



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU GELİŞİMİNDE
HIF1A, *TGFA* ve *TGFB3* GENLERİNİN BELİRLİ
VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ESENER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Seyhan DİKCİ

Malatya-2021



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU GELİŞİMİNDE
HIF1A, *TGFA* ve *TGFB3* GENLERİNİN BELİRLİ
VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ESENER

ORCID ID: 0000-0002-9169-4989

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Seyhan DİKCİ

Malatya-2021

Sevgili annem, babam ve kıymetli eşime;



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.4. YBMD'nin Yaşamsal Etkileri.....	7
2.5. YBMD'nin Ekonomik Yansımaları	7
2.6. Patogenez	8
2.7. Genetik ve YBMD	10
2.8. İnflamasyon, Oksidatif Stres, Hipoksi ve YBMD	13
2.9. HIF ve YBMD	15
2.10. TGF ve YBMD	16
2.11. Klinik Özellikler, Tanı ve Progresyon	18
2.12. Klinik Sınıflandırma.....	23
2.13. Tedavi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Etik Kurul Onayı.....	28
3.2. Olgu Grubu Seçimi ve Uygulanan Protokoller	28
3.3. Oftalmolojik Değerlendirme	29
3.4. DNA İzolasyonu.....	29
3.5. PCR Protokolü	30
3.6. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47

KAYNAKLAR	49
EKLER.....	77
Ek-1. Etik Kurul Kararı.....	77



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan, klinik ve cerrahi eğitimim için emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Tongabay Cumurcu'ya, Prof. Dr. Abuzer Gündüz'e, Prof. Dr. Penpegül Fırat'a, Doç. Dr. Cem Çankaya'ya, Doç. Dr. Nihat Polat'a, Doç. Dr. Soner Demirel'e, Doç. Dr. Serpil Yazgan Akpolat'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar bana destek veren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Seyhan Dikci'ye,

Kısa süreli birlikte çalışabilme fırsatı bulsam da tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Tekin Yaşar'a, Doç. Dr. Muhammed Batur'a ve Prof. Dr. Osman Melih Ceylan'a,

Tez çalışmamızın genetik değerlendirmelerini gerçekleştiren Doç. Dr. İbrahim Halil Yıldırım'a,

Çalışmama destek olan arkadaşlarım Dr. Yunus Emre Doğan'a ve Dr. Emrah Öztürk'e, başta Dr. Yakup Yıldızlı olmak üzere birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma için destek veren retina polikliniğimizdeki çalışma arkadaşımız Nesrin Uyumaz'a, kornea bankasındaki çalışma arkadaşımız Mehmet Çelik'e,

İnönü Üniversitesi Göz Hastalıkları servisimiz, polikliniğimiz ve ameliyathanemizdeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Oftalmoloji sevgisini ve bana olan desteğini her daim hissettiğim sevgili teyzem Doç. Dr. Esra Ayhan Tuzcu'ya,

Destek ve ilgileriyle yanımda olan sevgili Ayşe ve Mehmet Çılgı'ya,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de sevgi ve anlayışıyla yanımda olan, yanımda olması bana her daim mutluluk veren kıymetli eşim Dr. Zeynep Esener'e teşekkür ederim.

P.S. I would like to thank Prof. Michel Michaelides and his colleagues in Moorfields Eye Hospital for their concern and support.

ÖZET

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Gelişiminde *HIF1A*, *TGFA* ve *TGFB3* Genlerinin Belirli Varyantlarının Araştırılması

Amaç: YBMD ile *HIF1A*, *TGFA* ve *TGFB3* genlerinin belirli varyantları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, kesitsel çalışmaya Mart 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda muayene edilen yaş tip YBMD'si olan 83, kuru tip YBMD'si olan 39 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 68 birey alındı. Tüm olguların tam göz muayenesi yapıldı. YBMD tanısı oftalmolojik muayene, optik koherens tomografi ve fundus floresein anjiyografi bulgularına göre konuldu. Her bir olgudan DNA izolasyonu yapılmak üzere 2ml periferik venöz kan örneği EDTA'lı kan tüpüne alındı. *HIF1A* geni rs11549465 ve rs11549467 varyantları, *TGFA* geni rs2166975 ve rs1058213 varyantları ile *TGFB3* geni IVS5+104AG varyantı PCR-RFLP yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı yaş tip YBMD grubunda $70,9 \pm 5,91$ yıl, kuru tip YBMD grubunda $70,59 \pm 6,87$ yıl iken kontrol grubunda ise $69,4 \pm 5,56$ yıldır ($p>0,05$). Yaş tip YBMD grubunda 51 (%61,4) erkek ve 32 (%38,6) kadın, kuru tip YBMD grubunda 23 (%59,0) erkek ve 16 (%41,0) kadın, kontrol grubunda ise 39 (%57,4) erkek ve 29 (%42,6) kadın bulunmaktaydı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen gözlerin median EDGK değerleri yaş tip YBMD grubunda 1,3 logMAR (0,05 - 3,10), kuru tip YBMD grubunda 0,52 logMAR (0,00 - 3,10), kontrol grubunda ise 0,15 logMAR (0,00 - 1,30) olarak belirlendi. ($p<0,05$). Median EDGK yaş tip YBMD'de en kötüyken kontrol grubunda en iyiydi. Gruplar arasında *HIF1A* geni rs11549465 ve *TGFB3* geni IVS5+104AG polimorfizmine özgü genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. *TGFA* geni rs2166975 ve rs1058213 polimorfizimleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Olguların hiçbirinde *HIF1A* geni rs11549467 polimorfizmi görülmemiştir.

Sonuç: Yaş tip ve kuru tip YBMD gruplarında kontrol grubuna göre *HIF1A* geni rs11549465 varyantı ile *TGFB3* geni IVS5+104AG varyantı daha fazla saptanmıştır. Bu sonuç bu varyantların YBMD riskinin artışıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: HIF1A, TGFA, TGFB3, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ABSTRACT

Investigation of Specific Variants of HIF1A, TGFA and TGFB3 Genes in the Development of Age Related Macular Degeneration

Aim: To evaluate the association between AMD and spesific variants of the *HIF1A*, *TGFA* and *TGFB3* genes.

Material and Method: In this prospective, cross-sectional study, 83 patients with wet AMD, 39 patients with dry AMD and 68 age- and sex-matched patients as a control group were examined in Inonu University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between March 2020 and March 2021. A complete eye examination was performed in all cases. The diagnosis of AMD was made according to complete ophthalmologic examination, optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography findings. 2 ml of peripheral venous blood sample was taken into an EDTA blood tube for DNA isolation from each case. *HIF1A* gene rs11549465 and rs11549467 variant, *TGFA* gene rs2166975 and rs1058213 variants and *TGFB3* gene IVS5+104AG variant were investigated by PCR-RFLP method.

Results: The mean age of the subjects included in the study was $70,9 \pm 5,91$ years in the wet AMD group, $70,59 \pm 6,87$ years in the dry AMD group, and $69,4 \pm 5,56$ years in the control group ($p > 0,05$). There were 51 (61,4%) men and 32 (38,6%) women in the wet AMD group, 23 (59,0%) men and 16 (41,0%) women in the dry AMD group, 39 (57,4%) men and 29 (42,6%) women in the control group ($p > 0,05$). The median BCVA values of the eyes included in the study were 1,3 logMAR (0,05 – 3,10) in the wet AMD group and 0,52 logMAR (0,00 – 3,10) in the dry AMD group and 0,15 logMAR (0,00 – 1,30) in the control group ($p < 0,05$). Median BCVA was the worst in the wet AMD group, but the highest in the control group. Statistically significant difference was found between the groups for genotypes specific to the *HIF1A* gene rs11549465 and *TGFB3* gene IVS5+104AG polymorphisms. There was no statistical difference between the groups for the *TGFA* gene rs2166975 and rs1058213 polymorphisms. *HIF1A* gene rs11549467 polymorphism was not observed in any of the cases.

Conclusion: *HIF1A* gene rs11549465 variant and *TGFB3* gene IVS5+104AG variant were detected more frequently in the wet and dry AMD groups compared to the control group. This result suggests that these variants may be associated with an increased risk of AMD.

Keywords: Age Related Macular Degeneration, HIF1A, TGFA, TGFB3

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMD	: Age Related Macular Degeneration
APOE	: Apolipoprotein E
AREDS	: The Age-Related Eye Disease Study
BCVA	: Best Corrected Visual Acuity
BMES	: Blue Mountains Eye Study
CA	: Coğrafik Atrofi
CFB	: Kompleman Faktör B
CFH	: Kompleman Faktör H
CFI	: Kompleman Faktör I
KNV	: Koroidal Neovaskülarizasyon
CR1	: Kompleman Reseptörü 1
C2	: Kompleman Faktör 2
C3	: Kompleman Faktör 3
C9	: Kompleman Faktör 9
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EPO	: Eritropoietin
FAF	: Fundus Otofloresansı
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GİB	: Göz İçi Basıncı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HIF	: Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT	: Hipertansiyon
IL17RC	: İnterlökin 17 Reseptörü C
ICGA	: İndosiyanın Yeşili Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
MPS	: Macular Photocoagulation Studies
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
PCR-RFLP	: Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PRN	: Pro Re Nata
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD-OKT	: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TIMP3	: Metalloproteinaz İnhibitörü 3
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	: Von Hippel Lindau Protein Kompleksi
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Kuru tip YBMD renkli fundus fotoğrafı	8
Şekil 2.2. Yaş tip YBMD renkli fundus fotoğrafı	10
Şekil 2.3. Kuru tip YBMD OKT görüntüsü	21
Şekil 2.4. Yaş tip YBMD OKT görüntüsü	21
Şekil 4.1. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında <i>HIF1A</i> geni rs11549465 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı	36
Şekil 4.2. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında <i>TGFA</i> geni rs2166975 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı	37
Şekil 4.3. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında <i>TGFA</i> geni rs1058213 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı	38
Şekil 4.4. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında <i>TGFB3</i> geni IVS5+104AG SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. SNPlar, primerler ve restriksiyon enzimleri	31
Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı açısından özellikleri.....	32
Tablo 4.2. Grupların lens durumu açısından özellikleri.....	33
Tablo 4.3. Grupların HT dağılımı açısından özellikleri	33
Tablo 4.4. Grupların KOAH dağılımı açısından özellikleri.....	34
Tablo 4.5. Grupların KAH dağılımı açısından özellikleri.....	34
Tablo 4.6. Grupların SVO dağılımı açısından özellikleri	35
Tablo 4.7. Grupların sigara kullanımı açısından özellikleri.....	35
Tablo 4.8. <i>HIF1A</i> geni rs11549465 polimorfizmi C ve T allel sayıları	39
Tablo 4.9. <i>TGFA</i> geni rs2166975 polimorfizmi G ve A allel sayıları	40
Tablo 4.10. <i>TGFA</i> geni rs1058213 polimorfizmi C ve T allel sayıları	40
Tablo 4.11. <i>TGFB3</i> geni IVS5+104A>G polimorfizmi A ve G allel sayıları.....	41

1. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), ciddi merkezi görme bozukluğuna yol açan ilerleyici bir hastalık olup tüm dünyada yaşlılarda geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (1). YBMD patogenezinde ileri yaşla birlikte çeşitli çevresel ve genetik faktörler yer almaktadır (2). YBMD gelişimi için risk oluşturan genetik faktörler son on yılda giderek artan bir şekilde deşifre edilmektedir. Şimdiye kadar genellikle doğal bağışıklık ve kompleman sistemi ile ilgili genlerdeki genetik risk varyantlarının etkisi araştırılmıştır. Hastalığın patogenezinde bilinen risk faktörleri; oksidatif stres, inflamasyon, kompleman sistemindeki disregülasyon ve diğer bazı immün reaksiyonlardır (3).

Retina hipoksiye karşı oldukça hassastır ve hücre ve moleküler biyolojik analizler kronik oksidatif stres ve inflamasyonun YBMD patogenezinde açık bir şekilde etkili olduğuna işaret etmektedir (4, 5). Retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinin retina fonksiyonunun korunmasında hayati bir rol oynadığı ve RPE'nin işlev bozukluğunun duyarlı bireylerde YBMD'yi indüklediğine inanılmaktadır. Kuru tip YBMD, RPE dejenerasyonu ile ilişkilidir. Yaş tip YBMD genellikle kuru tip YBMD'den sonra ortaya çıkar ve RPE tarafından vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretiminde anormal bir artıştan kaynaklanan koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ile karakterizedir (6). Mevcut tedaviler yaş tip YBMD'de VEGF'in bloke edilmesini hedeflemektedir. Son zamanlarda, VEGF üretimini de düzenleyen hipoksi ile indüklenebilen faktör (HIF), yaş tip YBMD'de KNV tedavisinde umut verici yeni bir terapötik hedef olarak önerilmiştir. HIF1'in anjiyogenezdeki düzenleyici rolüne ek olarak YBMD'nin patogenezinde rol oynayan oksidatif stres tepkilerini, iltihapları ve proteolitik mekanizmaları da düzenleyici etkisi vardır. HIF, nükleer kappa B sinyal sisteminde ve otofajik protein temizleme sisteminde yer alan hipoksi kaynaklı hücrel adaptasyon için ana regülatördür (7).

Yaşlılarda körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan YBMD'nin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için etyopatogeneze yönelik tüm dünyada çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Ülkemizde YBMD ile ilgili genetik çalışmalar fazla değildir. Bu çalışmanın amacı YBMD gelişimi ile *HIF1A*, *TGFA* ve *TGFB3* genlerinin belirli

varyantları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Böylece genetik olarak risk altında olan kişilerin erken tanı ve takip olanağı sağlanabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi

Retina, nöroektodermden farklılaşır ve görsel yolu başlatan duyuşal nöronları içerir. Nöral retina dokuz kattan oluşur: fotoreseptörlerin dış ve iç bölümleri, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, ganglion hücre tabakası, sinir lifi tabakası ve iç sınırlayıcı membran. Rod ve koni hücrelerindeki sinyal iletimini başlatmadan önce ışık bu birçok katmanı geçmelidir. Fotoreseptörlerin altında, birçok melanozom içeren tek tabaka kübik hücrelerden oluşan RPE bulunur. RPE hücreleri, üstteki dış nöral retinanın beslenmesine yardımcı olur. Besinlerin koroidden difüzyonunu ve atık veya yıpranmış fotoreseptör hücrelerinin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Her RPE, 45 kadar fotoreseptöre hizmet veren ve dış fotoreseptör segmentinin yüksekliğinin %50'sine kadar ulaşan çok sayıda apikal membran uzantısına sahiptir. Fotoreseptörler ve RPE arasındaki hücre dışı boşluk, fotoreseptör matrisi adı verilen bir glikozaminoglikan madde ile doludur. RPE'nin bazal membranı, Bruch membranının iç tabakasını içerir. Bruch membranının geri kalanı, bir iç kollajenöz bölge, merkezi elastin tabaka, bir dış kollajen bölge ve koryokapillarisin bazal membranından oluşur. Bruch membranı, retina ve RPE'yi alttaki koroidden ayırır. Bruch membranındaki patolojiler KNV'de koroid damarlarının subretinal boşluğa doğru büyümesini destekler (8, 9).

Retina, optik sinir başının sınırında yaklaşık 0,4 mm kalınlığındadır ve ora serratada yaklaşık 0,14 mm'ye ulaşır, periferde doğru incelmeye eğilimindedir. Koniler makulada en yüksek yoğunluğuna ulaşır: makulada 4.000–5.000/mm² ve foveada 15.000/mm² yoğunluğundadır. Foveal koniler 5 adede kadar gangliyon hücresiyle eşleşebilirken, ortalama olarak retina gangliyon hücreleri kabaca 130 farklı fotoreseptörle eşleşir. İç nöral retinaya metabolik destek esas olarak optik diskte 4 arteriyol dalına bölünen santral retinal arter tarafından sağlanır. Arteriyoller 7-8 düz kas hücresi kalınlığındadır ve iç limitan membranın altındaki sinir lifi tabakasında ilerler. Retinal arterler çevresindeki 150 µm alan ve foveoladaki 400 µm alan kılcal damar içermez. Fotoreseptörler, metabolik ihtiyaçlarını koroidden RPE ve Bruch membranı boyunca osmoz yoluyla sağlarlar (8, 9). Yaşla birlikte normal retinadaki değişiklikler arasında; RPE ve Bruch membranı arasında birkaç küçük druzen gelişimi, RPE'nin şekil

ve boyutundaki değişiklikler, Bruch membranının kalınlaşması, iç limitan membranın kalınlaşması ve RPE'de lipofuskin birikimi yer alır (8-10).

