştur;

- Donör gözlerde yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda, YBMD'nin yapıtaşı olarak görülen drusen formasyonunda kompleman sistem elemanları kontrol grubuna kıyasla yüksek tespit edilmiştir (113). Ayrıca RPE/ Bruch membran kompleksinde çok sayıda kompleman sistem elemanı da görülmüştür (114). CFH normal gözlerde de bulunabilen bir proteindir fakat bunun hastalık ile ilişkili varyantlarının Bruch membranına olan afinitesindeki azalma kompleman kaskadını kontrolsüz hale getirip inflamasyonun artmasına neden olabilir (115).
- YBMD'nin genetik komponenti olduğuna dair bir kanıt genetik çalışmalarda ikizler ve aile hikayesi bulunanlarda artmış risk varlığı idi. CFH ile YBMD arasındaki güçlü ilişki 2005 yılında bulunduktan sonra

kompleman sistemi üzerine genetik çalışmalar hız kazanmıştır (116). Kompleman sistemi, kompleman proteinleri kodlayan genlerin tanımlanmasıyla ve YBMD ile ilişkisinin doğrulanması ile önemli hale gelmiştir. Bu genler arasında kompleman *faktor B (CFB)*, *C3*, *CFI*, *CFH ilişkili protein 1* mevcuttur (12, 13, 117).

- Kanda bakılan kompleman sistem aktivasyon elemanları YBMD hastalarında daha yüksek saptanmıştır (118).

2.7.1. Kompleman Sistemi Elemanlarının YBMD İle İlişkisi

C1, C4: Klasik yol YBMD’de gelişiminde esas değildir. C1 ve C4’ün YBMD gelişimi ile ilgisi saptanmamıştır.

C2/ CFB: C2 ve CFB yapı olarak birbirine çok benzeyen iki proteindir. C3 konvertazın yapısına katılırlar (klasik ve alternatif yolda). Yaşla beraber RPE hücrelerinden CFB salınımı artar bu da kompleman sistemini aktive ederken C3a’nın artışına ve birikimine yol açar. Drusen içeriğinde CFB bulunurken C2 bulunmaz, bu durum alternatif yolun YBMD gelişiminde daha önemli olduğunu gösterir. C2/CFB yapısındaki varyasyonlar her iki yoldaki C3 konvertazı azalttığından koruyucu etki gösterir (12).

C3: C3 lokal olarak RPE hücrelerinden ve koroidden sentezlenmektedir. Cerrahi olarak alınan KNV örneklerinde C3, C3c ve C3d birikimi görülmüştür (119). Drusen yapısında da C3 ve C3a bulunmaktadır (12). On yedi çalışmanın meta-analizinde C3 gen varyasyonlarının YBMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ayrıca Çin popülasyonunda KNV ile de ilişkisi bulunmuştur (120).

Kompleman Faktör D (CFD): Alternatif yolakta işlevseldir. CFD geninin çıkartıldığı fareler üzerinde yapılan çalışmalarda YBMD gelişme riski oksidatif stres altında daha az saptanmıştır (121). Çalışmaların çoğunda hastalarda serum CFD

oranı yüksek bulunsa da bilinen bir gen varyasyonu yoktur. C3 aktivitesini arttırdığı için CFD'ye direk etkili monoklonal antikor geliştirilmiş ve çalışılmıştır (122).

C5: YBMD hastalarında C5a serum düzeyi yüksek bulunmuştur. KNV patogenezinde VEGF salınımını arttırarak etkili olduğu düşünülmektedir (123). Genetik varyantları konusunda fikir birliği yoktur. C5'e karşı geliştirilip çalışılan farmakösitik ajanlar mevcuttur (124).

Membran Atak Kompleksi (MAK) C5-9: Drusen formasyonunda yer alır. Lazer ile indüklenmiş KNV gelişimiyle ilgili bulunmuştur (124).

C1 İnhibitör: C1 inhibitör proteini makulada üretilir. Klasik yolu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. YBMD ile ilişkisi çelişkilidir. İngiltere ve ABD'de yapılan birkaç çalışmada gendeki polimorfizmin yaş tip YBMD ile ilgili olabileceği gösterilmiştir fakat 2009 yılında Allikmets ve ark. yaptığı 4881 hastanın dahil edildiği geniş çaplı meta-analizde ilişki saptanamamıştır (125).

Kompleman Faktör H (CFH): CFH alternatif yolla önemli bir regülatör proteindir. C3b'ye bağlanarak C3 konvertazın bozunumunu hızlandırır. C3b'nin inaktivasyonunda CFI'nın kofaktörü olarak da görev alır.

CFH drusen yapısında, RPE hücrelerinde, subRPE boşluğunda, fotoreseptör arası matrikste ve koroidde birikir. Hayvan deneylerinde CFH'nin koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. CFH olmayan hayvanlarda; otofloresan materyal depolanması, C3 depolanması, Bruch membranında kalınlaşma ve RPE defekti gibi bulgular görülmüştür.

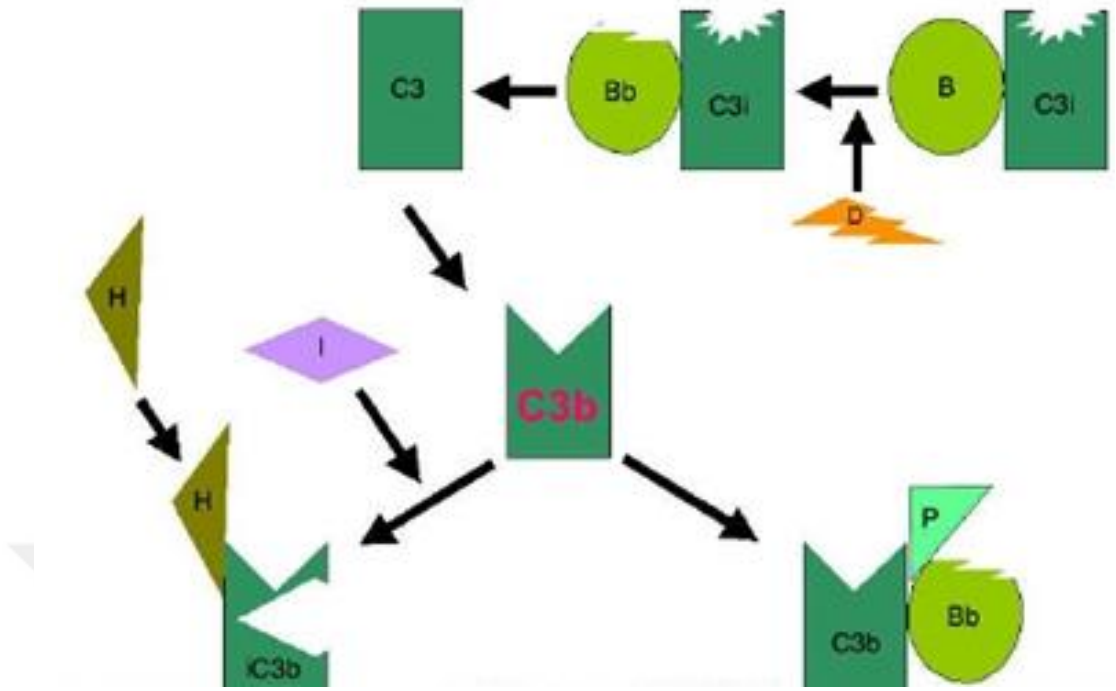
Kromozom 1q32 bölgesinde RCA gen kümesinde bulunur. 2005 yılında üç farklı grup tarafından CFH geninin 9. ekzonundaki Y402H polimorfizminin (rs1061170, T>C) YBMD ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (126-128). TNP polipeptidin 402. pozisyonunda histidin ile tirozinin yer değiştirmesinin sonucu ortaya çıkar. Özellikle C risk alelini taşıyan bireylerde YBMD riski, heterozigot taşıyıcılarında 2.5, homozigot taşıyıcılarında 6 kat artmıştır. Hageman ve ark. CFH'nin

C3b bağlanma noktasındaki valin ile izolösinin yer değiştirmesi ile sonuçlanan bir TNP (162V, rs800292) bildirmişlerdir. Bu polimorfizmler diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır. CFH genindeki varyantlar hastalık açısından risk oluşturabildiği gibi koruyucu etki de gösterebilmektedir (125). *Kompleman faktör H reseptör (CFHR)1* ve *CFHR3* de saptanan mutasyonlar YBMD riski açısından koruyucu bulunmuştur (129). CFH mutasyonu glomerüllerde kompleman depolanması ile oluşan Tip 2 membranoproliferatif glomerulonefritte de saptanmıştır (125).

Kompleman Faktör I (CFI): CFI hepatosit, makrofaj, endotel hücresi ve fibroblastlar tarafından üretilen, kompleman sisteminin düzenleyici bir elemanıdır. 4. kromozomun q25 kolunda yer alır, ağır ve hafif zincirden oluşan, serumda inaktif olarak bulunan bir serin proteazdır. C3b ve C4b'yi parçalayarak ya da inaktive ederek işlev görür. Enzimatik parçalanma sırasında CFH, kompleman reseptör 1 (CR1) ya da C4 bağlayıcı protein (C4BP) gibi bir kofaktöre ihtiyaç duyar (Şekil 2.7).

YBMD patofizyolojisi açısından drusen yapısında bulunan amiloid-β'nin CFI'ya tutunarak işlevini azalttığı ve kronik sürekli bir inflamasyona yol açtığı Wang ve ark. tarafından tespit edilmiştir. RPE hücrelerindeki artış erken dönem YBMD'de görülür ve CFI ekspresyonu da artar. İnflamasyona bağlı artmış RPE proliferasyonunun CFI salınımını arttırarak kompanzatuvar bir mekanizmayı devreye sokuyor olabilir (125).

CFI gen varyantları YBMD oluşumunda CFH kadar sık rastlanan varyantlardan değildir, nadir görülen varyantlar sınıfındandır. Seddon ve ark. 681gen üzerinde yaptıkları nadir görülen varyant analizlerinde CFI genindeki varyantları hastalarda kontrole göre yaklaşık 4 kat daha güçlü bulmuşlardır (130). Başka bir çalışmada ise CFI'da nadir yüksek penetran bir yanlış anlamlı mutasyonun YBMD için yüksek risk taşıdığı tespit edilmiştir (131). Fagerness ve ark. CFI'da tüm nükleotid polimorfizmi olan rs10033900'ün YBMD ile ilişkisini ortaya koymuştur (11) bu bulguyu doğrulayan (132) ve doğrulamayan (133) çalışmalar literatürde yer almaya devam etmektedir.