Makula, net ve detaylı görmeden sorumlu olan, retinanın merkezinde lokalize olan oval şekilli bir alandır. Makula yaklaşık 5 mm çapa sahiptir ve altı alana bölünebilir: umbo, foveola, foveal avasküler bölge, fovea, parafovea ve perifovea alanları. Fovea, makulanın merkezinde bulunur ve retinadaki en büyük koni konsantrasyonunu içerir, yüksek çözünürlüklü görüş sağlar (11). Makulada foveal avasküler bölge olarak adlandırılan merkezi bölge, retinal kan damarlarından yoksundur ve koroidal dolaşım tarafından beslenir (12). Foveola, foveanın merkezinde yer alır ve yalnızca koni ve Müller hücrelerini içerir (13). Makulanın periferik alanları ve retinanın geri kalanı hem rod hem de koni hücrelerini içerir (14). RPE, konilere bağlanır ve fotoreseptörlerin dış segment membranının fagositozu, koryokapillarisin fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülmesi, retinoidin dönüşümü ve depolanması, saçılan ışığın emilmesi, iyonların ve sıvının taşınması dahil olmak üzere birçok işlevi yerine getirir. RPE hücreleri foveada foveal olmayan alanlara göre daha uzundur (15). Bruch membranı, elastik yarı geçirgen bir bariyer olan RPE'nin bazal yüzeyine tutunmuştur (16). Bruch membranına komşu olan koryokapillaris, koroidin en iç tabakasında bulunan ve RPE ile makulaya kan akışı sağlayan fenestre kapillerlerden oluşur (17). Makula anatomisinin daha iyi bilinmesi YBMD patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlar.

2.2. Epidemiyoloji

YBMD, gelişmiş ülkelerde körlüğün en yaygın nedeni olup, YBMD'ye bağlı körlüğün küresel yaygınlığı %8,7'dir (18). YBMD yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 10 milyon kişiyi etkilemektedir, bu sayı Alzheimer hastalarının sayısının iki katıdır ve kabaca tüm kanser hastalarının toplamına eşittir (19-21). Erken evre YBMD prevalansının 43-54 yaşları arasında %8 olduğu, bu oranın 75 yaş ve üzerindeki kişilerde %30'a yükseldiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, ileri evre YBMD prevalansının 43-54 yaş arasındaki kişilerde %0,1 olduğu, bu oranın 75 yaş ve üzerindeki kişilerde %7,1'e yükseldiği bildirilmiştir (22). YBMD beyaz ırkta siyah ırka göre daha yaygındır (23). İspanyol ve Çinli bireylerin YBMD prevalansı beyaz ırka göre daha düşük, ancak siyah ırktan daha yüksektir (24).

Geniş bir popülasyonun dahil edildiği bir çalışmada, YBMD'nin karakteristiği olan ve druzen olarak adlandırılan birikintilerin prevalansının 43-54 yaş arası kişilerde %2 ve 75 yaş üstü kişilerde %24 olduğu ortaya koyulmuştur (25). Bir dizi büyük epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler, 70 yaşın üzerindeki neredeyse her üç kişiden birinin YBMD'nin erken evrelerine sahip olduğunu göstermektedir. 65 yaşın altındaki kişilerde hastalığın daha şiddetli formlarının görülme sıklığı %1'in altındayken bu oran 90 yaş üstü grupta %25'in üzerine çıkmaktadır (26).

The Age-Related Eye Disease Study (AREDS), erken evre YBMD'li bireylerin %20,2'sinin 5 yıllık bir süre içinde ileri evreye ilerlediğini bildirmiştir, bu da yıllık %4'lük bir ilerleme artışı demektir. Rotterdam Çalışması ve Blue Mountains Eye Study (BMES) çalışmaları arasında %2,5-4,8 oranları ile benzer yıllık ilerleme artışı oranları bildirilmiştir (27, 28). Yayınlanan bir çalışmada ise görme bozukluğunun hafiften orta dereceye ilerleme oranının yaklaşık %32, orta dereceden şiddetliye ilerleme oranının %46 olduğu raporlanmıştır (29).

Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak YBMD'nin yaygınlığının artması beklenmektedir. Buna bağlı olarak da önümüzdeki birkaç on yılda, VEGF hedefleyen tedavilere rağmen dünya çapında on milyonlarca insanın YBMD nedeniyle yasal körlük veya ciddi görme kaybından yakınacağı öngörülmektedir (19, 29, 30).

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

YBMD ile ilişkili sosyodemografik, yaşam tarzı ilişkili, kardiyovasküler, hormonal, inflamatuvar, genetik ve oküler nedenli çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (31). Sosyodemografik risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durumu içerir. Çeşitli çalışmalarda yaşlanmayla birlikte YBMD'nin ilerlemesinin yanı sıra prevalansında da artış olduğu gösterilmiştir (32). Tartışmalı olmakla birlikte kadınların erkeklerden daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. Hem erken hem de geç YBMD'nin, siyah ırka ve İspanyollara kıyasla İspanyol olmayan beyaz ırk arasında daha yaygın olduğu rapor edilmiştir (33). Eğitim, gelir, çalışma durumu veya medeni durum gibi sosyoekonomik faktörlerin YBMD'nin yaygınlığı veya evresi ile ilişkisi bildirilmemiştir (34).

Sigara, YBMD için değiştirilebilen, bağımsız bir risk faktörüdür (35). Sigara geç YBMD için iki kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir, ayrıca başlangıç yaşını da 10 yaş

azaltır (36). Sigara içmeyenlerin pasif olarak dumana maruz kalmasının da riski arttırdığı görülmektedir. Alkol alımı, YBMD gelişimi ile ilişkili değildir (37). YBMD'nin ilerlemesinde obezite ve fiziksel aktivite gibi diğer yaşam tarzı faktörlerinin rolü belirsizdir. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif ile orta derecede bir ilişki tanımlanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, geç YBMD riskini artırır (38). Kolesterol seviyesi ile YBMD arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile YBMD ilişkisini daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (39). Diyabet ve YBMD arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (40, 41). Menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisi veya östrojen tedavisinin potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (42). İleri evre YBMD için diğer değiştirilebilir risk faktörleri arasında ayrıca diyetle yüksek miktarda bitkisel yağ alımı, diyetle düşük oranda antioksidan ve çinko alımı veya antioksidan ve çinko plazma konsantrasyonlarının düşük olması bulunur (43, 44). Literatürde, YBMD'li gözlerde katarakt cerrahisinin hastalığın ilerlemesini artırıp artırmadığına dair çelişkili veriler bulunmaktadır (37, 45).

2005 yılının başlarında yayımlanan dört farklı çalışmada kompleman faktör H'yi (CFH) kodlayan gendeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) YBMD'ye büyük bir yatkınlık veya koruma sağladığını bildirilmiştir (46-49). Haplotip analizi, faktör H proteinindeki aminoasit 402'de tirozinden histidin dönüşümü ile sonuçlanan *CFH* genindeki bir SNP'nin (Tyr402His), YBMD vakalarının %50'sini oluşturabileceğini göstermiştir (50, 51). Riski artıran *CFH* haplotipinin tek bir kopyasına sahip olan bireylerin yaşam boyu YBMD geliştirme riskinin 2-4 kat daha yüksek olduğu ve iki kopyasına sahip olanların da 5-7 kat daha yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir.

10q26 üzerinde bulunan *ARMS2* geni Ala69Ser polimorfizminin, *CFH*'dan bağımsız olarak YBMD gelişiminde güçlü bir rol oynadığı bildirilmiştir (52). Hem *CFH* (Tyr402His) hem de *ARMS2*'de (Ala69Ser) risk alelleri için homozigot kişiler, YBMD için bu polimorfizmlere sahip olmayan kişilere kıyasla önemli ölçüde artmış risk altındadır (53, 54). *ARMS2* Ala69Ser varyantı ve sigara içme öyküsü, her iki faktöre ayrı ayrı kıyasla sinerjistik olarak YBMD gelişme riskini daha fazla artırıyor görülmektedir (54). Yapılan bir çalışmada, yılda 10 paketten fazla sigara içen ve *CFH* Tyr402His risk aleli için homozigot olan sigara içicilerinde, yaş tip YBMD gelişme riskinin 144 kat arttığı bildirilmiştir (55). Genetik ve çevresel risk faktörlerinin

birleşmesi, YBMD gelişiminde multifaktöriyel bir etiyolojik model oluşturur. Genetik ve YBMD başlığında YBMD ve genetik ilişkisi daha detaylı olarak ele alınacaktır.

2.4. YBMD'nin Yaşamsal Etkileri

YBMD'nin yaşam kalitesi üzerinde oldukça geniş etkileri vardır. Çalışmalar, YBMD'li hastaların, YBMD olmayan benzer yaştaki insanlara göre daha fazla yaşam stresi, daha düşük yaşam memnuniyeti, daha düşük aktivite seviyeleri ve artan depresyon bildirimlerini göstermektedir (56). Tedavi sonuçları beklentileri karşılamadığında, depresyonun yaygın olduğu rapor edilmiştir (57). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin, YBMD'li hastalarda diğer ciddi kronik sağlık durumları ile benzer veya daha düşük olduğu bildirilmiştir (58).

YBMD, yaşlı yetişkinlerde artan fonksiyonel sakatlık riski ile ilişkilendirilmiştir (59). BMES, YBMD olmayan katılımcılarla karşılaştırıldığında, herhangi bir evredeki YBMD'si olan katılımcıların günlük yaşam aktiviteleri üzerinde kabaca iki kat daha fazla olumsuz etkiyle karşı karşıya olduğunu göstermiştir (59). YBMD, düşme ve diğer yaralanma risklerinin artmasıyla da bağlantılıdır (60).

YBMD, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere bilişsel bozukluk riskini artırır. Bazı çalışmalarda YBMD'nin, özellikle atrofik YBMD'nin bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61). Tayvan'dan bir çalışma, bağımsız olarak atrofik YBMD'nin Alzheimer hastalığı ve demans riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir, fakat bu ilişki İngiltere merkezli başka bir çalışmada gösterilmemiştir (62, 63). Farklı çalışmalarda, YBMD hastalarında başta kardiyovasküler nedenli mortalite artışı olmak üzere mortalite riski artışı olup olmadığı araştırılmıştır ve birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (64). On çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, ileri evre YBMD'nin tüm nedenlere bağlı mortalitede %20 artış ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede %46 artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (64).

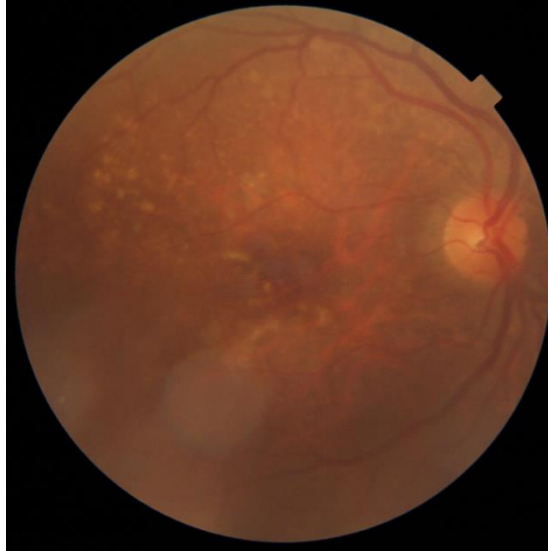
2.5. YBMD'nin Ekonomik Yansımaları

YBMD'nin topluma ve hastaya maliyeti, doğrudan ve dolaylı maliyetler olarak değerlendirilebilir (65). Doğrudan oftalmolojik maliyetler, tedavi maliyetini (intravitreal enjeksiyonlar, lazer tedavisi, tanısal görüntüleme vb.) içerir. Doğrudan oftalmolojik olmayan maliyetler, rehabilitasyon hizmetleri, az görme yardımları ve ulaşım hizmetleri gibi özel hizmetleri ve ekipman giderlerini içerir (65). Dolaylı maliyetler verimlilik

kaybını ve işyeri maliyetlerini içerir. Bu maliyetlerin ölçümü daha zor ve daha az yaygındır (65).

2.6. Patogenez

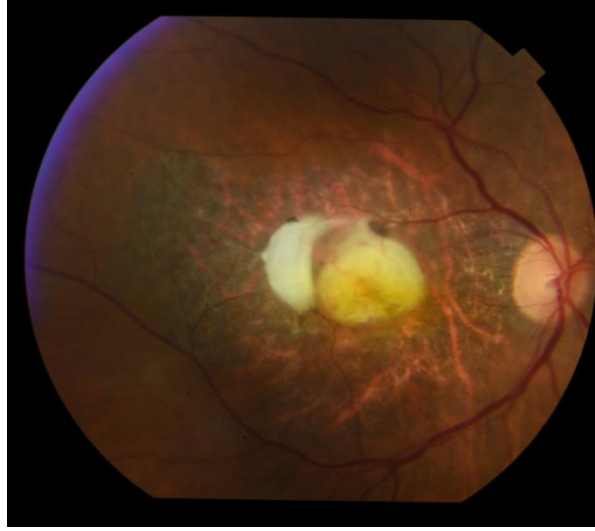
YBMD'nin karakteristik lezyonları hem makulada hem de retina periferinde görülebilen druzendir. Renkli fundus fotoğrafı ve klinik muayene; küçük, orta ($> 63 \mu\text{m}$) veya büyük ($> 125 \mu\text{m}$) boyutlu olabilen druzeni görmek için kullanılabilir (66). Retinada başka bir form olan bileşik druzen de bulunabilir (67). Özellikle büyük druzen, membranöz materyal içeren ve RPE'nin bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında bulunan bazal lineer birikintilerdir (68). Druzen, esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol içeren nötr lipitler (hacminin %40'ından fazlası), aralarında metalloproteinaz inhibitörü 3 (TIMP3), vitronektin, beta-amiloid, apolipoproteinler (E, B, AI, CI ve CII), kompleman regülasyonunda yer alan proteinlerin de olduğu 129'dan fazla farklı protein ve çinko ile demir iyonları içerir (67). YBMD ile ilişkili başka bir retina depozit türü olan bazal laminar depozitler, RPE'nin bazal membranı ile Bruch membranı arasında bulunur, bazal membran proteinleri ve kollajenlerden oluşur (67, 69). Depozitler, RPE'nin hücresel strese karşı farklı tepkilerini yansıtır ve bu da erken YBMD lezyonlarının başlıca belirtilerine yol açar: druzen ve retinal pigmenter değişiklikler (69).



Şekil 2.1. Kuru tip YBMD renkli fundus fotoğrafı

Erken YBMD genellikle asemptomatiktir, ancak görme keskinliğinde ve işlevinde ılımlı bir düşüşe neden olan gecikmiş karanlık adaptasyonuna neden olabilir (70). Erken YBMD, coğrafik atrofi (CA) ve KNV ile karakterize olan geç evre YBMD'ye ilerleyebilir. CA, iyi sınırlanmış RPE atrofisi alanları ile tanımlanır, bunu fotoreseptörlerin ve koroidal kapillerlerin dejenerasyonu izler (71). CA'da hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır, ancak okuma, gece görüşü ve karanlık adaptasyonda önemli görsel bozukluklara neden olabilir (72). Günümüzde CA'nın başlamasını veya ilerlemesini önlemek için onaylanmış veya etkili bir tedavi yoktur (3, 73).

Yaş tip YBMD'de, KNV'ler retinaya invazyon bölgesine göre alt tiplere ayrılır. Tip 1 neovaskülarizasyon, neovaskülarizasyon RPE'nin altında meydana geldiğinde ortaya çıkar ve floresein anjiyografide zayıf bir sızıntı paterni olan gizli KNV'ye karşılık gelir. Tip 2 neovaskülarizasyon, subretinal alanda RPE'nin üzerinde KNV proliferasyonunu ifade eder ve yoğun floresein sızıntısı olan klasik KNV'ye karşılık gelir. Tip 3 neovaskülarizasyon, koroidal ve retinal dolaşım arasında anastomoz söz konusu olduğunda meydana gelir (74, 75). Neovaskülarizasyona, makrofajların, diğer inflamatuvar hücrelerin ve matriks metaloproteinaz üreten hücrelerin infiltrasyonu eşlik eder (76). Makrofajlar, proinflamatuvar ve proanjiyojenik faktörler dahil olmak üzere bir dizi başka mediyatörler salgılar. Bir noktada, büyüme faktörleri ile inflamatuvar mediyatörler arasındaki denge; antianjiyojenik, antiproteolitik ve antimigrasyon durumuna doğru kayar ve KNV lezyonu fibröz hale gelir (77, 78). Bu süreç diskiform skar oluşumu olarak bilinir ve geri dönüşü olmayan görme kaybı ile ilişkilidir (77). Tedavi edilmeyen yaş tip YBMD'li hastalar, neovaskülarizasyonun başlangıcını takip eden ilk birkaç yıl içinde görme keskinliğinde tutarlı, sabit bir düşme yaşar ve hastaların %75'i 3 yıl içinde yasal körlüğe ulaşır (79).



Şekil 2.2. Yaş tip YBMD renkli fundus fotoğrafı

Yaş tip YBMD'nin patogeneziindeki artmış VEGF üretimi, doku tarafından oksidatif stres veya hipoksiye karşı savunma yanıtıdır. VEGF; yeni kan damarlarının proliferasyonunu tetiklerken retina dokularına, özellikle de fotoreseptörlere zarar verebilir (80). Son birkaç yılda, VEGF'nin inhibisyonunun yaş tip YBMD tedavisinde altın standart haline gelmesine rağmen ideal bir tedavi olduğunu söylemek zordur (81, 82).

2.7. Genetik ve YBMD

YBMD, güçlü genetik bileşeni olan multifaktöriyel bir hastalıktır (70). YBMD en sık Kafkasyalılar'da bulunur, bunu İspanyollar, Asyalılar ve en düşük oranla Afrikalı Amerikalılar izler (83). Aile öyküsü, bugüne kadar yapılan YBMD epidemiyolojik çalışmalarının çoğunda bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. YBMD vakalarının yaklaşık %25'inde genetik katkı tanımlanmıştır (84). Etkilenen bireyin kardeşleri, genel popülasyona göre 3-6 kat daha yüksek riske sahiptir (85). İkiz çalışmaları hem erken hem de geç başlangıçlı YBMD için klinik özelliklerin (druzen ve pigment değişiklikleri) uyumunun, dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde yaklaşık iki kat daha yüksek olmasıyla hastalık için genetik bir temel olduğunu desteklemektedir (86, 87).

YBMD ile bağlantılı 52 gen varyantı içeren 34 lokus tanımlanmıştır (88). En sık varyant kromozom 1q31 bölgesinde izlenir (89). Birden fazla bireyde YBMD bulunan ailelerin %15-40'ında 1q31 bölgesinde bir hastalık varyantı görülmüştür (90). Bu bölgenin daha ileri analizinde, YBMD mevcut olan bir ailenin üyelerinde ve bazı

sporadik YBMD vakalarında *FBLN6* geni ekzon 104'te bir allelik varyant gösterilmiştir (91). YBMD ile ilişkili bir dizi başka aday gen araştırılmıştır ve bunlardan birkaçı, az da olsa artmış YBMD geliştirme riski ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, bu sonuçların çoğu, sonraki çalışmalarda henüz tekrarlanmamıştır. Bu genler arasında *ELOVL4*, *VEGF*, *VLDLR*, *LRP6*, *FBLN5* ve *TLR4* bulunur (92-95). *APOE* geninin epsilon4 allelinin YBMD için koruyucu olduğu, epsilon2 allelinin ise YBMD progresyonuna ve daha erken başlangıç yaşına neden olduğu bildirilmiştir (96). *ABCA4* varyantlarının da YBMD için risk artışına neden olduğu tanımlanmıştır (97).

Kompleman sisteminin önemli bir inhibitörü olan CFH, makulada sentezlenir ve druzen içinde bulunur (46). 1q31 üzerinde bulunan *CFH*'de Tyr402His'in yanı sıra diğer polimorfizmlerin de Asyalılar'da YBMD riskini artırıyor gibi görüldüğü bildirilmiştir (98). Ayrıca yapılan bir çalışmada kompleman faktör B (CFB) ve kompleman faktör 2 (C2) ilişkili genlerdeki allelik varyantlar da YBMD ile ilişkilendirilmiştir (99). Bunlar, kromozom 6p21 üzerinde 500 bp aralıklı bulunan paralog genlerdir ve her ikisi de majör doku uygunluk kompleksi (MHC) class III bölgesinde bulunur. CFB, alternatif kompleman yolunun bir bileşenidir, oysa C2, klasik yolun bir bileşenidir. Bu iki gendeki YBMD ile ilişkili SNP'lerin analizi, tek bir riskli ve iki adet koruyucu haplotip belirlemiştir. Fonksiyonel kanıtlar, koruyucu SNP'nin, CFB proteininin 32. pozisyonunda daha yaygın olan arginin yerine bir glutamine sahip olduğunu göstermektedir. Bu yer değişikliğinin, alternatif yolun aracılık ettiği hemolitik aktivitenin azalmasına ve dolayısıyla, kompleman sisteminin aşırı aktivasyonuna yönelik eğilimin azalmasına neden olabileceğine dair kanıt vardır (100). Veriler birlikte ele alındığında, *CFH*, *CFB* ve *C2* genlerindeki polimorfizmlerin YBMD vakalarının yaklaşık %75'inden sorumlu olabileceğini göstermektedir (99).

1q31 lokusuna ek olarak, son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, 10q26 kromozomu üzerinde *CFH* Tyr402His varyantına benzer şekilde YBMD ile ilişkili bir bölge tanımlanmıştır (89). *PLEKHA1* ve *LOC387715* genleri, bu lokusta ilgili aday genler olarak tanımlanmıştır (101). Sonraki bir çalışmada, *LOC387715*'teki SNP rs10490924'ün en olası YBMD duyarlılık alleli olduğu sonucuna varılmıştır (53). Üçüncü bir çalışma, 69. pozisyonunda alaninin serinle değişmesine neden olan *LOC387715* geni varyantını önemli bir allel olarak tanımlamıştır. Varyantın *CFH* alleli tarafından sağlanan artmış riskten istatistiksel olarak bağımsız olduğu ve benzer önemde olduğu bulunmuştur (54).

RPE hücrelerindeki mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarının, YBMD başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Spesifik genetik varyasyonlar, YBMD yatkınlığını etkileyen oksidatif stresle ilişkili mtDNA hasarı ile ilişkilidir (102). Örneğin, son genetik çalışmalar mtDNA haplogrupları ile YBMD risk faktörleri arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (103). Sinonim olmayan A4917G mtDNA SNP'sinin, bağımsız olarak, YBMD ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (104). *CFH* Y402H varyantı, Birleşik Krallık popülasyonunda YBMD ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (49). *CFH* yüksek risk alleli ile hızlandırılmış mtDNA hasarı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (102). Kapsamlı genetik çalışmalar, *CFH* ile ilişkili proteinler (*CFHR1* ve *CFHR3*), kompleman faktör 3 (*C3*), kompleman faktör I (*CFI*), *C2*, *CFB* ve kompleman faktör 9 (*C9*) varyantlarının YBMD ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya koymuştur (88, 102, 105-107). Ailevi olmayan 530 YBMD hastasını içeren bir kohort çalışmasında, *CFHR1* ve *CFHR3* eksikliğinin, *CFH* ile lokal regülasyonu artırarak YBMD'nin ilerlemesine karşı koruyucu etkileri olabileceğini bildirmiştir (108). 2016 yılında ağırlıklı olarak Avrupa kökenli 43.566 birbirinden bağımsız denekte 12 milyon varyantı analiz ederek yaygın ve nadir varyasyonları değerlendirilmiş, 34 lokus ve gen ortaya konulmuştur. Bu 34 lokus, *MMP9*, *ABCA1* ve *VTN* gibi genleri içermektedir (88). Ek olarak, ilk kez *CFH* geninde veya yakınında rs148553336, rs191281603 ve rs35292876'yı içeren üç nadir varyant tanımlanmıştır (88). Bu nedenle, *CFH* gibi mtDNA polimorfizmlerini hedefleyen yeni tedaviler, genetik risk faktörleri olan YBMD hastalarında mtDNA'yı korumak için etkili olabilir.

Genetik çalışmalar, Apolipoprotein E (*APOE*) gen polimorfizminin YBMD duyarlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. *APOE* gen ürünü, santral sinir sisteminin majör apolipoproteindir, kolesterol ve lipid taşınmasının önemli bir düzenleyicisidir (109). *APOE* eksikliği olan farelerde, Bruch membranında yaşlanan insan gözlerinde gözlemlenen değişikliklere benzeyen bazal birikintiler, kontrol grubuna kıyasla daha erken yaşta biriktiği gösterilmiştir (110). *APOE*, üç allel ile temsil edilen bir gen tarafından kodlanır: *APOE2*, *APOE3* ve *APOE4*. YBMD'nin artan ve azalan riskleri sırasıyla *APOE2* ve *APOE4* ile ilişkilidir (111). Bir çalışmada *APOE4* genotipinin bir fare modelinde YBMD için artmış risk ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (112).

2157 hasta ve 1150 kişilik kontrol grubunda yapılan bir çalışmada TIMP3 ve HDL ile ilişkili lokusların yakınındaki genetik varyantların YBMD yatkınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). 2010 yılında 979 ileri evre YBMD vakası ve 1709 kişilik kontrol grubu dahil edilen genom tabanlı bir bağlantı çalışması, YBMD ile HDL yolağında, kromozom 15q22'de bulunan *LIPC* geninin varyantı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (114). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü eksikliği olan farelerde, Bruch membranında lipid partikülleri birikimi ve dış retina katmanlarında artmış VEGF seviyeleri olduğu gösterilmiştir (115). Lipid metabolizmasına dahil olan *C3*, *ARMS2* ve *SCARB1* genlerinin de YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (116).

Genetik etiyolojinin aydınlatılması YBMD gelişimine yatkınlığın belirlenmesinin yanı sıra tedavi yanıtını da etkileyebilir. Bir çalışmada, YBMD'li bireylerde *CFH*, *ARMS2* ve *VEGFA*'daki yüksek riskli allellerin hastalığın daha erken başlangıç yaşı ve intravitreal anti-VEGF tedavisine yetersiz yanıt ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (117). Ayrıca belirlenen genler YBMD hastaları için olası genetik terapötik hedefler olarak da önemlidir.

Çalışmamızdaki genler ile ilgili bilgiler ayrı başlıklar altında verilecektir.

2.8. İnflamasyon, Oksidatif Stres, Hipoksi ve YBMD

İnflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi, YBMD'nin patogenezinde ana unsurlar olarak görünmektedir (118). Bu unsurların genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu görülmektedir. Örneğin, sigara içmek YBMD için bir risk faktörüdür ve ilgili mekanizmalardan biri oksidatif stresin artması olabilir (119). *CFH* gen polimorfizmi, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ile ilgili defekt ile ilişkili riskli varyantları ortaya çıkarır. Lipid metabolizmasına dahil olan genler (*LIPC*, *CETP*, *SCARB1* genleri), YBMD ile bağlantılı olarak tanımlanmıştır. *SCARB1* geni, kolesterolün ortadan kaldırılması ve lutein taşınmasıyla ilişkili görünmektedir (116). Literatürdeki son veriler, başta DNA metilasyonu olmak üzere YBMD patogenezinde epigenetiklerin çeşitli düzeylerde rol oynadığını göstermektedir. 2012'de yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla YBMD'li hastaların RPE ve retinasında glutatyon S transferaz mu1 ve mu5 seviyelerinde bir azalma olduğunu gösterdi (120). Bu enzimler, serbest oksijen radikallerin nötrleştirilmesinde rol oynar. Bu, oksidatif strese karşı koruyucu bir genin epigenetik bir mekanizma ile ekspresyonunda azalmayı temsil eder. İnterlökün 17

reseptörü C'yi (IL17RC) kodlayan gen, interlökin 17A ve interlökin 17B ile ilişkili proinflamatuvar olayların düzenlenmesine izin veren interlökin 17 reseptörünün bir kısmının sentezini kodlar. Bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla YBMD hastalarında *IL17RC* geninin metilasyonunda bir kusur olduğunu gösterilmiştir (121). Bu bileşenler, anjiyogenez ve inflamasyon mekanizmaları aracılığıyla YBMD'nin patogeneğinde epigenetik mekanizmaların rolünü göstermektedir.

Retinanın insan vücudundaki en fazla oksijen tüketen dokulardan biri olduğu ve beyne göre ağırlık başına daha fazla oksijen kullandığı iyi bilinmektedir (122). Retina, yüksek oksijen metabolizması özelliği nedeniyle normal metabolik yan ürünler olarak süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevlerini (ROS) önemli miktarda üretir (122). ROS oluşumu antioksidan sistemlerin kapasitesini aştığında, ROS homeostaz dengesini bozar ve oksidatif strese neden olur ve bu da retinayı oksidatif hasara duyarlı hale getirir (5). RPE, bol miktarda ekzojen ROS üretimi için ideal bir ortam sağlayan 70-90 mm Hg'lik yüksek oksijen basınçlarına maruz kalır (123). Ayrıca, özellikle makula sürekli olarak ışığa maruz kalır ve görüşü optimize etmek için ışığı absorbe eder, bu da ek bir ekzojen oksidatif stres kaynağı olarak foto-oksidatif strese neden olur (16). Retinal ROS üretimi kaynakları ve yüksek oksijen tüketimi özellikleri, oksidatif hasarın YBMD gelişim mekanizmasında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Oluşan ROS, RPE hücrelerinin lizozomal membranlarına zarar vererek, rodlardan ve konilerden salınan metabolitleri uzaklaştırma yeteneklerini zayıflatır. Yaşlanmış RPE hücrelerinde, bu durum genellikle lizozomlarda lipofuskin birikimiyle sonuçlanır (124).

Retina, insan vücudundaki metabolik olarak en aktif doku olduğundan, retina oksijen miktarındaki azalmaya karşı oldukça hassastır. Çeşitli klinik çalışmalar, RPE hücrelerindeki, Bruch membranındaki ve koryokapillaristeki yaşa bağlı değişikliklerin, nöral retinadaki rodlara ve konilere oksijen difüzyonunun azalmasına neden olabileceğini göstermiştir. Yaşlanmayla birlikte gözde ve foveola bölgesinde azalmış koroidal kan akışı ve druzen birikimi arasındaki korelasyon; retina hücrelerine oksijen temininin azalmasının, hastalık gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olabileceği hipotezine yol açmıştır (7, 125, 126).

Doku hipoksisi, YBMD'nin hem kuru tipi hem de ciddi görme kaybından esas sorumlu olan yaş tipi için de önemlidir (7, 127). YBMD hastalarında hızlı ve kalıcı görme kaybına neden olan en önemli faktör KNV gelişmesidir. Bu nedenle, dış

retinanın hipoksisinin, RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonunu uyararak KNV oluşumunun en önemli itici güçlerinden biri olduğuna inanılmaktadır (128). VEGF'nin YBMD'li insan gözlerinden cerrahi olarak çıkarılan KNV membranlarında güçlü bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (129). Ayrıca, deneysel çalışmalar, RPE hücreleri tarafından VEGF'nin aşırı ekspresyonunun KNV'yi indüklediğini ve RPE hücrelerinde VEGF'nin inhibe edilmiş ekspresyonunun neovaskülarizasyon sürecini baskıladığını göstermiştir (130). Bir çalışmada TGF (transforme edici büyüme faktörü) beta'nın da insan RPE hücre kültürlerinde VEGF salgılanmasını güçlü şekilde uyarabildiği bildirilmiştir (131).

2.9. HIF ve YBMD

1990'larda, hücrelerdeki tüm hipoksiye bağımlı olayların ortak bir paydayı paylaştığı ortaya çıktı ve bu ortak payda HIF idi. Bir transkripsiyon faktörü olan HIF ilk olarak, hipoksiye indüklenebilir eritropoietin (*EPO*) geninin transkripsiyonuna aracılık ettiğinin gösterildiği insan karaciğer hücre kültüründen tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (132). Bugün HIF'in, anjiyogenezi düzenlemek için hücrelerdeki primer hipoksik sinyal proteini olduğunu ve 70'den fazla genin transkripsiyonunu indükleyebildiğini biliyoruz (133). HIF1-alfa'nın, *HIF1A* geni tarafından eksprese edildiğini bilmemize rağmen, transkripsiyon faktörünün işlevi oksijen tarafından yönetilir (134). Öne çıkan HIF hedef genleri *VEGF* ve *EPO*'dur. Her ikisi de hipoksiye yanıtta önemli roller oynar ve sırasıyla neovaskülarizasyon ve hematokrit artışı için anahtar faktörlerdir. HIF1 ve HIF2 birkaç ortak hedefi paylaşmasına rağmen, aynı zamanda spesifik düzenleme için kendi gen setlerine de sahiptir (135).

Hipoksiye hücresel yanıt, transkripsiyon faktörlerini indükler (136). HIF'ler, VEGF üretimini artırarak anjiyogenez sürecini uyaran dimerlerdir. HIF'ler bir hidroksilasyon işlemiyle metabolize edilir. Hipoksi koşulları, HIF'lerin birikmesine yol açan hidroksilasyon sürecini engeller. HIF1-alfa'nın transkripsiyonunun aktivasyonu, özellikle RPE hücreleri seviyesinde, VEGF'nin aşırı ekspresyonuna neden olur. Ayrıca, VEGF gibi HIF'lerin yaş tip YBMD hastalarından elde edilen KNV membranlarında ekspresyonu tespit edilmiştir. Postmortem yapılan bir çalışmada da, YBMD hastalarında KNV patogenezinde HIF'lerin rol oynadığı gösterilmiştir (137). Ayrıca fare modellerinde HIF'lerin KNV gelişimine katkıda bulundukları doğrulanmıştır (138).

Sonuç olarak HIF, YBMD'de KNV patogeneğinde önemli bir faktördür ve yaş tip YBMD tedavisinde olası bir terapötik hedefdir (7).

HIF'ler, azalmış oksijen seviyelerine hücrel yanıtın ana düzenleyicileridir (139). Yapısal olarak ifade edilen bir beta alt biriminden (HIF-beta) ve oksijene duyarlı bir alfa alt biriminden (HIF-alfa) oluşurlar. Oksijen varlığında, prolil hidroksilazlar, daha sonra von Hippel Lindau (VHL) protein kompleksi tarafından tanınan alfa alt birimini hidroksile eder. Bu kompleksteki bir E3 ligaz, hidroksile HIF-alfa'ları hızlı proteazomal degradasyon için hedefleyerek ubiquitinize eder. Hipoksizde, HIF-alfa'lar daha az hidroksillenir, VHL tarafından tanınmadan kaçır. Böylece ubiquitinasyon ve degradasyon olmaması nedeniyle transkripsiyon faktörü olarak işlev görebilir (140). VHL'nin inaktivasyonu, HIF-alfa alt birimlerinin bozulmasını önler, böylece HIF1 ve HIF2 aktivitesinde artışa neden olur. Bu, normoksik koşullarda hipoksiye moleküler yanıtın büyük bir bölümünü göstermeye izin verir. Retina hücrelerinde *VHL* geninin inaktivasyonu zaten gelişme sırasında sert bir damar fenotipine ve retina dejenerasyonuna neden olur (141).