Şekil 2.7. Kompleman faktör I ve H varlığında C3b'nin inaktivasyonu, Properdin (P) ile stabilizasyonu

3. GEREÇ- YÖNTEM

Çalışma Ocak 2017- Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.12.2016 tarihli toplantıda GO 16/765- 17 karar numarasıyla kabul edilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 13786 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmaya HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takipli yaş ve kuru tip YBMD tanılı 111 hasta ve HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran Retina Birimi'nde takipli olmayan 96 sağlıklı kontrol birey alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 50 yaş ve üzerinde olmaları, HÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde yaş veya kuru tip YBMD tanısı almış olmaları idi. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise 50 yaşından küçük olmaları, retinayı etkileyen YBMD dışında herhangi bir hastalıklarının bulunması (diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, inflamatuvar hastalıklara sekonder KNV, travma, anjioid stria, santral seröz koryoretinopati...), floresein anjiyografi veya optik koherens tomografi çekilmesini engelleyen sistemik patolojiler (kronik böbrek yetmezliği, florosein alerjisi..) ya da kornea, lens veya vitreusda opasifikasyon mevcudiyeti idi.

Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri; 50 yaş ve üzerinde olmaları iken çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 50 yaşından küçük olmaları, retinayı etkileyen herhangi bir hastalıklarının bulunması (drusen varlığı da dahil olmak üzere diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, inflamatuvar hastalıklara sekonder KNV, travma, anjioid stria, santral seröz koryoretinopati.....) idi.

Hasta ve kontrollerin biyomikroskopi ile ön segment, pupil dilatasyonu sonrası 90D lens ile fundus muayeneleri yapıldı. Muayeneler birbirinden bağımsız iki farklı, retina konusunda uzman göz hekimi tarafından gerçekleştirildi. Olgular hasta

ve kontrol olarak ele alındı. Hasta grubu yaş tip ve kuru tip YBMD olmak üzere ikiye ayrıldı. Her bireyden aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra, HÜTF Göz hastalıkları polikliniğinde antekubital bölgeden yaklaşık 5 ml periferik venöz kan alınarak EDTA'lı tüplerde toplandı. Spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve fundus fotoğrafı (FF) (Zeiss FF450, IR plus, Oberkochen, Almanya) çekimleri kan alındığı tarihte uygulandı. Daha önceki FFA kayıtları incelendi. Hastalar ve kontrollere geçmişte veya halen sigara kullanım öyküleri olup olmadığı soruldu. Daha önce içmiş ya da içmekte olanlarda sigara kullanım öyküsü pozitif kabul edilirken, hiç kullanmamış olanlarda sigara kullanım öyküsü negatif olarak değerlendirildi. Sistemik hipertansiyon varlığı hasta ve kontrol grubunda sorgulandı. İlgili dahili bölümler tarafından tanı almış ve anti- hipertansif ilaç kullanımı mevcutsa HT varlığı pozitif olarak, bilinen HT öyküsü olmayan ve semptom tariflemeyen hastalar ise negatif olarak kayıt edildi. Ailede birinci derece akrabalarda bilinen YBMD varlığı her iki grupta da sorgulandı.

Kuru tip YBMD'li hastalarda RPE değişiklikleri ve tüm hasta grubunda drusen büyüklüğü, şekli ve yerleşim yeri (arkuat dışı ve optik disk nazalinde olmak üzere) fundus fotoğrafı kullanılarak kayıt altına alındı, arkuat dışı alanların ve optik disk nazalinin FF aracılığıyla net olarak değerlendirilemediği hastalarda bu veriler dahil edilmedi. Yaş tip YBMD grubunda ilk tanı anındaki FFA (Zeiss FF450, IR plus, Oberkochen Almanya) ile lezyon genişliği ve en geniş lezyon çapı kullanılarak alan hesabı yapıp kaydedildi. Yaş tip YBMD'li hastalarda anti- vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti- VEGF) enjeksiyonu uygulanmışsa tanı anından itibaren çalışmaya alınma tarihine kadar toplam sayı hesaplandı. SD-OKT ile tüm hasta grubunda kan alınan vizitteki merkezi makula ve subfoveal koroid kalınlığı (MMK, SKK) ölçüldü. Yaş tip YBMD olgularında enjeksiyon öncesi SD OKT verileri her hasta için elimizde olmadığından ilk tanı anındaki ölçümler alınamadı. MMK cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanırken, SKK ölçümü manuel olarak yapıldı. SD-OKT eşliğinde tüm hasta grubunda kan verilen tarihte pigment epitel dekolman varlığı ve türü tespit edildi, epiretinal membran varlığı kayıt edildi. Kuru tip YBMD

olgularının coğrafik atrofi ya da lokal atrofi alanları içeren gözlerinde, atrofi alanının en uzun çapı SD- OKT cihazında bulunan fundus otofloresans yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya her iki göz tanısı kuru ya da yaş tip olan hastalarda bir göz rastgele dışlanarak diğer göz dahil edilirken, eğer iki göz birbirinden yaş ve kuru tip olması açısından farklı ise bu hastalarda yaş tip YBMD'li göz dahil edildi.

Genomik DNA izolasyonu Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldıktan sonra genotiplendirme çalışmaları yapılması için örnekler -20°C'de muhafaza edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların periferik kan örneklerinde *CFI* geni *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizm varlığı araştırıldı. *rs10033900* polimorfizmi kontrol grubundan 92 kişide, hasta grubundan 109 kişide çalışılabilirdi. *rs2285714* polimorfizmi ise dahil edilen tüm hasta (11 kişi) ve kontrol (96 kişi) grubunda çalışılabilirdi.

3.1. KANDAN DNA İZOLASYONU

Genomik DNA'nın tüm kandan elde edilmesinde DNA izolasyonu için Invitrogen iPrep™ PureLink™ gDNA Blood Kit (Carlsbad, CA, USA) kullanıldı İzole edilen DNA örnekleri -80 °C de saklandı.

3.1.1. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü

İzole edilen DNA örnekleri Nanodrop cihazında 260/280 nm dalga boyunda okunarak absorbans değerlerinden örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplandı. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA örnekleri 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı.

3.1.2. Polimorfizm Genotiplendirme Çalışması

Kullanılan primer dizisi:

Primerler

rs10033900-F: ATGCTAGTGGCCATGGTAGTCT

rs10033900-R: GTCTGCACAGTGACCTAGCATC

rs2285714-F: CCTGAACATGCTGAGTTAGTCCT

rs2285714-R: GAGGAGTTTTGCATTTCATTGAC

Primerler kullanılmadan önce 10 pmol/mikrolitre olacak şekilde sulandırıldı. Her bir bireyde polimeraz zincir reaksiyonu için 25 µl'lik total volüm karışım hazırlandı.

PCR İçeriği: Master miks 12,5 µl, Forward primer 1,5 µl (10 pmol/ µl), Reverse primer 1,5 µl, RNAaz içermeyen su 7 µl, DNA örneği 2,5 µl, Toplam hacim 25 µl

PCR Programı:

Program 1: 94 °C'de 5 dakika,

Program 2: 94 °C'de 45 saniye, 58 °C'de 45 saniye 35 döngü, 68 °C'de 45 saniye

Program 3: 68 OC'de 5 dakika

PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonucu elde edilen amplifikasyon ürünlerinin elektroforez ile kontrol edilmesi için %2'lik agaroz jel kullanıldı.

3.1.2.1. Agaroz jel elektroforezinde kullanılan malzemeler

- 10x TBE (Tris-Borik asit-EDTA) tamponu (1 litre): 108 gr Tris (Merck), 55 gr Borik Asit (Merck), 7,4 gr EDTA (Merck)
- Agaroz (Prona)
- Yükleme Tamponu: 5.5 ml gliserol (Merck), 4.5 ml dH₂O, 0.01 gr orange G
- Etidyum Bromid: 10 mg Etidyum Bromid (AppliChem), 1 ml dH₂O
- PCR ürün boyutunu tahmin etmek için kullanılan Fermentas marka DNA ladder: 50 bp DNA ladder (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 bp).

Agaroz jel 1xTBE tamponu ile dolu olan elektroforez tankına yerleştirildi. Kuyucuklara, her bir PCR ürününün 5 µl'si 1 µl DNA boyası (6 X gel loading dye) ile karıştırılarak, son kuyucuğa ise marker DNA 5 µl miktarda yüklendi ve agaroz jelde 90 V akımda katottan anoda doğru 1 saat kadar yürütüldü. Süre sonunda elektroforez tankından çıkarılan jel, transillüminatör üzerine yerleştirilerek UV ışık altında görüntülendi, elde edilen görüntü cihazın kamerası vasıtası ile bilgisayara aktarıldı.

PCR Ürün Pürifikasyonu: PCR ürünleri, ortamdaki kullanılmamış dNTP'lerin ve primerlerin temizlenmesi için aşağıda ayrıntıları verilen pürifikasyon işleminden geçirildi.

1. PCR ürünlerinin üzerine 30 µl steril su ilave edildi.
2. PCR ürünleri dikkatli bir şekilde 96 kuyucuktan oluşan playtin (MinElute 96 UF Plate-Oiagen) kuyucuklarına aktarılır. Playt vakum cihazına (KnFlab) yerleştirildi ve 800 mbar'da vakumlama yapıldı. 10 dakikalık süre sonunda örnekler kolona yapıştı ve sıvı kısım aşağı süzüldü.
3. Süre bitimini takiben örneklerin üzerine 30 µl steril su ilave edildi. Yaklaşık 5 dakika boyunca, 800 mbar'da vakum altında yıkama yapıldı.

4. Kuyucukların üzerine 25 µl steril su ilave edildi. Playt hafif sallanarak kolona tutunmuş PCR ürünlerinin su fazına geçmesi sağlandı. İşleme 10 dakika boyunca devam edildi. Süre sonunda sıvı kısım mikropipet yardımıyla geri toplandı.