Mevcut çabalar, ROS'un prolil hidroksilaz aktivitesine (normoksizde HIF'ı degrade eden enzim) nasıl aracılık ettiğini ve hipoksi altında HIF'in stabilizasyonunu nasıl sağladığını belirlemeye yöneliktir (142). ROS ve HIF, hem tümörlerde hem de retinada anjiyogenezin uyarılmasında doğrudan rol oynamaktadır (143, 144). Özellikle aralıklı hipoksinin ve ardından reoksijenasyonun; HIF aktivasyonuna, yaşlanmanın hızlanmasına ve yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilecek ROS üretimini arttırdığı gösterilmiştir (145, 146). ROS, HIF protein ekspresyonunu artırır ve HIF1-alfa proteininin hidroksilasyonunu önler, bu da transkripsiyonel aktiviteye neden olur (146). Bu moleküler yanıtlar yaş tip YBMD formunda KNV oluşumunu tetikleyen ana büyüme faktörü olan VEGF'in artan ekspresyonuna yol açar (128).

2.10. TGF ve YBMD

Retinadaki nöroinflamatuvar değişiklikler, glokom, diyabetik retinopati ve YBMD gibi birçok retina bozukluğunun patogeneğinde önemli bir faktördür (147-149). Retinal mikrogliya hücrelerindeki fizyolojik değişikliklere anormal bağışıklık tepkilerinin, nöronal dejenerasyon ve patolojik neovaskülarizasyon dahil olmak üzere hastalıkların ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir (150). Normal koşullar altında, retinadaki

mikroglia, diğer komşu hücrelerden gelen çeşitli yapısal düzenleyici sinyalleri entegre ederek, retina yapısını ve işlevini sürdürmede homeostatik rol üstlenir (151).

Memelilerde, TGF-beta ailesi üç bağımsız gen tarafından kodlanan TGF-beta1, TGF-beta2 ve TGF-beta3 olmak üzere üç üyeden oluşur. TGF-beta ailesi, embriyonik gelişim, immün regülasyon, inflamatuvar yanıtlar, anjiyogenez ve karsinogenezde kritik roller oynayan bir grup sitokindir (152). Retinada TGF-beta, RPE hücreleri ve perisitler tarafından üretilir ve retina nöronal farklılaşmasını ve sağ kalımı sürdürmekten, retina damarlarının gelişimini ve yapısal bütünlüğünü düzenlemeye kadar çok sayıda işlevin altında yatan birçok retina hücre tipi üzerinde etkilidir (153). YBMD hastalarının gözlerinde TGF-beta ligandlarının seviyelerinde değişiklikler bildirilmiştir (154). Genom tabanlı bağlantı çalışmalarında, *TGFBR2* ile TGF-beta sinyallerini dönüştüren bir reseptör olan *TGFBR1*'deki polimorfizmlerin YBMD gelişme riskini etkilediği gösterilmiştir (106). YBMD riskiyle ilişkili bir başka önemli protein olan HTRA1'in, göz içi TGFB1'e bağlanarak mikrogliyalara TGF-beta sinyalini aktararak YBMD riskini artırdığı düşünülmektedir (155).

Artan intravitreal TGF-beta1 seviyelerinin, retina anjiyogeneziyle ilişkili olduğu ve TGF-beta'nın insan RPE hücre kültürlerinde VEGF salgılanmasını güçlü şekilde uyarabildiği bildirilmiştir (131). Bir çalışmada, diyabetik retinopatide TGF-beta sinyalinin rolleri gözden geçirilmiş ve TGF-beta ailesinin, farklı aşamalarda neovaskülarizasyonun ilerlemesine ya da stabilizasyonuna katıldığı öne sürülmüştür (156). Başka bir çalışmada, kan-retina bariyerinin bütünlüğünün korunmasında TGF-beta1 sinyalinin önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir. Kan-retina bariyerinin özelliklerinin bir göstergesi olan endotelial gama glutamil transferaz (GGT) aktivitesinin TGF-beta ile arttığı ve ortama anti-TGF antikoru eklendiğinde GGT aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (157). Ayrıca aktive TGF-beta'nın YBMD hastalarında anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur (158). Farklı bir çalışmada TGF-beta'nın aköz humor seviyelerinin YBMD hastalarında tedaviden sonra bile önemli ölçüde yüksek kaldığı bildirilmiştir. Ek olarak, bu çalışmada TGF-beta1'in yaş tip YBMD'de VEGF'den bağımsız bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (159). TGF-beta ailesinin, VEGF, immünite, vasküler fibrozis ve diğer farklı süreçlerin düzenlenmesinde rol alarak KNV gelişimini etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (160). Bu bulgular, TGF-beta'nın yaş tip YBMD tedavisi için umut verici bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (161). Bununla birlikte, doğrudan TGF-beta sinyalinin YBMD'de

inflamatuvar, nörodejeneratif ve neovasküler süreçleri etkilemek için retinadaki mikrogial fizyolojiyi nasıl düzenlediği açıklanamamıştır.

TGF-alfa, epidermal büyüme faktörü ailesinin önemli bir üyesidir (162). TGF-alfa birçok epitelyal ve mezenkimal hücre için güçlü bir mitojendir. TGF-alfa epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlanır. TGF-alfa'nın öncü transmembran formu biyolojik olarak aktiftir ve komşu hücreler üzerindeki reseptörlerle etkileşime izin verir (163). Anjiyogenezin düzenlenmesinde, büyüme, gelişme ve transformasyon süreçlerinde hücre fizyolojisi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (164). Retinal fizyolojide TGF-alfa'nın rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. TGF-alfa'nın retinal nöroepitelyal hücreler ve retina eksplantları için in vitro olarak mitojenik olduğu gösterilmiştir (165). Kültürde bakılan Müller hücreleri, yüksek seviyelerde EGFR'ye sahiptir (166). TGF-alfa eksikliği olan fareler, göz kapağı ve ön segment disgenezisi, lens yokluğu ve retina displazisi dahil olmak üzere çeşitli gelişimsel göz anormallikleri sergilemiştir (167). Bu çalışmalar, gelişmekte olan gözdeki glial ve nöronal hücrelerin proliferasyonu ve olgunlaşmasında TGF-alfa'nın olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir. TGF-alfa olgun sıçan beyinde tespit edilmiştir, in vitro olarak nöronların hayatta kalmasını uzattığı ve astrositlerle sinir büyüme faktörünün sentezini uyardığı gösterilmiştir (168). İn vitro olarak TGF-alfa'nın Müller hücreleri üzerindeki mitojenik etkileri nedeniyle, hasara yanıtta retinada gliyozisi potansiyel olarak teşvik edebileceği belirtilmiştir (165). Müller hücreleri ve TGF-alfa proliferatif diyabetik retinopati hastalarında preretinal fibrovasküler membranlarda gösterilmiştir (169). Sıçan retinasında yapılan bir çalışmada hipoksiye cevapta TGF-alfa ve reseptörlerinin nöron glial hücre sağkalımını destekleyerek önemli olabileceği belirtilmiştir (170). TGF-alfa varlığı lakrimal bez dokusunda ve göz yaşında gösterilmiştir (171).

2.11. Klinik Özellikler, Tanı ve Progresyon

Hastalık tipik olarak 55 yaşından önce klinik olarak ortaya çıkmamaktadır (25). YBMD'li hastalar genellikle bir veya iki gözde, genelde loş ışıktaki daha belirgin hale gelen akut veya sinsi görme kötüleşmesi bildirirler. Hastaya, makula hastalığını düşündüren çarpık görme (metamorfopsi) sorulmalıdır. Metamorfopsi, örneğin hasta yol şeritlerine, pencere camlarına, mutfak veya banyodaki fayanslara baktığında açığa çıkabilir. Birçok hasta, yüzlerin garip bir şekilde şekilsiz göründüğünü veya iki gözdeki görüntülerin farklı boyutlarda olduğunu bildirmiştir. Hastalar hala durumun erken bir

aşamasındaysa veya fovea henüz tutulmamışsa uzun bir süre asemptomatik olabilir. Bu nedenle, YBMD'nin uygun tanısal değerlendirmesi her zaman en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçümü, pupil dilatasyonu sonrası fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT) incelemesi ve fundus floresein anjiyografiyi (FFA) içeren tam göz muayenesini gerektirir (172).

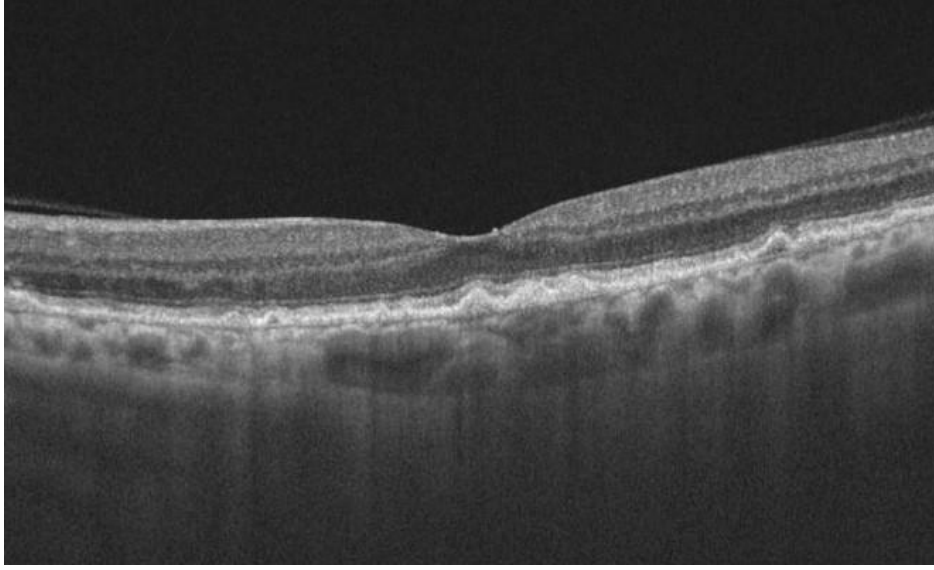
YBMD'nin genellikle atrofik veya kuru tip YBMD'den yaş tip YBMD'ye doğru bir süreç boyunca ilerlediği düşünülmektedir. Hastalarının yaklaşık %10-15'inde sonunda yaş tip YBMD formu gelişmektedir. Nadiren, daha önce kuru tip YBMD belirtisi olmayan hastalar, ilk belirti olarak eksüdatif değişikliklerle başvurur. Kuru tip YBMD'nin patognomonik klinik bulgusu pigment değişiklikleri ve druzendir. Druzenler, RPE ile Bruch membranı olarak bilinen bitişik bir bazal membran kompleksi arasında uzanır (173). Druzen fundoskopik muayene sırasında soluk, sarımsı lezyonlar olarak gözlenir ve hem makula hem de periferik retinada bulunabilir. Druzenler; küçük ($<63 \mu\text{m}$ çapında), orta (63 ila $124 \mu\text{m}$) ve büyük ($>124 \mu\text{m}$) olarak kategorize edilir (22, 174). Oftalmoskopik muayenede büyük druzenin çapı kabaca optik diske doğru ilerleyen bir retina damarının çapına eşittir. Druzen ayrıca kenarlarının görünümüne göre sert veya yumuşak olarak da sınıflandırılır. Sert druzenlerin keskin sınırlı kenarları vardır; tersine, yumuşak druzen genellikle belirsiz kenarlara sahiptir, genellikle büyüktür ve birleşik olabilir (174). Kuru tip YBMD'de CA ve RPE değişiklikleri de gözlenir. Pigmenter bozukluklar YBMD'de fokal hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon şeklinde olabilen sık görülen bir bulgudur. RPE'nin progresif iyi sınırlı atrofik yamaları perifoveal bölgede görünebilir. Zamanla bu atrofik yamalar genişler ve birleşerek CA'ya neden olabilir (175). Kuru tip YBMD'yi druzen sayısı ve boyutuna, CA miktarına ve makuladaki pigment değişikliklerinin derecesine göre kategorilere ayıran birkaç sınıflandırma şeması geliştirilmiştir (176-178).

Yaş tip YBMD tanımı; sıvı, eksuda veya kanın, nöral retina ile RPE arasındaki (subretinal) ve/veya RPE ile Bruch membranı arasındaki ekstraselüler boşlukta (sub-RPE) mevcut olduğu anlamına gelir. KNV, koryokapillaristen köken alan yeni damarların Bruch membranındaki çatlaktan subretinal alana veya RPE altına ulaşmasıyla oluşur. Anjiogenezi aktive eden faktörlerle inhibe eden faktörlerin arasındaki dengenin, anjiogenez lehine bozulmasıyla oluşur. FFA, subretinal veya sub-RPE boşlukta bulunan fibrovasküler doku ile ilişkili damarları veya sızıntıyı gösterebilir. Bazen birden fazla yumuşak druzen birleşir ve retina altında RPE

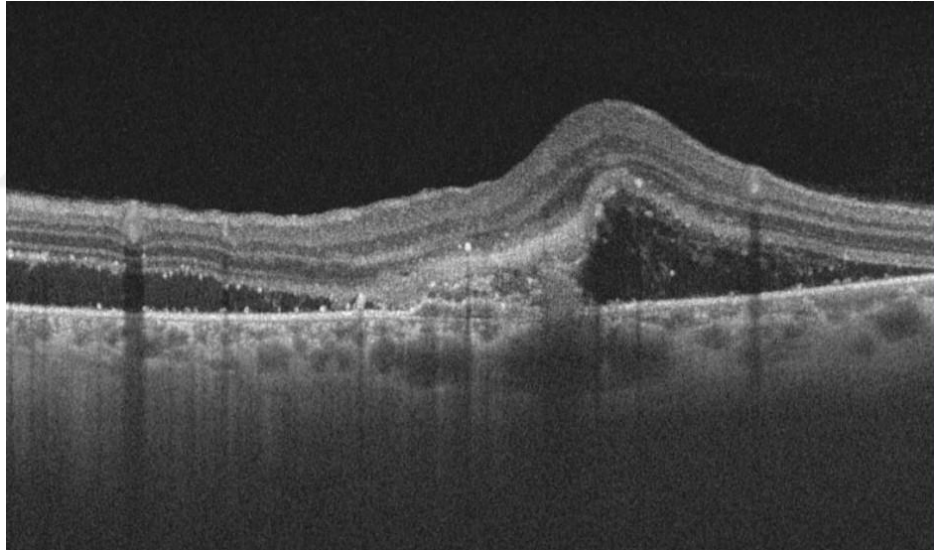
yükselmesini sağlayan büyük pigment epitel dekolmanları (PED) oluşturur. PED'lerle ilişkili neovaskülarizasyonun klinik olarak veya FFA kullanılarak görüntülenmesi zor olabilir, bu nedenle tedavisi zordur (179-181).

Kuru tip YBMD'nin doğal seyrinde yıllarca sürebilen kademeli görme kaybı olur ve ilerleyicidir. Kuru tip YBMD'li birçok hasta asemptomatiktir ve hastalığın farkında değildir. Kuru YBMD'li hastaların %10-15'inde kötüleşme daha hızlı ve yaygındır, CA nedeniyle önemli görme kaybı yaşarlar. Tedavisiz bırakılan yaş tip YBMD'nin doğal seyri ise, diskiform skar olarak adlandırılan skatrisyel aşamaya doğru ilerler. Bu süreç genellikle birkaç ayda gerçekleşir ve tipik olarak makulanın altında 4–8 mm çapında fibrotik bir skarla sonuçlanır. Bir gözde yaş tip YBMD'si olan hastaların, diğer gözde yaş tip YBMD geliştirme riski her yıl %4-12 artar. Bu nedenle, yaş tip YBMD'si olanlarda bilateral merkezi görme kaybı riski yüksektir (179).

YBMD'nin tanısal değerlendirmesinde önemli bir rol oynayan OKT, invaziv değildir ve neredeyse tüm hastalarda kolaylıkla gerçekleştirilebilir. Spektral-domain OKT (SD-OKT), YBMD ile ilgili mikroyapısal değişikliklerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (182). CA'da OKT, atrofik lezyon içinde RPE tabakasında ve fotoreseptör bantlarında kayıp olduğunu göstermiştir (182). Ek olarak, OKT retina altı veya retina içi kan veya sıvıyı belirlemek için de kullanılır. Sıvı, siyah boşluklar veya yükselmeler olarak görünür ve yaş tip YBMD'nin göstergesidir. KNV, OKT görüntülerinde RPE ve koryokapillaris bölgesinin görüntüsünü gösteren yansıtıcı bandın lokal olarak kalınlaşması ve retina iç bölgesine genişlemesi şeklinde görülür. KNV'nin komşu bölge sınırları net seçilemeyebilir (181). Başka teknik olan OKT anjiyografi (OKTA) ile retina ve koroidin farklı katmanlarındaki normal ve patolojik kan damarlarının özelliklerinin kalitatif ve kantitatif bir analizi elde edilir. OKTA hem yaş tip hem de kuru tip YBMD'de kullanılabilir. Yaş tip YBMD'de, OKTA tedavi yanıtını izlemek için kullanılabilirken, kuru tip YBMD'de hastalığın patogenezinde önemli olduğuna inanılan koryokapiller damarlar ve diğer vasküler yapıları incelemek için kullanılabilir (180).



Şekil 2.3. Kuru tip YBMD OKT görüntüsü



Şekil 2.4. Yaş tip YBMD OKT görüntüsü

FFA ile anjiyografinin geç evresinde druzenlerin floresan maddeyi bağlamasıyla hiperfloresans ortaya çıkar. Ancak, klinik olarak tanımlanabilen druzenlerin yalnızca %50'si floresein ile boyanır (183). Büyük druzenler, daha küçüklere göre floresan madde ile daha sık boyanma eğilimindedir. CA alanları FFA'nın geçiş fazı sırasında iyi sınırlı hiperfloresan yamaları olarak görünür. FFA'nın geç fazında bir miktar boyanmaya devam edebilirler. FFA, KNV'den şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak için altın standarttır. KNV membranlar FFA'nın erken evrelerinden itibaren floresan

maddenin sızmaya başlaması ve geç fazlarda sızıntının genişlemesiyle hiperfloresan bir lezyon olarak ortaya çıkar. FFA, KNV membranların paternini, sınırlarını, yapısını ve yerini belirlemede yardımcı olabilir ve ayrıca tedavi seçimine rehberlik edebilir (181, 184). KNV'nin klasik ve gizli formları iki ana anjiyografik paterni oluşturur. Klasik lezyonlarda KNV, RPE'ye nüfuz ederek RPE'nin önünde büyürken, gizli lezyonlar RPE'nin altındadır (185). Klasik KNV, erken hiperfloresans ve progresif sızıntı ile iyi sınırlı lezyonlarla karakterizedir. Subretinal boşlukta eşzamanlı bir floresan göllenmesi de gözlemlenebilir. Gizli KNV, belirsiz bir kaynaktan gelen kötü tanımlanan bir sızıntı olarak görülür. Bir fibrovasküler PED'den şüphelenildiğinde gizli KNV de olabileceği varsayılır, çünkü bu dekolmanlara düzensiz bir RPE yüksekliği ve noktalı bir hiperfloresan patern (sızıntı veya göllenme ile birlikte veya değil) eşlik eder (181, 184). YBMD'nin değerlendirilmesinde ve tedavisinde indosiyanin yeşili anjiyografinin (ICGA) yeri tartışmalıdır. Bununla birlikte ICGA, idiyopatik polipoidal koroidal vaskülopati gibi durumların değerlendirilmesinde yararlıdır (186).

Fundus otofloresans (FAF) görüntüleme, RPE'nin topografik yapısını ve sağlığını değerlendirmek ve izlemek için yararlı bir araçtır. RPE hücrelerinde lokalize lipofuskin birikimi otofloresan artışına neden olurken, RPE hücrelerinde lipofuskin azalması veya yokluğu azalmış FAF sinyali ile sonuçlanır (187). CA durumunda, FAF görüntülerinde tipik olarak RPE'nin atrofisini açıkça tanımlayan iyi sınırlandırılmış hipootofloresan bir alan görülür (188). CA alanını çevreleyen artan otofloresans, YBMD'nin ilerlemesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (187). Fundustaki hiperpigmente bir alan, melanin granülleri tarafından absorpsiyon nedeniyle azalmış FAF sinyali veya melanolipofuskinden kaynaklandığına inanılan artmış FAF sinyali olarak görülebilir. Benzer şekilde, subepitelyal pigment dekolmanı veya nörosensoriyel dekolmana neden olan hücre dışı sıvı eksüdasyonu veya kanama gibi RPE ile ilişkili olmayan değişikliklerde de değişken artmış veya azalmış FAF sinyalleri gözlemlenebilir (189). Klinik uygulamadaki rolleri tam olarak belirlenmemiş olsa da, YBMD'de retinal duyarlılığı ve fiksasyonu ölçmek için mikroperimetri gibi başka testler de kullanılabilir (190).

YBMD'li hastaların %64,5'i her iki gözde de hastalığın aynı evresine sahiptir (191). Asimetrik olarak etkilenmiş hastalarda, hastalığın iyi gören gözde ilerlemesi büyük önem taşır. Üç büyük ölçekli popülasyon temelli çalışma, hastaya başlangıçta YBMD tanısı konduğunda yalnızca tek bir gözün etkilenmesi durumunda, ikinci gözün

5 yıl içinde %19-28 oranında etkilendiğini göstermiştir (192). Hastalığın doğal seyrinde orta düzeyden ileri evre YBMD'ye ilerleme oranı genellikle beş yıl içinde %28 olarak bildirilmektedir (193). YBMD'nin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar, atrofik alanların orta evre YBMD'li gözlerin %19'unda 5 yıl içinde ortaya çıktığını göstermiştir (194). İleri evre YBMD'nin yaş tip formu, genellikle atrofik formdan çok daha hızlı ilerleyen görme kaybı ile ilişkilidir. Okuma yeteneği birkaç gün içinde kaybolabilir. Tedavi edilmeyen yaş tip YBMD'li hastalar, iki yıl içinde ortalama üç satır (15 harf) görme keskinliğini kaybederler (195).

2.12. Klinik Sınıflandırma

YBMD için çoklu sınıflandırma sistemleri mevcut olmasına rağmen AREDS tarafından önerilen sınıflandırma artık giderek daha fazla kullanılmaktadır (37, 174, 176). Erken evre YBMD, 5'den fazla küçük boy druzen veya en az bir orta boy druzen veya retina pigment anomalisinin varlığı ile karakterizedir. Orta evre YBMD, en az bir büyük druzen, çok sayıda orta boy druzen veya makulanın merkezine uzanmayan CA ile karakterizedir. İleri veya geç evre YBMD kuru veya yaş tip olabilir. İleri kuru tip YBMD, druzen ve makulanın merkezine uzanan CA ile karakterizedir. İleri yaş tip YBMD ise, KNV ve bunun sekelleri ile karakterizedir (37, 174).

Erken evre YBMD'de görme kaybı genellikle hafiftir ve sıklıkla asemptomatiktir. Bununla birlikte, bulanık görme, görsel skotomlar, azalmış kontrast hassasiyeti, anormal karanlık adaptasyonu ve küçük yazıları okumak için daha parlak ışık veya ek büyütme ihtiyacı hissetmek gibi bazı semptomlar ortaya çıkabilir. Genellikle aylar ile yıllar arasında kademeli, sinsi santral veya perisantral skotomlar ile karakterize görme kaybı tipik olarak ilerlemiş kuru tip YBMD'si olan hastalarda gelişir (196). Tersine, yaş tip YBMD'si olan hastalarda subretinal kanama veya KNV'ye bağlı sıvı birikiminin bir sonucu olarak günler ile haftalar arasında değişen sürelerde ciddi görme kaybı gelişir (197). Yaş tip YBMD, hastalığın genel prevalansının sadece %10-15'ini temsil etmesine rağmen, YBMD'ye bağlı şiddetli görme kaybı veya yasal körlük (görme keskinliği 20/200 veya daha kötüsü) vakalarının %80'den fazlasından sorumludur (197). Bununla birlikte, ileri evre YBMD hastaları tamamen kör olmaz.

2.13. Tedavi

YBMD için uygun tedavi, hastalığın evresine bağlıdır. Tüm aşamalarda, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması tavsiye edilir; her şeyden önce, sigarayı bırakma

önemlidir. Çok sayıda prospektif popülasyon tabanlı çalışma, sigara içenlerin, sigara içmeyenlere göre, YBMD tanısı konulduktan sonra bile daha yüksek bir YBMD ilerleme riskine sahip olduğunu göstermiştir (198). Kore'de yapılan bir araştırma yaş tip YBMD hastalarında anti-VEGF tedavisi altında görme keskinliği kazanımının, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (199). YBMD'nin erken tespiti, hastayı hastalığın ilerlemesini teşvik eden yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmeye motive etmeye yardımcı olabilir. Öyle ki, YBMD'nin atrofik geç formu için henüz etkili bir tedavi mevcut değildir. Bugüne kadar gerçekleştirilen kompleman sisteminin modülatörlerine odaklanan yakın tarihli olanlar da dahil tüm klinik deneyler olumsuz sonuçlar vermiştir (200).

YBMD için diyet takviyeleri literatürde yaygın olarak tartışılmaktadır. Bu alandaki en güvenilir klinik çalışma verileri AREDS çalışmalarından elde edilmiştir (193, 201). AREDS-1 ve AREDS-2, diyet takviyelerinin YBMD'nin ilerlemesi üzerindeki varsayılan etkisini araştıran, her biri birkaç yıl süren randomize, kontrollü çalışmalardır. 2001 yılında yayınlanan AREDS-1'in ana bulgusu, C ve E vitaminleri, beta-karoten ve çinko ile yüksek doz takviyenin orta evre YBMD'li hastalarda olumlu bir etkiye sahip olduğunun gösterilmesidir (193). Özellikle sigara içenlerde vitamin A, E ve beta-karoten kombinasyon takviyelerinin akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğunun bildirilmesiyle AREDS-2 çalışmasında kullanılan diyet takviyelerinde beta-karoten yerine lutein/zeaksantin ve omega-3 yağ asitleri kullanılmıştır (201). AREDS-2'de verilen bu tür diyet takviyesinin etkinliği, sadece YBMD'nin orta veya geç evresinde olan hastalar için gösterilmiştir ve elde edilen etkinin boyutları, sigarayı bırakma ile elde edilenlerden önemli ölçüde daha küçüktür. Hastalığın erken veya geç aşamalarında ise hiçbir etki bulunmamıştır (368). Büyük druzenlerin halihazırda görüldüğü ancak henüz atrofi veya eksüdasyonun mevcut olmadığı hastalık evresi olan orta evre YBMD için son zamanlarda denenen başka bir tedavi türü druzenlerin lazerle tedavisidir (202). Ancak başka bir çalışmada, druzenlerin lazer tedavisinin koruyucu etkisi bulunamamıştır. Aksine retiküler psödodruzen bulunan gözlerde hastalık daha da hızlı ilerlemiştir (203).

Yaş tip YBMD tedavisi, KNV için uygulanan 1980'lerin başından ortasına kadar devam termal lazer fotokoagülasyon tedavisinden, 2000 yılında başlayan fotodinamik tedaviye ve son olarak VEGF inhibisyonuna doğru gelişmiştir. Maküler fotokoagülasyon çalışmalarında (MPS) foveadan 200 ila 3000 mikron arasında bulunan

ekstrafoveal KNV için termal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu gösterilmişken, KNV foveaya ne kadar yakınsa, görsel sonuçların o kadar kötü ve tedaviye başlangıçta yanıt verenlerde bile nüks oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (204). Bir çalışmada yeni tanı almış yaş tip YBMD'li hastaların yalnızca %13'ünün (veya tüm YBMD hastalarının yaklaşık %1,3'ünün) MPS'ye dayalı termal lazer tedavisi kriterlerini karşıladığını gösterilmiştir (205). KNV için uygulanan diğer ablatif tedaviler arasında transpupiller termoterapi ve radyasyon tedavisi bulunur. Ancak her iki tedavi yöntemi yaygın kabul görmemiştir (206). 2000 yılında, ışıkla aktive olan bir bileşik olan verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi çapı 5600 mikrondan büyük olmayan baskın (>%50) klasik subfoveal KNV'leri tedavi etmek için kullanılmaya başlandı (207). Görsel kazanımlar, önceki herhangi bir tedaviden daha iyi olsa da optimalin altındaydı.

Yaş tip YBMD tedavisinde 1980'lerin sonlarından 1990'ların ortalarına kadar vitreoretinal cerrahi yaklaşımlarına önemli bir ilgi vardı. Vitrektomi ile subretinal kan ve KNV membranların çıkarılmasını araştıran az sayıda vakaların değerlendirildiği birçok çalışmada değişken başarı oranları bildirilmiştir. Submaküler cerrahilerin yüksek komplikasyon riskleri de göz önüne alındığında günümüzde artık yaş tip YBMD tedavisinde önerilmemektedir (208). Küçük pilot çalışmalarda araştırılan diğer cerrahi tedavi yöntemleri maküler translokasyon veya sınırlı maküler translokasyondur (209). Her iki teknik, RPE'nin daha sağlıklı olmasının beklendiği bir retina bölgesi ile KNV'nin bulunduğu makula bölgesinin yer değiştirmesine dayanır. Son yıllarda yaş tip YBMD için geniş çapta uygulanabilen farmakolojik terapiler diğer tedavi yöntemlerinin çok daha az sıklıkta uygulanmasına neden olmuştur (1).

Son yıllarda YBMD prevalansının artmasına rağmen körlük ve ciddi görme bozukluğu oranlarında bir durgunluk veya hatta bir düşüş olduğu bildirilmektedir (210). Bu büyük ölçüde 2005 yılından itibaren yaş tip YBMD tedavisinde anti-VEGF'lerin kullanıma girmesiyle ilişkili görünmektedir. Bu tedavi biçiminde, bir anti-VEGF ilacı doğrudan gözün vitreusuna enjekte edilir (intravitreal uygulama). Günümüzde bu amaçla kullanılan dört molekül bulunmaktadır; bevacizumab (2005'ten beri kullanımdadır), ranibizumab (2007 onaylı), aflibercept (2012 onaylı) ve brolucizumab (2020 onaylı). Bizim ülkemizde henüz brolucizumab kullanıma girmemiştir. Ayrıca birçok başka benzer molekülün önümüzdeki birkaç yıl içinde piyasaya çıkması muhtemel gözükmektedir (211). Çeşitli anti-VEGF ilaçları kimyasal yapıları, bağlanma

afiniteleri ve özgüllükleri bakımından birbirinden farklı olsa da, ortak bir etki mekanizmasını paylaşırlar. Bu etki VEGF'in bloke edilmesidir. VEGF, hem yaş tip YBMD'de patolojik kan damarlarının oluşumunu ve büyümesini destekleyen bir pro-anjiyojenik faktör hem de kan plazma bileşenlerinin kan damarlarından retina parankimine geçişini kolaylaştıran bir faktördür. VEGF inhibitörlerinin yaş tip YBMD'ye karşı etkisinin çoğu, anjiyogenezin inhibisyonundan çok damar geçirgenliğinin azalmasından kaynaklanır (211).

Ne yazık ki intravitreal anti-VEGF tedavisinin, neredeyse tüm hastalarda, en azından tedavinin ilk birkaç yılında uzun bir süre boyunca tekrar tekrar uygulanması gerekli olmaktadır (212). İntravitreal enjeksiyonlara bağlı görülen en önemli komplikasyon endoftalmi gelişmesidir ve görülme sıklığı kabaca 1/3500'dir (%0,029) (213). Endoftalmiden sonraki görsel sonuç, sorumlu patojenin saldırganlığına ve diğer faktörlere bağlı olarak oldukça değişkendir ve genellikle kötü seyreder (214). Karşılaşılabilen diğer komplikasyonlar ise steril inflamatuvar reaksiyonlar (%0,09-2,9) ve çok nadiren görülen retina dekolmanıdır (%0,013) (215). Tüm anti-VEGF molekülleri ile ilgili endişelerden biri de bunların kardiyovasküler veya serebrovasküler komplikasyonlara neden olabilecek veya yara iyileşmesini inhibe edebilecek sistemik etki potansiyelleridir. Bu ilaçların, özellikle de endikasyon dışı reçete edilenlerin, erken veya geç sistemik etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir (211, 216).

Yaş tip YBMD'de intravitreal anti-VEGF tedavisi için çeşitli protokoller vardır. Klinik çalışmalarda ilk uygulanan aylık protokollerin yerine daha sonra tedaviyi her bir hastanın gereksinimlerine göre uyarlamaya yönelik çabaların sonucu olarak ihtiyaca göre uyarlanmış "pro re nata" (PRN) ve "tedavi et ve uzat" tedavi stratejileri geliştirildi. Bunlar artık YBMD'nin tedavi edildiği merkezlerin çoğunda, düzenli olarak planlanan aylık enjeksiyonlar yerine kullanılmaktadır. Çok sayıda klinik çalışma göstermiştir ki çoğu hastada yaş tip YBMD'nin etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için tedavinin ilk yılında 7-8 enjeksiyona ihtiyaç duyulurken, daha sonraki yıllarda genellikle daha az enjeksiyona ihtiyaç duyulur (217). Uygulamada, komorbiditeler, hastayı ayakta tedavi randevularına götürmedeki lojistik zorluklar gibi çeşitli faktörler nedeniyle tedaviler arasındaki aralıklar genellikle optimal değildir (218). Çok sayıda çalışmada, tedavinin yeterince sık verilemediği durumların çoğu zaman geri dönüşü olmayan görme kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, hastanın tedavisinin kesintisiz olmasını sağlamak önemli bir terapötik hedeftir (172). Yine de bu hastalarda görme keskinliğinin

tedavi edilen gözlerin %70'inden fazlasında sabit kaldığı, ancak %20'sinin biraz altında ilk tedavilerden sonra görme keskinliğinde belirgin bir iyileşme olduğu bulunmuştur (217). Anti-VEGF tedavisi, YBMD'nin erken, orta ve atrofik geç evrelerinde ise etkisizdir.