3.2. DNA DİZİ ANALİZİ

DNA dizi analizi zincir sonlanma metodunu temel alarak, istenilen DNA fragmentinin dizisinin okunmasını sağlandı. Zincir sonlanma metodunda PCR ürünleri kalıp olarak kullanılarak, yeniden sentez gerçekleştirildi. Sentez reaksiyonunda kullanılan normal dNTP'lerin yanısıra floresan işaretli 3'-OH grupları eksik olan dideoksiribonükleik asitler de kullanıldı. Sentez sırasında, enzim dideoksiribonükleik asitleri zincire takınca sentez sonlanmaktaydı ve her bir sonlanma sonucunda farklı boyutlarda uçları floresan işaretli DNA fragmentleri oluştu. Bu DNA fragmentleri ABI 3130 sekans cihazında yürütülerek, istenilen bölgenin DNA dizileri elde edildi.

3.2.1. CFI geni dizileme reaksiyonu

- Steril su 12-4 µl
- 5Xbuffer 4 µl
- BigDye 1 µl
- Primer 1 µl
- PCR ürünü 2-10 µl

Sekans işleminde kullanılan primer, PCR için kullanılan forward ya da revers primerdi. Bu primerlerde sekanslama için stok primerden 2.5 µl alınıp (250 pmol) ve son hacim 50 µl olacak şekilde 47.5 µl su ilave edildi. Bu şekilde primerin son konsantrasyonu 5 pmol/ µl oldu.

3.2.2. Dizileme reaksiyon koşulları

96 °C 1 dakika 1 döngü, 96°C 10 saniye, 50 °C 5 saniye 25 döngü, 60 °C 4 dakika idi.

3.2.3. Sekans Ürün Pürifikasyonu

1. Sekans için amplifiye edilen PCR ürünlerinin üzerine (örnek başına) 2 µl sodyum asetat (3M) ve 50 µl soğuk %100 etil alkol eklendi. PCR ürünleri hafif bir karıştırma sonrasında -20 °C’de 30-40 dakika bekletildi.
2. Örnekler 12.500 rpm’de ve + 4 °C’de 20 dakika santrifüj edildi.
3. Sekans ürünlerinin çökme yönünün tersinde mikropipet yardımıyla süpernatant kısmı dikkatli bir şekilde çekilerek atıldı.
4. Her bir örneğin üzerine 220-250 µl soğuk %70 etil alkol eklendi.
5. 12.500 rpm’de ve + 4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant kısmı dikkatlice çekildi ve atıldı. 95 °C’ye ayarlı heat block da yaklaşık 5- 6 dakika boyunca alkol uçuruldu.
7. Her bir örneğin üzerine 20 µl steril su eklendi ve 1 dakika boyunca vortekslenerek örneklerin çözülmesi sağlandı. Sonrasında 15-20 dakika oda ısısında bekletildi.
8. Örnekler 95 °C’de 5 dakika denatüre edildi. Denatürasyonu takiben -20 °C’de 10 dakika bekletildi ve dizi analiz cihazına yerleştirilerek yürütme yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package For Social Science (SPSS versiyon 21.0, IBM, New York, USA) programı kullanıldı. Dağılımı değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testlerinden faydalanıldı. Normal dağılıma uyan gruplarda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdelik değerler kullanıldı. Tanımlanmış polimorfizmlerin tümü, HWE (Hardy- Weinberg Equilibrium) için χ^2 testi ile değerlendirildi. Çalışılan her polimorfizm ile YBMD arasındaki ilişkinin gücü, çeşitli genetik modellerde χ^2 testi veya Fisher's exact testi ile gerçekleştirildi. Mantel-Haenszel odds ratio değeri alındı. İki grup arasında dağılımın şekline bağlı olarak T test ya da Mann-Whitney U testi, ikiden farklı grup karşılaştırmasında χ^2 testi, varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Logistik regresyon analizi ile odds ratio (OR) ve % 95'lik güven aralığı (CI) için hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyete göre ayarlanarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Hastaların 63'ü kadın (%56.7), 48'i erkek (%43.3) olup, yaş ortalaması 71.9 ± 8.6 (55-90) idi. Kontrol grubunu 45 kadın (%46.8) ve 51 erkek (% 53.1) oluşturdu, yaş ortalamaları 71.2 ± 6.6 (58- 90) idi (Tablo 4.1- Tablo 4.2). Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0.495$, $p = 0.156$). Hasta grupta 46 (%41.4) kişi kuru tip, 65 (% 58.5) kişi yaş tip YBMD tanılı idi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması

	Hasta	Kontrol	P değeri
Yaş Ortalaması (yaş aralığı)	71.9 ± 8.6 yıl (55-90)	71.2 ± 6.6 yıl (58- 90)	0.495

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kadın	63 (% 56.7)	45 (% 46.8)	0.156
Erkek	48 (% 43.3)	51 (% 53.1)	

Aile hikayesi hasta grubun %50'sinde pozitifken, kontrol grubunun %42.7'sinde pozitif olarak bulundu. HT hasta grubunun %66.6'sında mevcutken, kontrol grubunun % 47.9'unda mevcuttu. HT varlığı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.010$). Sigara kullanımı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti, sigara kullanımı hastalık riskini 3.38 kat arttırmaktaydı ($OR = 3.38$ $p < 0.001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında aile hikayesi, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığı dağılımı

		Hasta	Kontrol	OR (CI)	P değeri
Aile Hikayesi	Pozitif	56	41	1.31 (0.76-1.26)	0.400
	Negatif	55	55		
Sigara	Pozitif	63	27	3.38 (1.87- 2.60)	< 0.001
	Negatif	48	69		
HT	Pozitif	74	46	2.17 (1.23- 3.81)	0.01
	Negatif	37	50		

Hasta grubunda 65 göz neovasküler, 36 göz yalnızca drusenoid, 10 göz yalnızca coğrafik atrofi özellikleri içermektedir. Tüm hasta grubunda drusen yerleşimi optik disk nazalinde olan 22 (%30.5) göz, arkuat dışında olan 31 (%43.6) göz vardı. FF üzerinden 71 (%63.9) göz değerlendirilebildi, 40 (%36.1) gözde bu bulgular değerlendirilemedi. Retiküler drusen 16 (%14.4) gözde izlenirken diğer gözlerde izlenmedi. Küçük sert drusen 18 (%26.0) gözde, orta büyüklükte ve yumuşak drusen 26 (%37) gözde ve büyük yumuşak drusen 26 (%37) gözde tespit edildi. RPE anomalisi sadece druseni bulunan kuru tip YBMD'li hastaların 24'ünde (%66.6) mevcuttu. PED varlığı yaş tipte daha sık iken kuru tipte daha az görüldü, yaş tipte en sık görülen alt formu fibrovasküler PED (%50) idi. Epiretinal membran varlığı tüm hasta grubunda sadece 10 (%20.2) hastada tespit edildi, yaş ve kuru tipteki dağılımı eşitti.

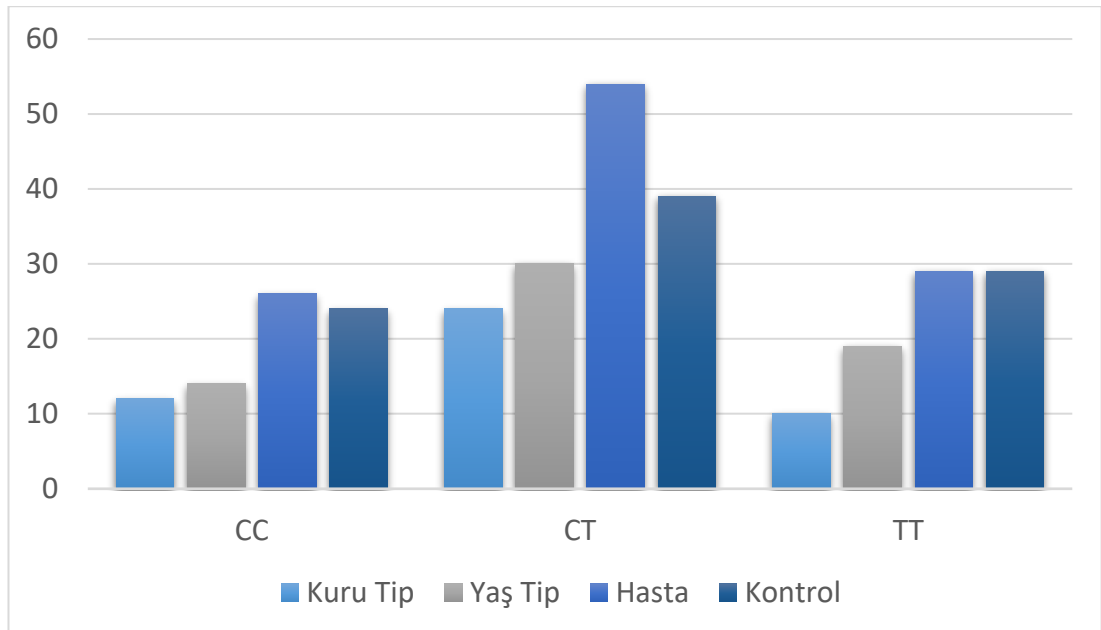
Yaş tip YBMD grubunda çalışma dönemine kadar yapılan ortalama anti-VEGF sayısı 7.81 ± 6.8 idi.

Yaş tip ve kuru tip YBMD hastalarının tanı aldıkları zamandan itibaren geçen ortalama süre sırasıyla 5.12 ± 2.2 yıl ve 5.09 ± 2.4 yıl olarak tespit edilip kayıt edildi.