İnflamasyonun YBMD patogenezinde oynadığı role ilişkin son keşifler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A inhibitörlerinin (statinler) YBMD üzerindeki antiinflamatuvar etkilerinin araştırılmasına yönelik bir ilgiye yol açmıştır. Statinlerin YBMD gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkilerine dair çeşitli toplum temelli klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (219). Bu nedenle, etkinliği değerlendirmek için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma boyunca Helsinki deklarasyonuna bağlı kalınmıştır. 03.07.2019 tarih ve 2019/122 protokol numaralı kararla Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2020-2017 proje kodu ile desteklenmiştir. Hasta ve yakınları bilgilendirilerek uygulamaların ayrıntılı açıklamalarını da içeren sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

3.2. Olgu Grubu Seçimi ve Uygulanan Protokoller

Bu prospektif, kesitsel çalışmaya Mart 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan yaş tip YBMD'si olan 83, kuru tip YBMD'si olan 39 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 68 birey alındı. Pandemi koşulları nedeniyle gruplarda planlanan vaka sayılarına ulaşılamamıştır. Yaş tip YBMD grubuna alınma kriterleri; 55 yaşından büyük olmak, en az bir gözde yaş tip YBMD'si olmak ve başka bir retinal hastalığın bulunmamasıydı. Kuru tip YBMD grubuna alınma kriterleri; 55 yaşından büyük olmak, her iki gözde kuru tip YBMD bulunması ya da bir gözün sağlıklı olup diğer gözde kuru tip YBMD bulunması ve başka bir retinal hastalığın bulunmaması olarak belirlenmişti. Kontrol grubuna alınma kriterleri ise; 55 yaşından büyük olmak ve her iki gözde de herhangi bir retinal hastalığın bulunmamasıydı. Her üç gruba da diyabetes mellitusu olan, glokomu bulunan, ≥ 6 D miyopu bulunan, KNV'ye neden olabilecek başka bir retinal hastalığı olan ve oftalmolojik muayeneyi engelleyecek düzeyde ortam opasiteleri olan (korneal opasite, yoğun katarakt, vitre hemorajisi gibi) olgular alınmadı.

Her bir olgudan DNA izolasyonu yapılması için 2ml periferik venöz kan örneği EDTA'lı kan tüpüne alındı. Kanlar, -80°C 'de muhafaza edildikten sonra çalışmaya vaka alımı sonlandırılmaya karar verildiğinde genetik laboratuvarına transfer edildi. Her üç olgu grubunda *HIF1A* geni rs11549465 ve rs11549467 varyantları, *TGFA* geni rs2166975 ve rs1058213 varyantları ile *TGFB3* geni IVS5+104AG varyantı PCR-RFLP

(Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi ile araştırıldı.

3.3. Oftalmolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların görme keskinlikleri, göz içi basınçları (GİB), biyomikroskopik muayeneleri, pupil dilatasyonu sonrası +90D non-kontakt lens kullanılarak yapılan fundus muayeneleri ile görüntüleme yöntemlerini içeren tam göz muayeneleri yapılmıştır. EDGK'ı Snellen veya ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) eşelleri ile değerlendirilmiş olup veriler logMAR'a çevrilmiştir. GİB, Goldman aplanasyon tonometrisi ile ölçülmüştür. Tüm olgularda OKT (Topcon DRI OCT Triton, Tokyo, Japan ve NIDEK RS3000, Aichi, Japan) ile görüntülemeleri yapıldı. Endikasyonu olan olgularda FFA (Topcon TRC-50DX Retinal Camera Tokyo, Japan) ile görüntüleme yapıldı.

Kuru tip YBMD retina pigment değişiklikleri, druzen ve CA olması, yaş tip YBMD ise KNV veya sekellerinin olması olarak tanımlandı. Her iki gözü de çalışmaya uygun olanlarda hangi gözün istatistiksel değerlendirmelerde kullanılacağına rastgele seçim yapılarak karar verildi.

3.4. DNA İzolasyonu

1. EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örneklerinden 2.0 ml santrifüj tüpüne yaklaşık 100 µl kan alındı. 200 µl'lik bir son hacme kadar tüpe PBS solüsyonu eklendi. Yavaşça vortekslendi ve tüp oda sıcaklığında 1 dakika bekletildi. >100 µl kan kullanıldığında, 2 hacim Buffer TBP eklendi. İyice karıştırıldı ve alyuvarlar tamamen parçalanana kadar tüp 1 dakika bekletildi. 1 dakika boyunca 4.000 Xg'de (8.000 rpm) döndürüldü. Süpernatant dikkatlice alındı. Çökelti 2 kez 500ul TE Buffer ile yıkandı. Her yıkama sırasında 1 dakika boyunca 4.000 xg'de (8.000 rpm) döndürüldü. Nihai çökelti beyaz şekilde görüldü.

2. 20 µl proteinaz K eklendi. İyice karıştırıldı. 200 µl Buffer CL eklendi. Yavaşça vortekslendi. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi. Çözelti tamamen parçalandıktan sonra berrak görüntü elde edildi.

3. Karışıma 200 µl %100 etanol eklendi ve iyice karıştırıldı.

4. Karışım 2.0 ml Collection Tube içindeki bir EZ-10 kolonuna aktarıldı. 1-2 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 8000 xg'de (10.000 rpm) 2 dakika döndürüldü. Collection Tube'deki akış atıldı.

5. 500 µl CW1 Solüsyonu eklendi ve 8000 xg'de (10.000 rpm) 1 dakika döndürüldü. Kullanımdan önce CW1 konsantresine etanol eklendiğinden emin olundu.

6. 500 µl CW2 Solüsyonu eklendi ve 8000 xg'de (10.000 rpm) 1 dakika döndürüldü. Kullanımdan önce CW2 konsantresine etanol eklendiğinden emin olundu.

7. Akış atıldı. CW2 Solüsyonunun kalan miktarını gidermek için ek bir dakika boyunca 8.000 xg'de (10.000 rpm) döndürüldü.

8. Kolon temiz bir 1.5 ml Eppendorf tüpüne yerleştirildi. Kolondaki membranın orta kısmına 30-50 µl CE Buffer eklendi. Oda sıcaklığında 2-3 dakika inkübe edildi.

9. Kolondan DNA'yı ayırtmak için 8000 xg'de (10.000 rpm) 1 dakika döndürüldü.

10. Uzun süreli saklama için, saflaştırılmış genomik DNA'nın alikotları -20 °C'de tutuldu. A260'ta UV absorpsiyonu ile DNA miktarı ölçüldü. %0,7 agaroz jelde yürütülerek genomik DNA kalitesini değerlendirildi.

3.5. PCR Protokolü

SNP'ler için oligonükleotid primerleri önceki çalışmalardan seçilmiş ve laboratuvarımızdaki uygun PCR koşulları için optimize edilmiştir (220-222). Genotiplendirmeler, enzimlerin tedarikçisi tarafından sağlanan protokollere göre ampikonların restriksiyon enzimi kesimi ile gerçekleştirilmiştir. SNP'ler, oligonükleotid primerleri ve restriksiyon enzimleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Restriksiyon enzimi ile kesilen fragmanlar, %2-4 arasındaki konsantrasyonlarda agaroz jellerde izlendi.

Tablo 3.1. SNPlar, primerler ve restriksiyon enzimleri

	Alleller	Primerler	Restriksiyon Enzimleri
HIF1A	rs11549465	F: 5'-TGTGGCCATTGTAAAACTCA-3' R: 5'-CTTGCGGAAGTGCcTTCTAA-3'	Bsl1
	rs11549467	F: 5'-TGTGGCCATTGTAAA AACTCA-3' R: 5'-TTTAATTCATCAGTGGTGGCA-3'	Aci1
TGFB3	IVS5+104A>G	F 5'TGTCACTTTCCTTCCCTTCTTC R 5'TTCTTCCTGGAGATGTTTG	SfaN1
TGFA	rs2166975	F 5'GCTCTGCCATCTCCAAGT R 5'ATCTCTGGCAGTGCTGTCCT	Hpy 188I
	rs1058213	F 5'TGGGGAAGAAAGTGAAGGAG R 5'ATCTCCAAGGGTGGCGATAG	StyI

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics (Windows, Version 25.0, Aronk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve boxplot grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov yöntemiyle incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı özellikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapmayla, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ortanca (%25-%75 değerleri, minimum-maksimum değerleri) ile ortalama ve standart sapmayla değerlendirildi. Normal dağılıma sahip sayısal veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal Wallis testi ve hangi gruplar arasında fark olduğunu tespit etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar Pearson ki kare testi kullanılarak yapıldı. Her bir genotip ve allel dağılımı için Odds Ratio'lar hesaplandı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 190 olgu dahil edildi. Bu olguların 83'ü yaş tip YBMD, 39'u kuru tip YBMD ve 68'i ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Yaş tip YBMD grubuna 51 (%61,4) erkek ve 32 (%38,6) kadın, kuru tip YBMD grubuna 16 (%41,0) kadın ve 23 (%59,0) erkek, kontrol grubuna ise 29 (%42,6) kadın ve 39 (%57,4) erkek olgu dahil edilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı Tablo 4.1 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı açısından özellikleri

		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
Cinsiyet	Kadın (olgu sayısı-%)	29 (%42,6)	16 (%41,0)	32 (%38,6)	77 (%40,5)
	Erkek (olgu sayısı-%)	39 (%57,4)	23 (%59,0)	51 (%61,4)	113 (%59,5)
Total (olgu sayısı-%)		68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Hastaların yaş ortalamaları, yaş tip YBMD grubunda $70,9 \pm 5,91$ yıl, kuru tip YBMD grubunda $70,59 \pm 6,87$ yıl, kontrol grubunda ise $69,40 \pm 5,56$ yıldır. Gruplar arasında ortalama yaş farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen median EDGK değerleri yaş tip YBMD grubunda 1,3 logMAR (0,05 - 3,10) olarak belirlenirken, kuru tip YBMD grubunda 0,52 logMAR (0,00 - 3,10) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 0,15 logMAR (0,00 - 1,30) olarak belirlendi. Median EDGK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Median EDGK yaş tip YBMD'de en az, kontrol grubunda ise en fazlaydı.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin median GİB yaş tip YBMD grubunda 13,0 mmHg (8,0 - 20,0), kuru tip YBMD grubunda 13,0 mmHg (10,0 - 18,0) ve kontrol grubunda ise 14,0 mmHg (7,0 - 19,0) olarak belirlendi. Gruplar arasında median GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Olgular lens durumu açısından değerlendirildiğinde yaş tip YBMD grubunda 53 (%63,9) fakik ve 30 (%36,1) psödo fakik olgu, kuru tip YBMD grubunda 33 (%84,6)

fakik ve 6 (%15,4) psödofakik olgu, kontrol grubunda ise 58 (%85,3) fakik ve 10 (%14,7) psödofakik olgu bulunmaktaydı. Gruplar arasında lens durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Yaş tip YBMD grubunda psödofakik olgular diğer gruplara göre daha fazla belirlendi. Olguların lens durumu Tablo 4.2 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Grupların lens durumu açısından özellikleri

		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
Lens Durumu	Fakik (olgu sayısı-%)	58 (%85,3)	33 (%84,6)	53 (%63,9)	144 (%75,8)
	Psödofakik (olgu sayısı-%)	10 (%14,7)	6 (%15,4)	30 (%36,1)	46 (%24,2)
	Total (olgu sayısı-%)	68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Yaş tip YBMD grubundaki tüm olgularda KNV, KNV sekeli ya da fibrovasküler PED mevcuttu. Kuru tip YBMD grubundaki 39 olgunun 23'ünde (%58,98) druzen, 11'inde (%28,2) CA, 5'inde ise (%12,82) RPE düzensizliği mevcuttu. Kontrol grubundaki olguların hepsinde fundus muayene bulguları normaldi.

Yaş tip YBMD grubundaki 83 olgunun 38'inde (%45,8), kuru tip YBMD grubunda 39 olgunun 12'sinde (%30,8), kontrol grubunda ise 68 olgunun 27'sinde (%39,7) hipertansiyon (HT) mevcuttu. Gruplar arasında HT mevcudiyeti dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). HT mevcudiyeti dağılımı Tablo 4.3 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Grupların HT dağılımı açısından özellikleri

		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
HT	Yok (olgu sayısı-%)	41 (%60,3)	27 (%69,2)	45 (%54,2)	113 (%59,5)
	Var (olgu sayısı-%)	27 (%39,7)	12 (%30,8)	38 (%45,8)	77 (%40,5)
	Total (olgu sayısı-%)	68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Yaş tip YBMD grubundaki 83 olgunun 17'sinde (%20,5), kuru tip YBMD grubunda 39 olgunun 5'inde (%12,8), kontrol grubunda ise 68 olgunun 9'unda (%13,2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) mevcuttu. Gruplar arasında KOA mevcudiyeti dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). KOA mevcudiyeti dağılımı Tablo 4.4 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Grupların KOA dağılımı açısından özellikleri

		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
KOA	Yok (olgu sayısı-%)	59 (%86,8)	34 (%87,2)	66 (%79,5)	159 (%83,7)
	Var (olgu sayısı-%)	9 (%13,2)	5 (%12,8)	17 (%20,5)	31 (%16,3)
	Total (olgu sayısı-%)	68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Yaş tip YBMD grubundaki 83 olgunun 20'sinde (%24,1), kuru tip YBMD grubunda 39 olgunun 5'inde (%12,8), kontrol grubunda ise 68 olgunun 16'sında (%23,5) koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Gruplar arasında KAH mevcudiyeti dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). KAH mevcudiyeti dağılımı Tablo 4.5 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Grupların KAH dağılımı açısından özellikleri

		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
KAH	Yok (olgu sayısı-%)	52 (%76,5)	34 (%87,2)	63 (%75,9)	149 (%78,4)
	Var (olgu sayısı-%)	16 (%23,5)	5 (%12,8)	20 (%24,1)	41 (%21,6)
	Total (olgu sayısı-%)	68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Yaş tip YBMD grubundaki 83 olgunun 7'sinde (%8,4), kuru tip YBMD grubunda 39 olgunun 1'inde (%2,6), kontrol grubunda ise 68 olgunun 6'sında (%8,8) serebrovasküler olay (SVO) mevcuttu. Gruplar arasında SVO mevcudiyeti dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). SVO mevcudiyeti dağılımı Tablo 4.6 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Grupların SVO dağılımı açısından özellikleri

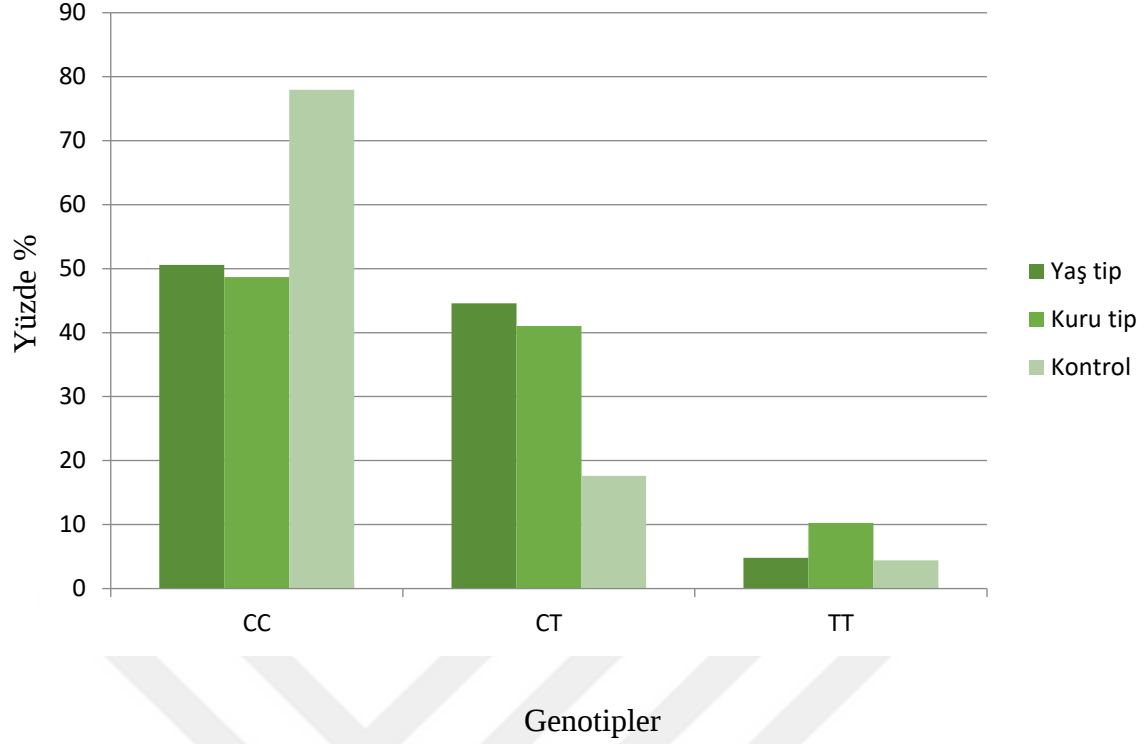
		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
SVO	Yok (olgu sayısı-%)	62 (%91,2)	38 (%97,4)	76 (%91,6)	176 (%92,6)
	Var (olgu sayısı-%)	6 (%8,8)	1 (%2,6)	7 (%8,4)	14 (%7,4)
Total (olgu sayısı-%)		68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

Yaş tip YBMD grubundaki 83 olgunun 14'ünde (%16,9), kuru tip YBMD grubunda 39 olgunun 8'inde (%20,5), kontrol grubunda ise 68 olgunun 11'inde (%16,2) sigara kullanımı mevcuttur. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sigara kullanımı dağılımı Tablo 4.7 ile özetlenmiştir. Olguların hepsi alkol kullanmadığını belirtti.