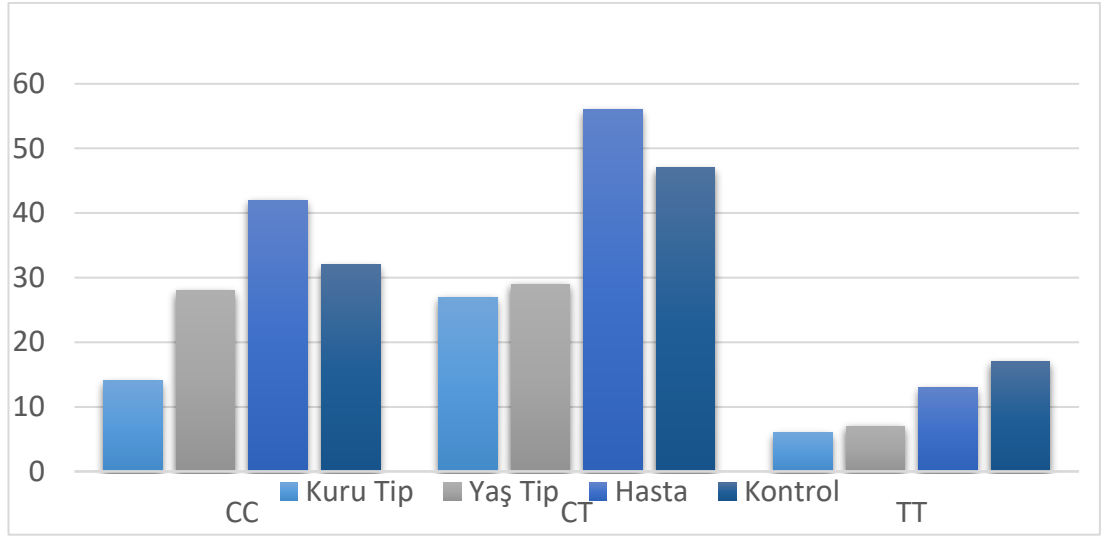
Merkezi makula kalınlığı kuru tip için ortalama 195.2 ± 50.4 μm iken yaş tip grubunda bu değer 265.6 ± 105.5 μm idi. Ortalama subfoveal koroid kalınlığı ise kuru ve yaş tipte sırasıyla 211.2 ± 63.7 , 239.4 ± 56.4 μm olarak ölçüldü. Yaş tip grubunda FFA üzerinden ölçülen lezyon alanı ortalama 4.4 ± 3.0 mm^2 idi. Coğrafik atrofi ve lokal atrofi alanı içeren kuru tip YBMD'li hastalarda FAF üzerinden elde edilen en geniş atrofik alan çap ortalaması 3164.8 ± 1972.8 μm idi.

rs10033900 ve *rs2285714* polimorfizmi için CC, CT ve TT allel sayıları ve frekansları kuru tip, yaş tip YBMD için ayrı ayrı ve toplam hasta grubu şeklinde belirlendi, kontrol grubu için de aynı işlemler yapıldı (Şekil 4.1- 4.2). C alleli referans alındığında, *rs10033900* polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.788$, $\text{OR}=1.055$ ($0.713- 1.563$)) (Tablo 4.4). Bu durum *rs2285714* polimorfizmi içinde geçerli idi fakat burada OR değeri *rs10033900* 'e göre daha yüksek saptandı ($p= 0.275$, $\text{OR}=1.246$ ($0.839-1.850$)) (Tablo 4.5).

Kuru tip ve yaş tip YBMD ile kontrol grupları arasında, *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (*rs10033900* $p=0.443$, $p=0.828$; *rs 2285714* $p= 0.752$, $p= 0.171$).



Şekil 4.1. *rs10033900* polimorfizminin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.2. rs2285714 polimorfizminin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.4. rs10033900 polimorfizminin gruplara göre dağılımı

rs10033900	CC	CT	TT	C Allel Frekansı	P değeri	OR (CI)	P değeri (adj)	OR (CI)
Kontrol n= 92	24	39	29	0.47				
Toplam Hasta n= 109	26	54	29	0.49	0.788	1.055 (0,713- 1,563)	0.841	0.925 (0,431- 1,983)
Kuru Tip n= 46	12	24	10	0.53	0.443	1.216 (0,737-2,008)	0.149	1.935 (0,787- 4,848)
Yaş Tip n= 63	14	30	19	0.46	0.828	0.951 (0,604-1,498)	0.667	1.175 (0,550- 2,509)

Tablo 4.5. rs2285714 polimorfizminin gruplara göre dağılımı

rs 2285714	CC	CT	TT	C Allel Frekansı	P değeri	OR (CI)	P değeri (adj)	OR (CI)
Kontrol n= 96	32	47	17	0.57				
Toplam Hasta n= 111	42	56	13	0.63	0.275	1.246 (0,839-1,850)	0.378	1.511 (0,661- 3,454)
Kuru Tip n= 46	14	27	5	0.58	0.752	1.085 (0,654-1,799)	0.409	1.573 (0,536- 4,614)
Yaş Tip n= 65	28	29	8	0.66	0.171	1.378 (0,869-2,186)	0.483	1.431 (0,526- 3,896)

Kuru tip ve yaş tip YBMD grupları her iki polimorfizm açısından farklılık içermemekteydi (*rs10033900* $p= 0.370$, *rs2285714* $p= 0.228$) (Tablo 4.6). Polimorfizm sıklıkları her grup için yaş ve cinsiyete göre lojistik regresyon analizi ile düzeltildi. Düzeltilmiş değerler içinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı fakat C allelinin *rs10033900* polimorfizminde kuru tip YBMD grubunda, *rs2285714* polimorfizminde ise tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada frekansı daha yüksek saptandı (Tablo 4.4, 4.5).

Sigara öyküsü olan- olmayan hastalar ve HT varlığı olan- olmayan hastalarda polimorfizm dağılımı karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmedi fakat OR oranları hipertansif olan ve sigara öyküsü bulunan grupta daha yüksekti (Tablo 4.7).

Her iki polimorfizm için de retiküler drusen, arkuat dışı drusen, optik disk nazalinde drusen varlığı ile polimorfizm dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı fakat 'CC' genotipe sahip bireylerde bahsi geçen drusen varlığı risk oranları daha yüksek saptandı (Tablo 4.8). Drusenin küçük sert ya da büyük yumuşak olması ile polimorfizm dağılımları arasında fark bulunmadı (*rs10033900* $p= 0.270$, *rs2285714* $p= 0.078$).

Tablo 4.6. Kuru-Yaş tip YBMD'de *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmlerinin dağılımı

<i>rs10033900</i>	CC	CT	TT	C Allel Frekansı	P değeri	OR (CI)	P değeri (adj)	OR (CI)
Kuru Tip	12	24	10	0.52	0.370	1.279	0.216	0.704
Yaş Tip	14	30	19	0.46		(0.746-2.192)		(0,229- 2,164)
<i>rs2285714</i>	CC	CT	TT	C Allel Frekansı	P değeri	OR (CI)		
Kuru Tip	14	27	5	0.59	0.228	0.713	0.756	0.822
Yaş Tip	28	29	8	0.65		(0.411-1.237)		(0,238- 2,838)

Tablo 4.7. Sigara kullanımı ve HT varlığının polimorfizmler ile ilişkisi

<i>rs10033900</i>	HT	Sigara
Pozitif / Negatif P değeri OR (CI)	0.086 1.639 (0,929- 2,892)	0.646 1.133 (0,664- 1,936)
<i>rs2285714</i>		
Pozitif /Negatif P değeri OR (CI)	0.109 1.593 (0,899- 2,825)	0.532 1.191 (0,687- 2,065)

Retina pigment epitel değişikliği içeren kuru tip YBMD hastalarında *rs10033900* polimorfizmi ile herhangi bir ilişki kurulamadı ($p= 0.899$ OR=1.048 (0.505- 2.178)) ama *rs2285714* polimorfizminde RPE değişikliği taşıyan grup ile taşımayan grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p= 0.041$, OR= 0.459 (0.216-0.977)). RPE değişikliği CT alleli taşıyan kuru tip YBMD'li hastalarda daha sık saptanırken CC alleli ise diğer grupta daha sıkı.

Pigment epitel dekolman varlığı ile her iki polimorfizm arasında ilişki yoktu (*rs10033900* $p= 0.627$ OR= 0.857 (0.459- 1.599), *rs2285714* $p=0.292$ OR= 1.428 (0.734-2.776)), ayrıca fibrovasküler, drusenoid ve seröz dekolman sınıflandırmasında bireylerde görülen polimorfizm dağılımı da benzerdi (*rs10033900* $p= 0.987$, *rs2285714* $p= 0.377$).

Tablo 4.8. Optik disk nazalinde drusen, arkuat dışında drusen ve retiküler drusen varlığı ile polimorfizm ilişkisi

	Retiküler Drusen	Optik Disk Nazalinde Drusen	Arkuat Dışı Drusen
<i>rs10099300</i>	P= 0.100	P= 0.526	P= 0.391
	OR= 1.894 (0.876-4.094)	OR= 1.261 (0.615-2.585)	OR= 1.333 (0.690- 2.578)
<i>rs2285714</i>	P= 0.943	P= 0.922	P= 0.758
	OR= 0.972 (0.448- 2.108)	OR= 1.037 (0.500- 2.585)	OR= 1.110 (0.570- 2.162)