Tablo 4.7. Grupların sigara kullanımı açısından özellikleri

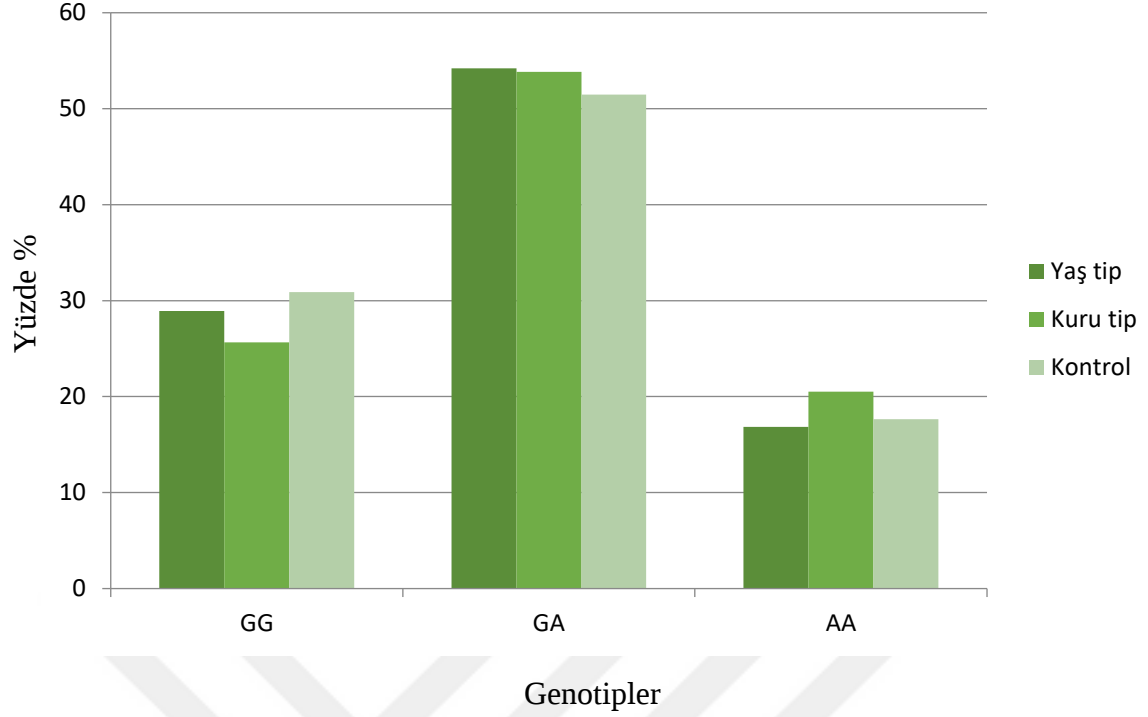
		Grup			Total
		Kontrol	Kuru Tip	Yaş Tip	
Sigara Kullanımı	Yok (olgu sayısı-%)	57 (%83,8)	31 (%79,5)	69 (%83,1)	157 (%82,6)
	Var (olgu sayısı-%)	11 (%16,2)	8 (%20,5)	14 (%16,9)	33 (%17,4)
Total (olgu sayısı-%)		68 (%100,0)	39 (%100,0)	83 (%100,0)	190 (%100,0)

HIF1A geni rs11549465 SNP için CC, CT ve TT genotipine sahip olgu sayıları yaş tip YBMD için sırasıyla 42 (%50,60), 37 (%44,57) ve 4 (%4,81) olarak belirlenirken, kuru tip YBMD için sırasıyla 19 (%48,71), 16 (%41,02) ve 4 (%10,25) olarak, kontrol grubunda ise 53 (%77,94), 12 (%17,64) ve 3 (%4,41) olarak belirlendi (Şekil-1). Yaş tip ve kuru tip YBMD grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, rs11549465 SNP'ye özgü genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Aynı SNP için kuru tip ve yaş tip YBMD grupları arasında karşılaştırılma yapıldığında genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda *HIF1A* geni rs11549467 için tek genotip görülmüştür. Bu yüzden istatistiksel analiz yapılmamıştır.



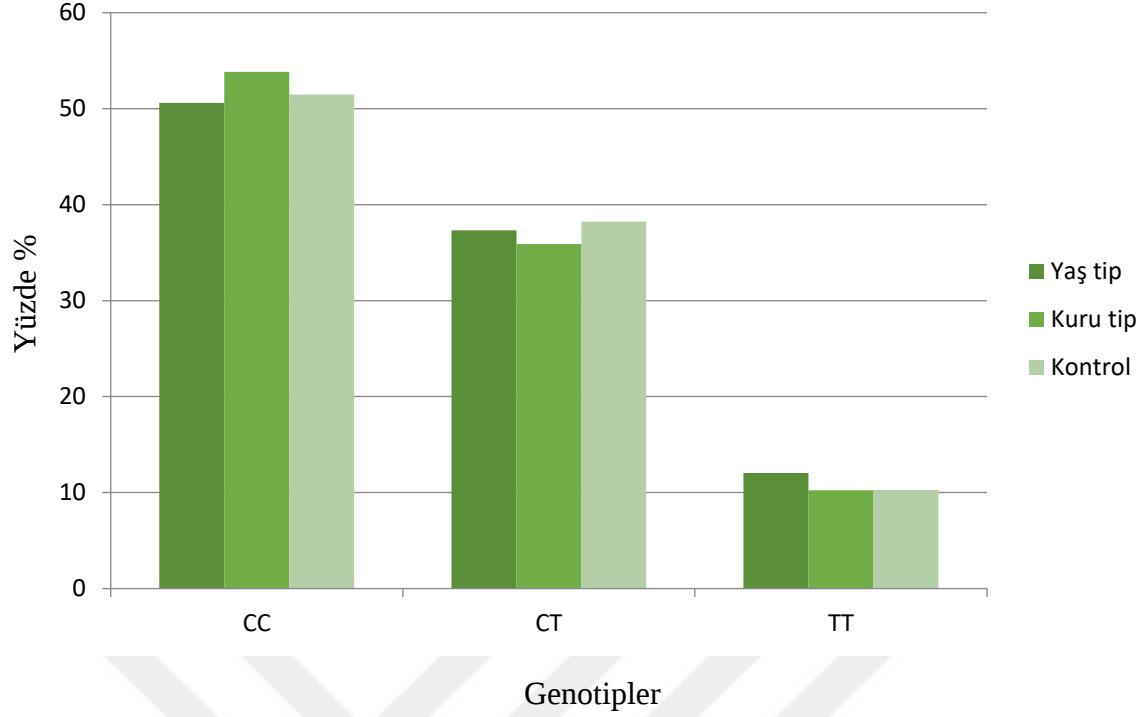
Şekil 4.1. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında *HIF1A* geni rs11549465 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı

TGFA geni rs2166975 SNP için GG, GA ve AA genotipine sahip olgu sayıları yaş tip YBMD grubunda sırasıyla 24 (%28,91), 45 (%54,21) ve 14 (%16,86) olarak belirlenirken, kuru tip YBMD grubunda sırasıyla 10 (%25,64), 21 (%53,84) ve 8 (%20,51) olarak, kontrol grubunda ise 21 (%30,88), 35 (%51,47) ve 12 (%17,64) olarak belirlendi (Şekil-2). Hem 3 grup birlikte değerlendirildiğinde hem de gruplar ayrı ayrı ikişerli değerlendirildiklerinde, gruplar arasında rs2166975 SNP'ye özgü genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



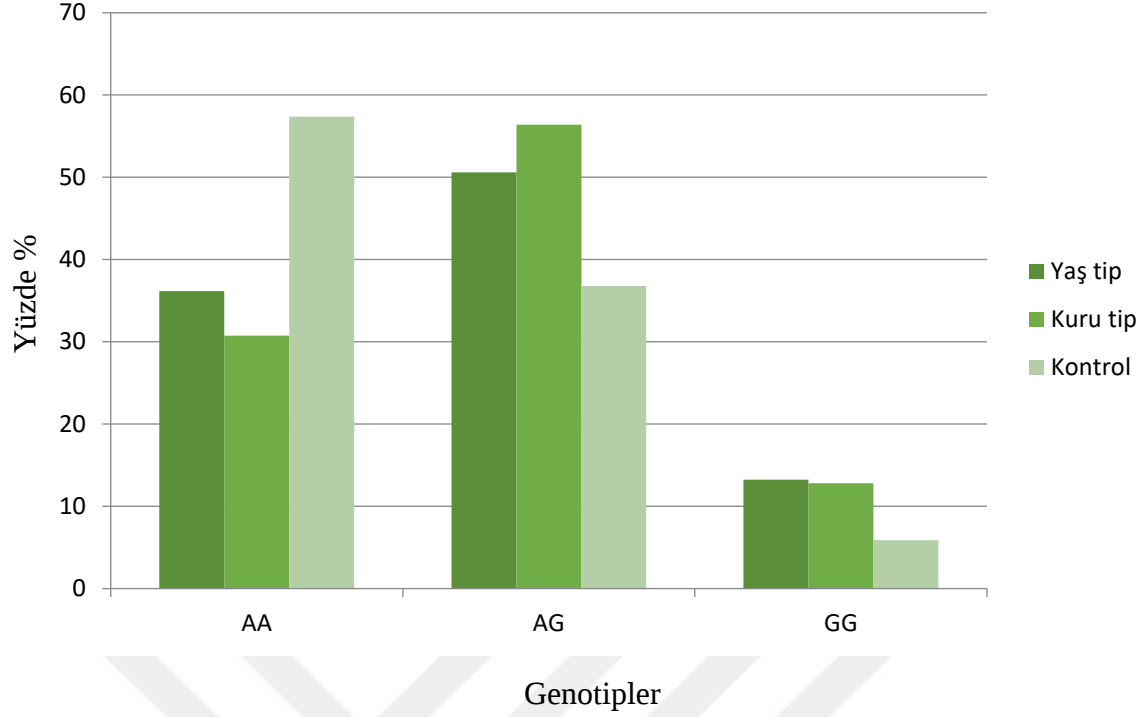
Şekil 4.2. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında *TGFA* geni rs2166975 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı

TGFA geni rs1058213 SNP için CC, CT ve TT genotipine sahip olgu sayıları yaş tip YBMD grubunda sırasıyla 42 (%50,6), 31 (%37,34) ve 10 (%12,04) olarak belirlenirken, kuru tip YBMD grubunda sırasıyla 21 (%53,84), 14 (%35,89) ve 4 (%10,25) olarak, kontrol grubunda ise 35 (%51,47), 26 (%38,23) ve 7 (%10,29) olarak belirlendi (Şekil-3). Hem 3 grup birlikte değerlendirildiğinde hem de gruplar ayrı ayrı ikişerli değerlendirildiklerinde, gruplar arasında rs1058213 SNP'ye özgü genotipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 4.3. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında *TGFA* geni rs1058213 SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı

TGFB3 geni IVS5+104AG SNP için AA, AG ve GG genotipine sahip olgu sayıları yaş tip YBMD grubunda sırasıyla 30 (%36,14), 42 (%50,6) ve 11 (%13,25) olarak belirlenirken, kuru tip YBMD grubunda sırasıyla 12 (%30,76), 22 (%56,41) ve 5 (%12,82) olarak, kontrol grubunda ise 39 (%57,35), 25 (%36,76) ve 4 (%5,88) olarak belirlendi (Şekil-4). IVS5+104AG SNP'ye özgü genotipler açısından kuru tip YBMD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p < 0,05$), yaş tip YBMD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Kuru tip ve yaş tip YBMD grupları aynı SNP için karşılaştırıldığında ise genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).



Şekil 4.4. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol gruplarında *TGFB3* geni IVS5+104AG SNP'ye özgün genotiplerin dağılımı

HIF1A geni rs11549465 polimorfizmi C ya da T alleli dağılımını araştırmak için, C ve T alleli sayıları bakıldı ve bunlar ikişerli olarak gruplar arasında ki kare testi ile kıyaslandı. Yaş tip ve kuru tip YBMD grubunda T alleli bulunma sıklığının kontrol grubuna göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Odds ratio ise sırasıyla 2,43 ve 2,91 olarak bulundu. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Odds ratio ise 1,19 olarak bulundu. Allel sayıları Tablo 4.8'de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. *HIF1A* geni rs11549465 polimorfizmi C ve T allel sayıları

	Yaş tip YBMD	Kuru tip YBMD	Kontrol
<i>HIF1A</i> rs11549465 C alleli sayısı	121	54	118
<i>HIF1A</i> rs11549465 T alleli sayısı	45	24	18
Total C ve T alleli sayısı	166	78	136

TGFA geni rs2166975 polimorfizmi G ya da A alleli dağılımını araştırmak için, G ve A alleli sayıları bakıldı ve bunlar ikişerli olarak gruplar arasında ki kare testi ile

kıyaslandı. Yaş tip ve kuru tip YBMD grupları ile kontrol grubundaki G ve A alleli sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Odds ratio ise sırasıyla 1,02 ve 1,17 olarak bulundu. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Odds ratio 1,14 olarak bulundu. Allel sayıları Tablo 4.9’da belirtilmiştir.

Tablo 4.9. *TGFA* geni rs2166975 polimorfizmi G ve A allel sayıları

		Yaş tip YBMD	Kuru tip YBMD	Kontrol
<i>TGFA</i> rs2166975	G alleli sayısı	93	41	77
	A alleli sayısı	73	37	59
	Total G ve A alleli sayısı	166	78	136

TGFA geni rs1058213 polimorfizmi C ya da T alleli dağılımını araştırmak için, C ve T alleli sayıları bakıldı ve bunlar ikişerli olarak gruplar arasında ki kare testi ile kıyaslandı. Yaş tip ve kuru YBMD grupları ile kontrol grubundaki C ve T alleli sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Odds ratio ise sırasıyla 1,06 ve 0,94 olarak bulundu. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Odds ratio 0,88 olarak bulundu. Allel sayıları Tablo 4.10’da belirtilmiştir.

Tablo 4.10. *TGFA* geni rs1058213 polimorfizmi C ve T allel sayıları

		Yaş tip YBMD	Kuru tip YBMD	Kontrol
<i>TGFA</i> rs1058213	C alleli sayısı	115	56	96
	T alleli sayısı	51	22	40
	Total C ve T alleli sayısı	166	78	136

TGFB3 geni IVS5+104AG polimorfizmi A ya da G alleli dağılımını araştırmak için, A ve G alleli sayıları bakıldı ve bunlar ikişerli olarak gruplar arasında ki kare testi ile kıyaslandı. Yaş tip ve kuru tip YBMD gruplarında G alleli bulunma sıklığının kontrol grubuna göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Odds ratio ise sırasıyla 1,99 ve 2,17 olarak bulundu. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında

ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Odds ratio ise 1,1 olarak bulundu. Allel sayıları Tablo 4.11’de belirtilmiştir.

Tablo 4.11. *TGFB3* geni IVS5+104A>G polimorfizmi A ve G allel sayıları

		Yaş tip YBMD	Kuru tip YBMD	Kontrol
<i>TGFB</i> IVS5+104A>G	A alleli sayısı	102	46	103
	G alleli sayısı	64	32	33
	Total A ve G alleli sayısı	166	78	136

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde körlüğün en yaygın nedeni olan YBMD, geri dönüşümsüz, ciddi görme kaybına yol açan ilerleyici bir hastalıktır (1, 25). YBMD’de görme keskinliğinde azalmanın yanı sıra, metamorfopsi, skotomlar, azalmış kontrast hassasiyeti, anormal karanlık adaptasyonu gibi semptom ve bulgular olabileceği gibi, erken dönemde hiçbir semptom ya da bulgu olmayabilir. Ortalama yaşam süresinin tüm dünyada artmasına bağlı olarak YBMD'nin yaygınlığının da artması beklenmektedir (18). YBMD’nin yaşam kalitesi üzerine de yaygın etkileri bulunmaktadır ve kişilerin gün içindeki her türlü aktivitesini kısıtlamakta olup travma ve bilişsel bozukluk riskini arttırmaktadır (60, 61). YBMD’de tedavi, hastalığın evresine göre düzenlenir. Tüm evrelerde, sigaranın bırakılması başta olmak üzere diğer risk faktörlerinin de ortadan kaldırılması önemlidir (198). Başta AREDS olmak üzere yapılan çalışmalarda belirli diyet takviyelerinin özellikle orta evre YBMD’de faydalı olduğu belirtilmiştir (193, 201). YBMD'nin erken, orta ve atrofik geç evrelerinde etkisiz olan anti-VEGF’ler yaş tip YBMD tedavisinde tedavide çok önemlidir. Bevacizumab, ranibizumab, aflibercept ve brolucizumab bu amaçla kullanılmaktadır (211).

YBMD multifaktöriyel bir hastalıktır (70). Yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum gibi risk faktörlerin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, hormonal, inflamatuvar, genetik ve göz kaynaklı çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (32). Aile öyküsü, YBMD epidemiyolojik çalışmalarının çoğunda bir risk faktörü olarak vakalarının yaklaşık %25'inde tanımlanmıştır (84). Etkilenmiş olguların kardeşleri, genel popülasyona göre 3-6 kat daha yüksek YBMD riskine sahiptir (85). İkiz çalışmaları hem erken hem de geç başlangıçlı YBMD için klinik benzerliklerin, dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde yaklaşık iki kat daha yüksek olmasıyla YBMD’nin genetik temeli olduğunu desteklemektedir (86, 87). RPE hücrelerindeki mtDNA hasarının, YBMD başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Spesifik genetik varyasyonlar, YBMD yatkınlığını etkileyen oksidatif stresle ilişkili mtDNA hasarı ile ilişkilidir (102).