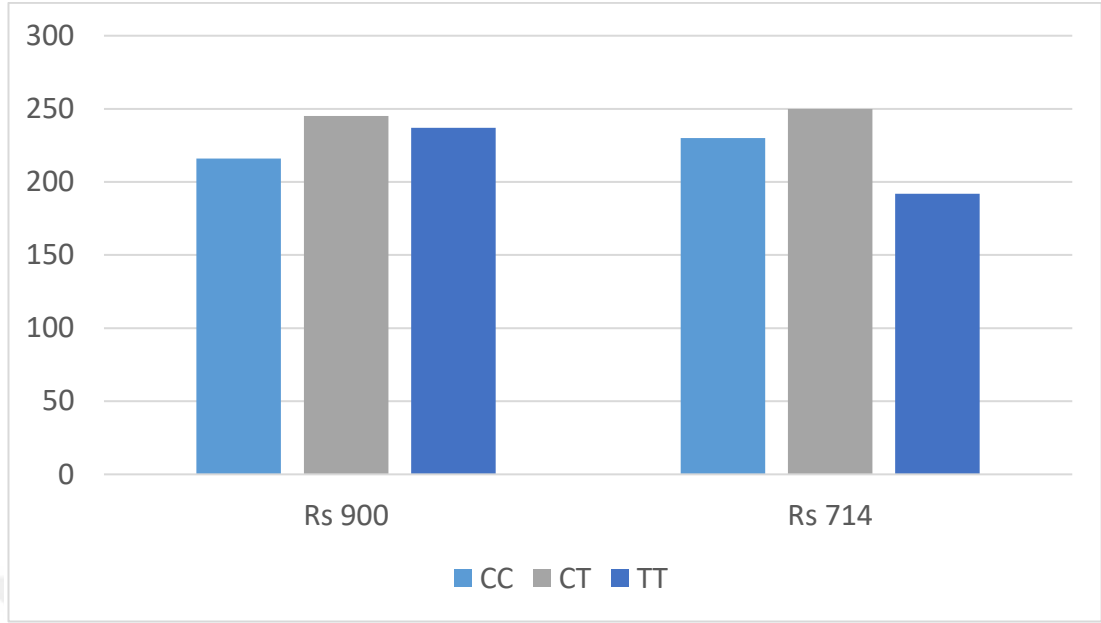
Yaş tip YBMD hastalarında ortalama anti-VEGF enjeksiyon sayısı *rs10033900* polimorfizmi için TT genotipinde diğer genotiplere göre daha yüksek, lezyon genişliği ise daha büyük ölçüldü ($p= 0.160$, $p= 0.909$, sırasıyla). *rs2285714* polimorfizmi için ise ortalama anti-VEGF enjeksiyon sayısı TT genotipinde diğer genotiplere göre daha yüksek iken lezyon alanı CT allelinde daha büyüktü ($p= 0.370$, $p= 0.387$, sırasıyla) (Tablo 4.9).

Kuru tip YBMD *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizmlerinde CT alleli taşıyanlarda atrofi genişliği daha yüksek ölçüldü, fakat istatistiksel olarak her iki grupta da allel dağılımı açısından fark yoktu ($p= 0.129$, $p= 0.926$, sırasıyla) (Tablo 4.9).

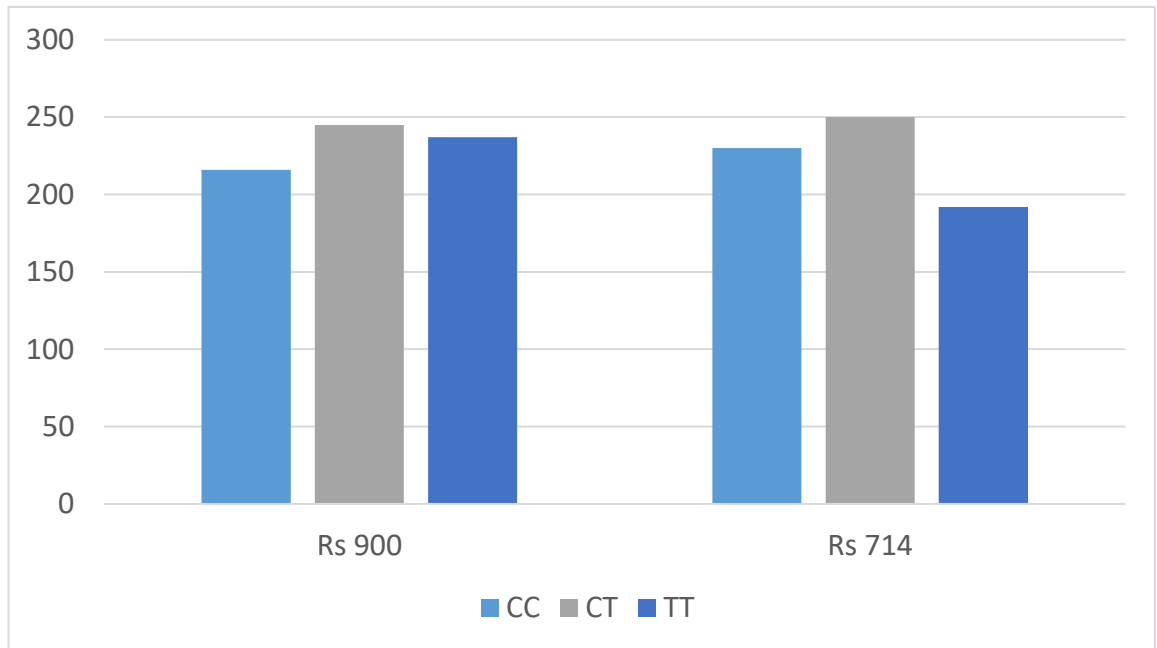
Tüm hasta grubunda allellere göre ortalama MMK ile her iki polimorfizm dağılımı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (*rs10033900* $p= 0.660$, *rs2285714* $p= 0.089$) fakat ortalama SKK ile *rs2285714* polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p= 0.030$). TT alleli taşıyanlarda koroid diğerlerine göre daha ince saptandı ($199.8 \pm 30.0 \mu\text{m}$) (Şekil 4.3, 4.4).

Tablo 4.9. Anti- VEGF sayısı, lezyon genişliği ve atrofi alanı ortalaması ile polimorfizm dağılımı

Anti- VEGF sayısı	CC	CT	TT
<i>rs10033900</i>	4.7 ± 3.5	8.9 ± 8.4	9.0 ± 5.3
<i>rs2285714</i>	8.8 ± 8.4	6.6 ± 5.3	11.3 ± 6.0
Lezyon alanı	CC	CT	TT
<i>rs10033900</i>	4.2 ± 2.8	4.2 ± 2.5	5.1 ± 4.1
<i>rs2285714</i>	3.9 ± 2.2	5.2 ± 3.9	3.0 ± 1.4
Atrofi genişliği	CC	CT	TT
<i>rs10033900</i>	3109.7 ± 1692.4	3504.8 ± 2119.6	2070.5 ± 454.7
<i>rs2285714</i>	2682.8 ± 1605.1	3126.8 ± 2175.1	3118.1 ± 1341.5



Şekil 4.3. Ortalama merkezi makula kalınlığına göre *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizminin dağılımı



Şekil 4.4 Ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile *rs10033900* ve *rs2285714* polimorfizminin dağılımı

5. TARTIŞMA

Yaşla bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde santral görme kaybı ve körlüğün en sık nedenlerindendir. Dünya üzerinde yaşlı nüfusun artması ile insidansı giderek artmaktadır YBMD'nin etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve pek çok çevresel ve genetik faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda genetik faktörler üzerinde yapılan çalışmaların sayısı artmış ve hastalık nedeni olabilecek çok sayıda şüpheli gen ve tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) tanımlanmıştır (1). Alternatif kompleman sistem elemanları üzerinde özellikle, *CFI* gibi düzenleyici bir eleman olan *CFH* için yapılan aile temelli ve vaka- kontrol çalışmaları bu yolağın önemini ortaya çıkarmıştır (134, 135).

YBMD risk faktörleri arasında genetik olmayan faktörlerden özellikle sigara üzerinde durulmaktadır. Sigara dumanına maruz bırakılmış C3 kompleman elemanının alternatif kompleman yolağının regülatuar proteinleri olan *CFH* ve *CFI*'ya karşı duyarlılığında kısmen azalma bulunmuştur. Ayrıca dumana maruz kalan C3'ün *CFH*'ye bağlanması azalmıştır (136). *CFI* ve sigara öyküsü ile ilgili literatürde bir araştırmaya rastlanamamıştır fakat *CFH* ile ilgili araştırmalar mevcuttur. Despriet ve ark. *CFH* Y402H varyantı için homozigot olmakla sigara kullanımının kombine etkisinin bağımsız etkilerin toplamından daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Hiç kullanmayanlara kıyasla, sigara kullananlarda YBMD riski 3.3 kat, iki *CFH* Y402H aleli bulunanlarda 1.5 kat, iki faktör de kombine olanlarda ise 34 kat artmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sigara öyküsü hasta ve kontrol grubunda farklı saptandı ve hasta grubunda kontrol grubuna göre riskin 3.3 kat arttırdığı görüldü ($p < 0.001$). Hasta grup içerisinde sigara öyküsü olan ve olmayan bireyler arasında ise allel dağılımı açısından fark tespit edilemedi ($p = 0.086$). Hipertansiyonun YBMD üzerindeki etkisi literatürde açık değildir. Klein ve ark. 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada yüksek sistolik kan basıncı ile retina pigment epitel değişiklikleri ve yaş tip YBMD arasında ilişki bildirmişlerdir (137). Başka bir çalışmada da kontrollü HT varlığında bile YBMD için riskin arttığı vurgulanmıştır (138). Delcourt ve ark. ise YBMD ile HT arasında bir ilişki olmadığını raporlamıştır (139). Bu çalışmada hasta grubunda HT oranı sağlıklı

gruba göre 2.17 kat daha yüksek saptandı ($p= 0.01$). Kore’de yapılan bir çalışmada *ARMS2/HRTA1* ve *CFH* polimorfizmleri ile etkileşen çevresel faktörler içerisinde hipertansiyon ile ilişki bulunamamıştır (140). Bizim çalışmamızda da HT ile polimorfizm frekans sıklığı arasında ilişki bulunamadı.

CFI alternatif yolak için önemli bir inhibitör proteindir. CFI eksikliğinde yada mutasyona uğraması durumunda özellikle hemolitik üremik sendrom olmak üzere, tekrarlayan enfeksiyonlar, menenjit ve vaskülitik glomerulonefrit gibi sistemik hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir (141). YBMD gelişimi açısından CFH kadar major bir protein olmasa da farklı genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin de bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı konusunda yayınlar bildirilmiştir (111-114).

Seddon ve arkadaşlarının yaptığı toplam 2493 vaka ve kontrolün dahil edildiği nadir görülen varyant analizinde; YBMD ile ya da biyolojik olarak YBMD genleri ile ilişkili 681 farklı gen analiz edilmiştir. Sadece tek başına değerlendirildiğinde bile *CFI*’da nadir görülen varyantların önemli derecede yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir. Yanlış anlamlı *CFI* varyantlarını taşıma oranları YBMD vakalarında %7.8, kontrol grubunda %2.3 olarak bulunmuştur ((OR) = 3.6; $p= 2 \times 10^{-8}$). Fakat muhtemelen düşük frekans değerlerine sahip olduklarından, her bir *CFI* varyantı için YBMD ile ilişkili istatistiksel açıdan önemli bir kanıt bulunamamıştır ($p > 0.02$) (130).

CFI’da nadir görülen yüksek penetran yanlış anlamlı bir mutasyon olan c.355G4A (p.Gly119Arg) van de Ven ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu varyant nedeniyle C3b’nin parçalanarak ortamdan uzaklaştırılmasında azalma meydana geldiği için yüksek YBMD riski taşıdığı görülmüştür. Çalışmada 3567 AMD vakasının 20’sinde p. Gly119Arg değişikliği bulunurken, 3937 kontrolün sadece birinde bu varyant tespit edilmiştir. İkinci bir *CFI* mutasyonu, s. Gly188Ala, bir hastada ve etkilenen aile üyelerinin üçünde tanımlanmış, ancak 809 YBMD vakasında tespit edilmemiştir (131).

Fagerness ve ark. İngiltere’de 1228 yaş tip ve ileri evre kuru tip YBMD’li hasta ile 825 kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında *rs10033900* tek nükleotid

polimorfizmini YBMD ile yüksek ilişkili bulmuşlardır ($p= 6.46 \times 10^{-8}$). *rs10033900*'e en yakın 5'(rs13117504) ve 3'(rs11726949) TNP'leri ile ikili haplotip işaretleyicisi oluşturulduğunda rs13117504 ($p= 2.11 \times 10^{-7}$) ve *rs10033900* arasında bulunan haplotipin tek başına bir allele göre hastalıkla daha yüksek ilişkili olduğunu göstermişlerdir ($p=1.18 \times 10^{-8}$). Yaş ve kuru tip için karşılaştırıldığında minör alel frekansında %0.2'lik bir fark tespit edilmiştir. Bu çalışmada *rs2285714* polimorfizminin de YBMD ile ilişkisi bulunmuş ($p= 2.84 \times 10^{-6}$) fakat bu ilişki diğer ikisi kadar güçlü olarak saptanmamıştır (11). Bizim çalışmamızda kuru ve yaş tip arası minör alel frekansında %0.6'lık bir fark bulunmasına rağmen her iki polimorfizm için de hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Ennis ve ark. 190 YBMD hastası ve 179 kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında *CFI* polimorfizmi için altı adet TNP çalışmışlardır. Bunların 4'ü Fagerness ve ark.'larının çalışmasında bulunan TNP'lerdir. Ennis ve ark. *rs10033900* ile YBMD arasında bizim çalışmamızda da olduğu gibi anlamlı ilişki bulamamıştır ($p= 0.135$) fakat *rs13117504* ile anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($p= 0.013$). Fagerness ve ark.'nın çalışmasına ek olarak *rs11728699* ($p= 0.032$) ve *rs7439493* ($p=0.010$) polimorfizmleri ile YBMD arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada *rs2285714* polimorfizmi değerlendirilmemiştir (132).

Fagerness ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer bir çalışma da Kondo ve ark. tarafından Japon popülasyonunda yapılmıştır. Bu çalışmaya 116 yaş tip YBMD olgusu ve 189 kontrol dahil edilmiştir. Avrupa popülasyonu dışında farklı bir ırkta ilk defa yapılan bu çalışmada homozigot olarak bulunan *rs10033900* polimorfizmi CC allelinin düşük risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($OR= 0.28$ $p= 0.0035$) (20). Bizim çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz Türk popülasyonunda ise C allel frekansı istatistiki olarak anlamlı saptanmadıysa da hasta grubunda her iki polimorfizmde, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunma eğiliminde idi.

Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada, ileri evre yaş ve kuru tip YBMD ve alt sınıfını tanımlayamadıkları olguları içeren 288 hasta ve 387 sağlıklı kontrol ile *CFI rs10033900* polimorfizmi ve YBMD arasındaki ilişki doğrulanmış fakat C allelinin bizim çalışmamıza benzer şekilde koruyucu değil de riski arttırıcı bir faktör

olduğu bildirilmiştir (21). Çin popülasyonunda yapılan bir diğer çalışmada Wu ve ark. 119 yaş tip 120 erken evre YBMD'li hasta ile 140 kontrolü ele almışlardır. *rs10033900* ve *rs13117504* ile sadece yaş tip YBMD arasında ($p= 0.002$ OR=0.57, $p= 0.003$ OR= 0.56) anlamlı ilişki bulunurken, *rs 2285714* ile gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. *rs2285714* polimorfizmi bizim toplumumuzda da hastalık ile ilişkili bulunmamıştır ($p= 0.275$). Bu çalışmada da *rs10033900* polimorfizmi için C alleli frekansı kontrol grubunda daha yüksek saptanmış ve koruyucu bir faktör olarak bildirilmiştir (142).

CFI *rs10033900* polimorfizmi; 123 coğrafik atrofi ve 195 neovasküler tip YBMD hastası ve 140 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada hasta ve kontrollerde sırasıyla TT alleli 92 ve 30, CT alleli 153 ve 73, CC alleli 73 ve 37 kişide saptanmıştır. TT genotipinde toplam vaka grubu içerisinde riskin arttığı (OR= 1.8) ve yaş tip grubunda T allel oranıyla riskin artış eğiliminde olduğu görülmüştür ($p= 0.02$). Ayrıca bu çalışmada hepatik lipaz gen ilişkisi ve serum lipid düzeyleri ile YBMD arasındaki ilişki incelenmiştir. Enzim T allelinin YBMD riskini azalttığı ve yüksek total kolesterol düzeyi ve yüksek LDL düzeyinin ise riski arttırdığı tespit edilmiştir (143).

CFI *rs10033900* polimorfik varyantı için T alleli ile artan risk varlığı ($p= 0.08$) 120 YBMD olgusu ve 60 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada daha rapor edilmiştir. Çalışmada 58 CA ve 62 KNV'li hasta çalışma grubu mevcut olup T alleli ile ilgili risk her iki grup içinde geçerli bulunmuştur. Ayrıca artmış C5a ve Bb aktivasyon fragmanlarının bağımsız olarak YBMD riskini arttırdığı görülmüştür. İstatistiksel modele C5a fragmanının dahil edilmesi ile CFI genotipi için YBMD riskini içeren OR'da artış izlenmiştir (144).

Ciprani ve ark. İngiliz kökenli 859 hasta, 429 kontrol ve İskoç kökenli 505 hasta, 351 kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında her iki grup içinde *rs10033900* polimorfizmi için anlamlı sonuç elde edememişlerdir ($p= 0.50$, $p= 0.76$ sırasıyla). İngilizlerde C allel frekansı kontrol grubunda biraz daha yüksek saptanırken, İskoçlarda hasta ve kontrol grubu arasında allel sıklığı aynı bulunmuştur (22).

Yang ve ark. yaş tip YBMD'li ve polipoidal koroidal vaskülopatisi olan hastaları dahil ettikleri bir çalışma bildirmişlerdir. Bu çalışmada toplam 600 hasta ve 300 kontrol dahil edilmiştir. Çin popülasyonunda yapılan bu çalışmada hasta grubu ikiye ayrılarak ve toplamda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir sonuç elde edememişler ve polimorfizm ile hastalık arasında ilişki kuramamışlardır (*rs 10033900* $p= 0.823$, $OR= 0.973$ ($0.767- 1.235$), *rs 2285714* $p= 0.437$, $OR= 0.897$ ($0.685- 1.175$)) (145). Bizim çalışmamızda da toplam hasta grubu ve kuru-yaş tip YBMD'nin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında polimorfizm ile hastalıklar arası bir ilişki kurulamadı.

MAHALO çalışması coğrafik atrofi hastaları üzerinde yapılan kompleman faktör D yi hedef alan bir ilacın etkinliğinin araştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmada *CFI rs17440077* riskli allelini taşıyan sham grubu hastalarda taşımayanlara oranla 18 aylık bir dönemde, fundus otofloresan üzerinden yapılan atrofi alanı takibinde % 46 lık bir büyüme tespit edilmiştir (122). COMPLETE çalışmasında ise aksine risk allelini taşıyan gözlerde atrofi alanındaki genişleme miktarı taşımayanlara oranla daha yavaş bulunmuştur (146). Bu durum *CFI* polimorfizmlerinin hastalığın ilerleyişi üzerine etkisinin tartışmalı olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için takip süreci bulunmamaktadır fakat atrofi alanı büyüklüğü açısından polimorfizm varlığı ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde *CFI* ve lezyon genişliği, enjeksiyon sayısı ya da drusen yerleşim yerleri ve tipleri arasında farklılık gösterebileceğine dair yapılmış çalışmalar sık değildir fakat gen polimorfizmlerinden özellikle *CFH* ile yapılmış çalışmalar mevcuttur (24, 147, 148). Seitsonen ve ark.'nın yaptığı çalışmada 172 yaş tip YBMD olgusu değerlendirilmiş, lezyon boyutları ile *CFH Y402H* polimorfizmi ilişkisi araştırılmış ve CC polimorfizmi geniş lezyonlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca klasik, gizli KNVM ve hemorajik ya da seröz PED içermeleri açısından da ele alınmış ve CC alleli taşıyanlarda minimal klasik ve baskın klasik alt tiplerini taşıma yönünde eğilim görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda yaş tip YBMD olgularında lezyon genişliği ortalaması *rs10033900* polimorfizmi için en yüksek TT allelinde saptanırken *rs2285714* polimorfizmi için ise CT allelinde saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.129$, $p= 0.926$). PED alt tipleri

açısından da bizim çalışmamızda polimorfizm dağılımları benzerdi. Retiküler drusen üzerinde yapılan bir çalışmada *ARMS2* A69S risk varyantı drusenli olanlarda yüksek bulunurken, *CFH* I62V risk varyantı ile ilişkili bulunmamıştır (150). Bu çalışmada da *CFI* polimorfizmi ile retiküler drusen arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamamıştır.

Chavali ve ark. 2015 yılında, drusen fenotipi ile *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *ARMS2* gibi YBMD ile ilgili gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Çalışmada Cirrus OKT’de kullanılabilen RPE analiz algoritma programı ile 3 mm yarı çaplı alanda ve 5 mm perifoveal alanda drusenin hacmi ve alan büyüklüğü hesaplanmıştır. *CFI* ile herhangi bir ilişki bulunamazken *CFH* ile drusen alanı ve volümü arasında ilişki kurulabilmiştir. Drusen boyutu ve ileri evre YBMD olguları ile gen varyantları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise *CFI rs10033900* polimorfizmi ve ileri evre YBMD arasındaki ilişki doğrulanmıştır ($p= 0.008$). Bu çalışmada kontrol grubu 221 kişi, orta büyüklükte drusen grubu 814 kişi, geniş drusen grubu 949 kişi, CA grubu 259 kişi ve KNV grubu 823 kişi içermektedir. *CFI* polimorfizmi T alleli ile orta ya da geniş büyüklükteki drusen arasında ilişki bulunamamıştır ($p= 0.22$, $p=0.21$). Bizim çalışmamızda değerlendirilen küçük sert, büyük ya da orta yumuşak drusen ile *CFI* allel dağılımı arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (*rs10033900* $p= 0.270$, *rs2285714* $p= 0.078$). Orta büyüklükteki drusen ile ilişkili bulunan genlerin sadece *LIPC* ve *ABCA1* olduğu görülmüştür. Homozigot TT genotipi *LIPC* geninde orta-geniş drusen ve ileri evre YBMD’ye karşı koruyucu iken, homozigot ya da heterozigot T alleli *ABCA1* geni için de koruyucu bulunmuştur. *CFH*, *C3*, *C2* ve *ARMS2/HTRA1* genleri ile de geniş drusen ve ileri evre YBMD arasında ilişki tespit edilmiştir. YBMD’nun farklı evrelerini etkileyen farklı genler olabileceği bildirilmiştir (151). *CFH* nadir rastlanan varyantlarını taşıyan ve taşımayan hastalar üzerinde drusen fenotiplendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada, varyantı taşıyan 51 hastanın 100 gözü, varyantı taşımayan 102 hastanın 204 gözü dahil edilmiştir. Çalışmada FF görüntülerinde santralda en geniş ve predominant küçük, orta ya da büyük drusenli olanların, ekstramakuler ya da makuler drusenli olanların, optik disk nazalinde drusenli olanların, kristalin görünümlü drusenli olanların, retiküler drusenli olanların ve RPE pigmentasyonu olanların sıklığı belirlenmiştir. Büyük drusen alanına,

kristalin drusen görünümüne ve optik disk nazalinde drusena sahip olma durumu istatistiksel olarak nadir görülen varyantları taşıyan bireylerde anlamlı bulunmuştur. Bu fenotipik değerlendirmenin ileride gerekebilecek tedaviler sırasında hastalara ait genetik özelliklerin fundus muayenesi ve hastanın diğer özellikleri birleştirilerek bizlere yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (24). Bu çalışmada RPE pigmentasyonu iki grup arasında farklı bulunamamıştır ($p=0.08$) fakat bizim çalışmamızda RPE değişikliği içeren gözlerde C alleli referans alındığında anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0.041$). Hasta grupta CT alleli %75 oranında oranında taşınmakta idi. Ayrıca bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda optik disk nazalinde bulunan ya da arkuat dışı yerleşim gösteren drusen varlığı ile ilişkili polimorfizm saptanmamıştır, bunun nedeni örneklem genişliğimizin az olması olabilir.

Subfoveal koroid kalınlığı ve *rs2285714* polimorfizmi arasındaki anlamlı ilişki sonucu *CFI* polimorfizminin koroid kalınlığı üzerine etkisinin olduğu öngörülebilir ($p= 0.03$). Bu durum TT alleli taşıyıcılarında inflamatuvar olayların daha seyrek meydana geldiği lehine yorumlanabilir. *CFH* üzerinden yapılan bir başka çalışmada I62V polimorfizmi ile koroid kalınlığı arasında polipoidal koroidal vaskülopati hastalarında ilişki olduğu bildirilmiştir ($p= 0.043$). Koroid kalınlığı ve genetik ilişkisi henüz kesinlik kazanmamıştır (152).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün yeterince geniş olmamasıdır. Bu çalışma daha çok sayıda hasta ve sağlıklı kontrol birey dahil edilerek geliştirilirse istatistiki analizler için daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Kesitsel bir çalışma olduğundan geriye dönük olarak FF üzerinden drusen analizi yapılırken kesitlere arkuat dışı kısımların girmediği hastalar analize dahil edilememiştir. Ayrıca OKT üzerinden SKK analizi manuel olarak yapılmıştır.

6. SONUÇLAR

- 1) rs10033900 polimorfizmi allel frekansı açısından toplam hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu ($p= 0.788$ OR= 1.055 (0.713- 1.563)).
- 2) rs2285714 polimorfizmi allel frekansı açısından toplam hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu ($p= 0.275$ OR= 1.246 (0.839- 1.950)).
- 3) Kuru tip ve yaş tip YBMD'li hastalar arasında rs10033900 ve rs2285714 polimorfizm allel frekansında fark saptanmadı. ($p= 0.370$ OR= 1.279 (0.746- 2.192) ve $p= 0.228$ OR= 0.713 (0.411- 1.237))
- 4) RPE değişikliği olan kuru tip YBMD hasta grubu ile olmayan kuru tip YBMD hasta grubu arasında rs2285714 polimorfizmi allel frekansı açısından anlamlı bir ilişki bulundu ($p= 0.041$, OR= 0.459 (0.216- 0.977)). CT alleli RPE değişikliği içerenlerde yüksek saptandı.
- 5) rs2285714 polimorfizmi ile SKK arasında anlamlı bir ilişki bulundu ve TT alleli taşıyan bireylerde koroidin daha ince olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Horie-Inoue K, Inoue S. Genomic aspects of age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452 (2):263-75.
2. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122 (4):477-85.
3. Ngai LY, Stocks N, Sparrow JM, Patel R, Rumley A, Lowe G, et al. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom. *Eye (Lond)*. 2011;25 (6):784-93.
4. Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24 (3):190-6.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2 (2):e106-16.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2008;372 (9652):1835-45.
7. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
8. Evans JR, Lawrenson JG. Dietary interventions for AMD: what do we know and what do we not know? *Br J Ophthalmol*. 2013;97 (9):1089-90.
9. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308 (5720):421-4.

10. Sofat R, Casas JP, Webster AR, Bird AC, Mann SS, Yates JR, et al. Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. *Int J Epidemiol*. 2012;41 (1):250-62.
11. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet*. 2009;17 (1):100-4.
12. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38 (4):458-62.
13. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007;357 (6):553-61.
14. Fraczek LA, Martin BK. Transcriptional control of genes for soluble complement cascade regulatory proteins. *Mol Immunol*. 2010;48 (1-3):9-13.
15. Nilsson SC, Sim RB, Lea SM, Fremeaux-Bacchi V, Blom AM. Complement factor I in health and disease. *Mol Immunol*. 2011;48 (14):1611-20.
16. Roversi P, Johnson S, Caesar JJ, McLean F, Leath KJ, Tsiftoglou SA, et al. Structural basis for complement factor I control and its disease-associated sequence polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 (31):12839-44.
17. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2010;77 (4):339-49.
18. Nilsson SC, Trouw LA, Renault N, Miteva MA, Genel F, Zelazko M, et al. Genetic, molecular and functional analyses of complement factor I deficiency. *Eur J Immunol*. 2009;39 (1):310-23.

19. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Kojima A, Shimada N, Nakahama K, et al. Altered function of factor I caused by amyloid beta: implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from Drusen. *J Immunol.* 2008;181 (1):712-20.
20. Kondo N, Bessho H, Honda S, Negi A. Additional evidence to support the role of a common variant near the complement factor I gene in susceptibility to age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2010;18 (6):634-5.
21. Qian D, Kan M, Weng X, Huang Y, Zhou C, Yu G, et al. Common variant rs10033900 near the complement factor I gene is associated with age-related macular degeneration risk in Han Chinese population. *Eur J Hum Genet.* 2014;22 (12):1417-9.
22. Cipriani V, Matharu BK, Khan JC, Shahid H, Hayward C, Wright AF, et al. No evidence of association between complement factor I genetic variant rs10033900 and age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2012;20 (1):1-2; author reply 3.
23. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J, et al. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107 (16):7401-6.
24. Kersten E, Geerlings MJ, den Hollander AI, de Jong EK, Fauser S, Peto T, et al. Phenotype Characteristics of Patients With Age-Related Macular Degeneration Carrying a Rare Variant in the Complement Factor H Gene. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135 (10):1037-44.
25. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1995;102 (2):205-10.
26. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99 (6):933-43.

27. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102 (10):1450-60.
28. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122 (4):564-72.
29. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104 (1):7-21.
30. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44 (9):3771-7.
31. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109 (6):1092-7.
32. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989;107 (6):847-52.
33. Klein R, Klein BE, 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 (6):1056-65.
34. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111 (7):1288-97.
35. Cackett P, Tay WT, Aung T, Wang JJ, Shankar A, Saw SM, et al. Education, socio-economic status and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92 (10):1312-5.

36. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Ahn J, Shin JP, Song SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology*. 2014;121 (9):1756-65.
37. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE, Cruickshanks KJ. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994;101 (12):1969-79.
38. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR. *Ryan's Retina: 3 Volume Set*: Elsevier - Health Sciences Division; 2017.
39. Age-Related Eye Disease Study Research G. 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 (12):2224-32.
40. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39 (11):2167-71.
41. Cheung CM, Tai ES, Kawasaki R, Tay WT, Lee JL, Hamzah H, et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian cohort. *Arch Ophthalmol*. 2012;130 (4):480-6.
42. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol*. 1985;99 (2):185-7.
43. Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149 (5):735-40.
44. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*. 2006;90 (1):29-32.
45. 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 (4):506-13.

46. Wang JJ, Mitchell PG, Cumming RG, Lim R. Cataract and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999;6 (4):317-26.
47. Klein BE, Howard KP, Lee KE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119 (8):1628-33.
48. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol.* 2001;119 (10):1455-62.
49. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2010;128 (6):750-8.
50. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994;272 (18):1413-20.
51. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2001;119 (8):1191-9.
52. Age-Related Eye Disease Study Research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119 (10):1417-36.
53. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309 (19):2005-15.
54. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1992;110 (12):1701-8.

55. 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 (1):79-87.
56. Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61 (12):722-7.
57. Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35 (3):459-66.
58. Howard KP, Klein BE, Lee KE, Klein R. Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: observations from the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55 (4):2592-8.
59. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Physical activity and the 15-year incidence of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55 (12):7799-803.
60. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121 (6):785-92.
61. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1993;111 (4):514-8.
62. Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (2):CD006927.
63. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1995;142 (4):404-9.
64. Klein R, Klein BE, 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 (11):1804-12.

65. Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, et al. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *J Hypertens*. 2015;33 (12):2382-8.
66. Choi JK, Lym YL, Moon JW, Shin HJ, Cho B. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011;129 (2):196-9.
67. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9 (9):e108196.
68. Haan MN, Klein R, Klein BE, Deng Y, Blythe LK, Seddon JM, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration: the Women's Health Initiative Sight Exam Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124 (7):988-92.
69. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2004;291 (6):704-10.
70. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116 (12):1646-51.
71. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35 (6):2857-64.
72. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. 2000;45 (2):115-34.
73. Wassell J, Davies S, Bardsley W, Boulton M. The photoreactivity of the retinal age pigment lipofuscin. *J Biol Chem*. 1999;274 (34):23828-32.
74. Warburton S, Davis WE, Southwick K, Xin H, Woolley AT, Burton GF, et al. Proteomic and phototoxic characterization of melanolipofuscin: correlation to disease and model for its origin. *Mol Vis*. 2007;13:318-29.

75. McLeod DS, Bhutto I, Edwards MM, Silver RE, Seddon JM, Luty GA. Distribution and Quantification of Choroidal Macrophages in Human Eyes With Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57 (14):5843-55.
76. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. 2005;39:359-407.
77. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57 (14):1994-2009.
78. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*. 2003;18 (9):845-54.
79. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60 (5):324-41.
80. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Oron FG, Mulder PG, de Jong PT. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. A statistical analysis. *Ophthalmology*. 1992;99 (2):278-86.
81. Mullins RF, Hageman GS. Human ocular drusen possess novel core domains with a distinct carbohydrate composition. *J Histochem Cytochem*. 1999;47 (12):1533-40.
82. Shin DS, Javornik NB, Berger JW. Computer-assisted, interactive fundus image processing for macular drusen quantitation. *Ophthalmology*. 1999;106 (6):1119-25.
83. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 3):269-83.
84. Coffey AJ, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol*. 1986;102 (2):164-71.

85. Klein R, Myers CE, Lee KE, Gangnon RE, Sivakumaran TA, Iyengar SK, et al. Small Drusen and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *J Clin Med*. 2015;4 (3):424-40.
86. Chang AA, Guyer DR, Orlock DR, Yannuzzi LA. Age-dependent variations in the drusen fluorescence on indocyanine green angiography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31 (4):300-4.
87. Sarks SH. Council Lecture. Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol*. 1980;8 (2):117-30.
88. Chew EY, Clemons TE, Agron E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132 (3):272-7.
89. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol*. 1999;44 (1):1-29.
90. Brader HS, Ying GS, Martin ER, Maguire MG, Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research G. Characteristics of incident geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2013;120 (9):1871-9.
91. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 5):552-77.
92. Klein ML, Ferris FL, 3rd, Armstrong J, Hwang TS, Chew EY, Bressler SB, et al. Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115 (6):1026-31.
93. Schneider U, Sherif-Adel S, Gelissen F, Kreissig I. Indocyanine green angiography and transmission defects. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75 (6):653-6.
94. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122 (4):598-614.

95. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 1998;126 (1):59-69.
96. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 2008;28 (2):201-11.
97. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2010;55 (6):501-15.
98. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol.* 2017;62 (4):462-92.
99. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39 (5):367-74.
100. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114 (4):400-12.
101. Karaçorlu S, Karaçorlu M, Özdemir H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve anti-VEGF tedavi. *Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi Birinci baskı İstanbul.* 2010:65-128.
102. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236 (5):365-74.
103. Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra'- a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017.
104. Green WR, McDONNELL PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology.* 1985;92 (5):615-27.

105. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016;48 (2):134-43.
106. McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Mol Immunol.* 2015;67 (1):43-50.
107. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2007;297 (16):1793-800.
108. Dietzel M, Farwick A, Hense HW. [Genetic and risk factors for exudative AMD]. *Ophthalmologe.* 2010;107 (12):1103-8.
109. Sobrin L, Reynolds R, Yu Y, Fagerness J, Leveziel N, Bernstein PS, et al. ARMS2/HTRA1 locus can confer differential susceptibility to the advanced subtypes of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2011;151 (2):345-52 e3.
110. Shaw PX, Stiles T, Douglas C, Ho D, Fan W, Du H, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS molecular science.* 2016;3 (2):196.
111. Morgan BP, Harris AL. Complement regulatory proteins: Academic Press; 1999.
112. Issa PC, Chong NV, Scholl HP. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration—current evidence and translation into clinical application. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2011;249 (2):163-74.
113. 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 (Lond).* 2001;15 (Pt 3):390-5.

114. Yuan X, Gu X, Crabb JS, Yue X, Shadrach K, Hollyfield JG, et al. Quantitative proteomics: comparison of the macular Bruch membrane/choroid complex from age-related macular degeneration and normal eyes. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9 (6):1031-46.
115. Clark SJ, Perveen R, Hakobyan S, Morgan BP, Sim RB, Bishop PN, et al. Impaired binding of the age-related macular degeneration-associated complement factor H 402H allotype to Bruch's membrane in human retina. *J Biol Chem*. 2010;285 (39):30192-202.
116. Narayanan R, Butani V, Boyer DS, Atilano SR, Resende GP, Kim DS, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114 (7):1327-31.
117. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38 (10):1173-7.
118. Laine M, Jarva H, Seitsonen S, Haapasalo K, Lehtinen MJ, Lindeman N, et al. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol*. 2007;178 (6):3831-6.
119. Baudouin C, Peyman GA, Fredj-Reygrobelle D, Gordon WC, Lapalus P, Gastaud P, et al. Immunohistological study of subretinal membranes in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 1992;36 (4):443-51.
120. Pei XT, Li XX, Bao YZ, Yu WZ, Yan Z, Qi HJ, et al. Association of c3 gene polymorphisms with neovascular age-related macular degeneration in a chinese population. *Curr Eye Res*. 2009;34 (8):615-22.
121. Rohrer B, Guo Y, Kunchithapautham K, Gilkeson GS. Eliminating complement factor D reduces photoreceptor susceptibility to light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48 (11):5282-9.

122. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*. 2017;9 (395).
123. Ambati J, Anand A, Fernandez S, Sakurai E, Lynn BC, Kuziel WA, et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med*. 2003;9 (11):1390-7.
124. Kohl J. Drug evaluation: the C5a receptor antagonist PMX-53. *Curr Opin Mol Ther*. 2006;8 (6):529-38.
125. Khandhadia S, Cipriani V, Yates J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology*. 2012;217 (2):127-46.
126. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308 (5720):421-4.
127. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308 (5720):419-21.
128. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308 (5720):385-9.
129. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102 (20):7227-32.
130. Seddon JM, Yu Y, Miller EC, Reynolds R, Tan PL, Gowrisankar S, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 2013;45 (11):1366-70.

131. van de Ven JP, Nilsson SC, Tan PL, Buitendijk GH, Ristau T, Mohlin FC, et al. A functional variant in the CFI gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2013;45 (7):813-7.
132. Ennis S, Gibson J, Cree AJ, Collins A, Lotery AJ. Support for the involvement of complement factor I in age-related macular degeneration. *European Journal of Human Genetics.* 2010;18 (1):15.
133. Cipriani V, Matharu BK, Khan JC, Shahid H, Hayward C, Wright AF, et al. No evidence of association between complement factor I genetic variant rs10033900 and age-related macular degeneration. *European Journal of Human Genetics.* 2012;20 (1):1.
134. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet.* 2003;73 (4):780-90.
135. Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matisse TC, et al. Age-related macular degeneration--a genome scan in extended families. *Am J Hum Genet.* 2003;73 (3):540-50.
136. Kew RR, Ghebrehiwet B, Janoff A. Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. *J Clin Invest.* 1985;75 (3):1000-7.
137. 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 (6):1273-80.
138. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol.* 2000;118 (3):351-8.

139. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2001;8 (4):237-49.
140. Woo SJ, Ahn J, Morrison MA, Ahn SY, Lee J, Kim KW, et al. Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One.* 2015;10 (7):e0132771.
141. Genel F, Sjöholm AG, Skattum L, Truedsson L. Complement factor I deficiency associated with recurrent infections, vasculitis and immune complex glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37 (8):615-8.
142. Wu PB, Gu H, Yang XF, Liu NP. [Association of single nucleotide polymorphism in complement factor I gene with age-related macular degeneration]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2013;49 (4):350-6.
143. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2010;117 (10):1989-95.
144. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50 (12):5818-27.
145. Yang F, Sun Y, Jin Z, Cheng Y, Li S, Bai Y, et al. Complement factor I polymorphism is not associated with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a chinese population. *Ophthalmologica.* 2014;232 (1):37-45.
146. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Association Between Growth of Geographic Atrophy and the Complement Factor I Locus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46 (7):772-4.

147. Dikmetas O, Kadayifcilar S, Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. *Mol Vis*. 2013;19:2571-8.
148. Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, Schindler C, Kurz-Levin M, Michels S, et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52 (7):4694-702.
149. Seitsonen S, Jarvela I, Meri S, Tommila P, Ranta P, Immonen I. Complement factor H Y402H polymorphism and characteristics of exudative age-related macular degeneration lesions. *Acta Ophthalmol*. 2008;86 (4):390-4.
150. Yoneyama S, Sakurada Y, Mabuchi F, Imasawa M, Sugiyama A, Kubota T, et al. Genetic and clinical factors associated with reticular pseudodrusen in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252 (9):1435-41.
151. Yu Y, Reynolds R, Fagerness J, Rosner B, Daly MJ, Seddon JM. Association of variants in the LIPC and ABCA1 genes with intermediate and large drusen and advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52 (7):4663-70.
152. Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53 (7):3663-72.