Bugüne kadar YBMD ile ilişkili 19 gen tanımlanmıştır (ABCA4 {MIM 601691}, HMCN1{MIM 608548}, CFH {MIM 134370}, CFHR3 {MIM 605336}, CFHR1 {MIM 134371}, CX3CR1 {MIM 601470}, CFI {MIM 217030}, C9 {MIM

120940}, C2 {MIM 613927}, CFB {MIM 138470}, ARMD10 {MIM 611488}, ERCC6 {MIM 609413}, LOC387715 {MIM 611313}, HTRA1 {MIM 602194}, FBLN5 {MIM 604580}, RAX2 {MIM 610362}, C3 {MIM 120700}, APOE {MIM 107741}, CST3 {MIM 604312}) (223). Yapılan bir çalışmada birden fazla bireyde YBMD bulunan ailelerin %15-40'ında ve bazı sporadik YBMD vakalarında *ARMD1* geni ekzon 104'te bir allelik varyant gösterilmiştir (91). *APOE* geninin epsilon4 allelinin YBMD için koruyucu olduğu, epsilon2 allelinin ise YBMD progresyonunu ilerlettiği ve daha erken yaşta hastalık gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (96). Bir çalışmada *CFH*, *CFB* ve *C2* genlerindeki polimorfizmlerin YBMD vakalarının yaklaşık %75'inden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (99). 1q31 lokusuna ek olarak, son zamanlarda yapılan çalışmalarda *PLEKHA1* ve *LOC387715* genleri, YBMD ile ilgili aday genler olarak tanımlanmıştır (101). Başka bir çalışma ise, *LOC387715*'teki SNP rs10490924'ün en olası YBMD duyarlılık alleli olduğunu belirtmiştir (53). *CFH* Y402H varyantı, YBMD ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (49).

Genetik etiolojinin aydınlatılması YBMD gelişimine yatkınlığın belirlenmesinin yanı sıra tedavi yanıtını da etkileyebilir. Bir çalışmada YBMD'li bireylerde *CFH*, *ARMS2* ve *VEGFA* genlerindeki yüksek riskli allellerin hastalığın daha erken başlaması ve intravitreal anti-VEGF tedaviye yetersiz yanıt vermesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (224). Başka bir çalışmada *CFH* geni T1277C varyantının, ilk kez intravitreal anti-VEGF tedavisi alan yaş tip YBMD'si olan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna gecikmiş fonksiyonel ve sınırlı morfolojik yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (117).

Hipoksi ve oksidatif stresin YBMD patogeneğinde çok önemli olduğu bilinmektedir (133). Azalmış oksijen seviyelerine hücrel yanıtın ana düzenleyicisi olan HIF, anjiyogenezi düzenlemek için çok önemli bir sinyal proteindir ve birçok genin transkripsiyonunu indükleyebilir (133). HIF, *VEGF* ve *EPO* ile ilişkilidir. *VEGF* ve *EPO* hipoksiye yanıtta görev alır, neovaskülarizasyon ve hematokrit artışı için önemli faktörlerdir (135). HIF, hipoksida VEGF üretimini artırarak anjiyogenez sürecini uyarır ve KNV oluşumunda görev alır. Yaş tip YBMD hastalarının KNV membranlarında HIF ekspresyonu tespit edilmiştir (137, 225). Sonuç olarak HIF, olası bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir (7).

Daha önceki çalışmalar *HIF1A* geni rs11549465 polimorfizmini kardiyovasküler hastalık, akut böbrek hasarı, selülit, KOAH, tip 1 ve tip 2 DM, Parkinson hastalığı, renal

hücreli karsinom riski ile ilişkilendirmiştir (226-228). Literatürde *HIF1A* ile YBMD ilişkisini araştıran bir tane çalışma vardır. Yapılan bu çalışmada *HIF1A* rs11549465 ve rs11549467 polimorfizmleri ile YBMD arasında ilişki bulunamadığı belirtilmiştir (229). Bizim çalışmamızda ise bunun aksine *HIF1A* geni rs11549465 SNP'ye özgü genotipler açısından kuru ve yaş tip YBMD grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak kuru tip ve yaş tip YBMD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca olgularda C/T allel dağılımları karşılaştırıldığında yaş tip ve kuru tip YBMD gruplarında kontrol grubuna göre T alleli bulunma sıklığının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Olguların hiçbirinde *HIF1A* geni rs11549467 polimorfizmi görülmemiştir.

TGF-alfa'nın büyüme, gelişme ve anjiyogenezin düzenlenmesinde etkisi olduğu düşünülmektedir (164). Çalışmalar, gelişmekte olan gözdeki glial ve sinir hücrelerinin proliferasyonu ve olgunlaşmasında TGF-alfa'nın olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir. TGF-alfa eksikliği olan farelerde, göz kapağı ve ön segment disgenezisi, lens yokluğu ve retina displazisi gibi çeşitli gelişimsel göz anormallikleri izlenmiştir (167). İn vitro olarak TGF-alfa'nın Müller hücreleri üzerindeki mitojenik etkileri nedeniyle, retinal hasara yanıtta da önemli etkileri olduğu düşünülmektedir (165). Hipoksiye cevapta TGF-alfa ve reseptörlerinin nöronal glial hücre sağ kalımını destekleyerek önemli olabileceği bildirilmiştir (170).

Literatürde *TGFA* geni rs2166975 polimorfizmini sendromik olmayan yarık damak riski ile ilişkili olduğunu bildiren bir çalışma bulunmaktadır (230). Başka bir çalışmada da *TGFA* geni rs1058213 polimorfizminin sendromik olmayan iştme kaybı için koruyucu olabileceği belirtilmiştir (231). Ancak bildiğimiz kadarıyla bu varyantlarla YBMD ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada gruplar arasında rs2166975 polimorfizmi ve G/A allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde rs1058213 polimorfizmi ve C/T allel dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

TGF-beta ailesi, immünite, inflamatuvar yanıtlar, embriyonik gelişim, anjiyogenez ve karsinogenezde kritik roller oynar (152). TGF-beta retinada RPE hücreleri ve perisitler tarafından üretilir ve retina damarlarının gelişimi, nöral retina farklılaşması, retinanın yapısal bütünlüğünün korunması gibi birçok işlevde etkilidir

(153). Artan intravitreal TGF-beta1 seviyelerinin anjiogenezele ilgili olduğu ve VEGF salgılanmasını güçlü şekilde uyarabildiği belirtilmiştir (131). Kan-retina bariyerinin bütünlüğünün korunmasında da işlevi olduğu gösterilmiştir (157). Yaş tip YBMD'de TGF-beta'nın aköz hümor seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir ve TGF-beta1'in VEGF'den bağımsız bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (159). Bu bulgular, TGF-beta'nın yaş tip YBMD tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada TGF-beta1'in yetişkinlerde yara iyileşmesinde fibrozise aracılık edebileceği, TGF-beta3'ün ise fetüste skarsız iyileşmeyi sağlayabileceği ve yetişkinlerde dokuda skar oluşumunu azaltabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle TGF-beta3'ün, akut ve kronik yaralara bağlı skar gelişimini azaltmak için tedavide hedef molekül olabileceği ifade edilmiştir (232). Başka bir çalışmada ise TGF-beta3'ün embriyonik sıçan retina hücreleri için in vitro mitojenik olduğu ve retina amakrin hücrelerinin üretimini uyardığı gösterilmiştir (233).

Daha önceki çalışmalar *TGFB3* geni IVS5+104AG polimorfizmini sendromik olmayan yarı dudak riski ve nöral tüp defekti ile ilişkilendirmiştir (221, 234, 235). Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde *TGFB3* geni IVS5+104AG polimorfizmi ile YBMD ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda IVS5+104AG SNP'ye özgü genotipler açısından kuru tip YBMD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken, yaş tip YBMD grubu ile kuru tip YBMD ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca olgularda A/G allel dağılımları karşılaştırıldığında yaş tip ve kuru tip YBMD gruplarında G alleli bulunma sıklığının kontrol grubuna göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında ise G alleli bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Cinsiyetin YBMD gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyeti bir risk faktörü olarak değerlendirilmişken bazı çalışmalarda ise cinsiyetler arasında fark olmadığı belirtilmiştir (236-238). Bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen gözlerin median EDGK değerleri yaş tip YBMD grubunda 1,3 logMAR (0,05 - 3,10), kuru tip YBMD grubunda 0,52 logMAR (0,00 - 3,10), kontrol grubunda ise 0,15 logMAR (0,00 - 1,30) olarak belirlendi. ($p<0,05$). Beklenildiği gibi median EDGK yaş tip YBMD'de en az, kontrol grubunda ise en fazlaydı. Bir çalışmada yaş tip YBMD'si olan hastaların, yaş tip

YBMD'si olmayan hastalara kıyasla daha önce tanı konulmuş açık açılı glokom olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtilmiştir (239). Bizim çalışmamızda median GİB açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Katarakt cerrahisinin YBMD riskini artırıp artırmadığı tartışmalı bir konudur (240, 241). Çalışmamızda yaş tip YBMD grubunda psödotakik olguların diğer gruplara göre fazla olması istatistiksel anlamlıydı. Yapılan çeşitli çalışmalarda geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve yüksek kan basıncı ile YBMD arasında zayıf ilişki olduğu, aterosklerotik lezyonların ise ileri evre YBMD riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Farklı çalışmalarda sigara kullanımının YBMD için risk faktörü olduğu gösterilmişken, yapılan başka bir çalışmada ise sigaradan bağımsız olarak pulmoner semptomlarla YBMD arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır (36, 37), (242). Çalışmamızda HT, KOAH, KAH ve SVO gibi ek sistemik hastalıkların mevcudiyeti ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bilinen genetik faktörlere rağmen YBMD etiyolojisi günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik etiyolojinin aydınlatılması risk altındaki bireylerin belirlenmesinde, prognozun belirlenmesinde, tedaviye yanıtın öngörülebilmesinde, önümüzdeki yıllarda ortaya konabilecek olası gen tedavilerinin ve hedef tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Çalışmamızda YBMD'nin genetik etiyolojisinin aydınlatılması amacıyla *HIF1A* geni rs11549465 ve rs11549467 varyantları, *TGFA* geni rs2166975 ve rs2166975 varyantları ile *TGFB3* geni IVS5+104AG varyantlarının YBMD ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. Median EDGK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Median EDGK yaş tip YBMD grubunda en az, kontrol grubunda ise en fazlaydı.
3. Gruplar arasında median GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
4. Olgular lens durumu açısından değerlendirildiğinde yaş tip YBMD grubunda psödo fakik olguların diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.
5. Gruplar arasında HT, KOAH, KAH ve SVO gibi ek sistemik hastalıkların mevcudiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
6. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
7. Gruplar arasında *HIF1A* geni rs11549465 polimorfizmine özgü genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hem yaş hem de kuru tip YBMD grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Olgularda C/T allel dağılımları karşılaştırıldı. Hem yaş hem de kuru tip YBMD grubunda T alleli bulunma sıklığının kontrol grubuna göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında ise T alleli bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
8. Gruplar arasında *TGFB3* geni IVS5+104AG polimorfizmine özgü genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu polimorfizm açısından kuru tip ve yaş tip YBMD grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Olgularda A/G allel dağılımları karşılaştırıldığında ise hem yaş hem de kuru tip YBMD gruplarında G alleli

bulunma sıklığının kontrol grubuna göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. A/G allel dağılımları açısından yaş ve kuru tip YBMD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

9. *TGFA* geni rs2166975 ve rs1058213 polimorfizmlerine özgü genotiplerin dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca olgularda rs2166975 polimorfizminde G/A ve rs1058213 polimorfizminde C/T allel dağılımları karşılaştırıldı. Gruplar arasında rs2166975 polimorfizminde G/A ve rs1058213 polimorfizminde C/T allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

10. Çalışmamızda *HIF1A* geni rs11549467 için tek genotip görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda *HIF1A* geni rs11549465 ve *TGFB3* geni IVS5+104AG polimorfizmlerinin YBMD için risk artışıyla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. YBMD etiolojisindeki genetik faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik etiolojinin aydınlatılması hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi, risk altındaki bireylerin belirlenmesi, hatta olası yeni tedavi seçenekleri için oldukça önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med* 2006, 38(7): 450-71.
2. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005, 123(3): 321-7.
3. Grassmann F, Fauser S, Weber BH. The genetics of age-related macular degeneration (AMD)--Novel targets for designing treatment options? *Eur J Pharm Biopharm* 2015, 95(Pt B): 194-202.
4. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003, 48(3): 257-93.
5. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000, 45(2): 115-34.
6. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008, 358(24): 2606-17.
7. Arjamaa O, Nikinmaa M, Salminen A, Kaarniranta K. Regulatory role of HIF-1alpha in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev* 2009, 8(4): 349-58.
8. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci* 2001, 4(9): 877-86.
9. Wassle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol Rev* 1991, 71(2): 447-80.
10. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001, 20(6): 705-32.

11. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom* 2005, 88(5): 269-81.
12. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009, 147(5): 811-5.
13. Tschulakow AV, Oltrup T, Bende T, Schmelzle S, Schraermeyer U. The anatomy of the foveola reinvestigated. *PeerJ* 2018, 6: e4482.
14. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990, 292(4): 497-523.
15. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* 2010, 10(9): 802-23.
16. Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? *Mol Aspects Med* 2012, 33(4): 418-35.
17. Fryczkowski AW. Anatomical and functional choroidal lobuli. *Int Ophthalmol* 1994, 18(3): 131-41.
18. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. 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.
19. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research G. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004, 122(4): 564-72.
20. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003, 60(8): 1119-22.
21. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017, 26(4): 632-41.

22. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992, 99(6): 933-43.
23. Bressler SB, Munoz B, Solomon SD, West SK, Salisbury Eye Evaluation Study T. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008, 126(2): 241-5.
24. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR, Jr. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006, 113(3): 373-80.
25. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004, 137(3): 486-95.
26. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000, 107(8): 1593-600.
27. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, Vingerling JR, Hitchings RA, de Jong PT. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(11): 3309-21.
28. 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.
29. Taylor HR, Keeffe JE, Vu HT, Wang JJ, Rochtchina E, Pezzullo ML, Mitchell P. Vision loss in Australia. *Med J Aust* 2005, 182(11): 565-8.
30. Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2005, 112(1): 132-8.
31. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004, 111(7): 1280-7.

32. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011, 118(11): 2203-11.
33. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999, 106(6): 1049-55.
34. Tisi A, Flati V, Delle Monache S, Lozzi L, Passacantando M, Maccarone R. Nanoceria Particles Are an Eligible Candidate to Prevent Age-Related Macular Degeneration by Inhibiting Retinal Pigment Epithelium Cell Death and Autophagy Alterations. *Cells* 2020, 9(7).
35. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002, 156(7): 589-98.
36. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002, 120(10): 1357-63.
37. 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.
38. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, Group PS. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001, 8(4): 237-49.
39. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, van Duijn CM, Stricker BH, de Jong PT. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004, 137(4): 750-2.
40. Moeini HA, Masoudpour H, Ghanbari H. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005, 89(8): 964-6.

41. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008, 145(2): 308-16.
42. Abramov Y, Borik S, Yahalom C, Fatum M, Avgil G, Brzezinski A, Banin E. The effect of hormone therapy on the risk for age-related maculopathy in postmenopausal women. *Menopause* 2004, 11(1): 62-8.
43. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005, 294(24): 3101-7.
44. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998, 148(2): 204-14.
45. Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am J Ophthalmol* 2003, 135(6): 849-56.
46. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102(20): 7227-32.
47. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005, 308(5720): 385-9.
48. 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.

49. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Nouredine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005, 308(5720): 419-21.
50. Zarepari S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J, Hoh J, Abecasis GR, Swaroop A. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2005, 77(1): 149-53.
51. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Moore AT, Bird AC, Yates JR. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47(2): 536-40.
52. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, He S, Lyons R, Abecasis GR, Swaroop A. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104(41): 16227-32.
53. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, Weber BH. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005, 14(21): 3227-36.
54. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, Wong F, Chen YS, Spencer K, Schnetz-Boutaud N, Haines JL, Pericak-Vance MA. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006, 78(5): 852-64.
55. DeAngelis MM, Ji F, Kim IK, Adams S, Capone A, Jr., Ott J, Miller JW, Dryja TP. Cigarette smoking, CFH, APOE, ELOVL4, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007, 125(1): 49-54.
56. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001, 108(10): 1893-900; discussion 900-1.

57. Casten RJ, Rovner BW. Update on depression and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2013, 24(3): 239-43.
58. Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2006, 4: 97.
59. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living. *Maturitas* 2014, 77(3): 263-6.
60. Wood JM, Lacherez P, Black AA, Cole MH, Boon MY, Kerr GK. Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52(8): 5088-92.
61. Woo SJ, Park KH, Ahn J, Choe JY, Jeong H, Han JW, Kim TH, Kim KW. Cognitive impairment in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Ophthalmology* 2012, 119(10): 2094-101.
62. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Yuan MK, Leu HB. Age-Related Macular Degeneration and Risk of Degenerative Dementia among the Elderly in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Ophthalmology* 2015, 122(11): 2327-35 e2.
63. Keenan TD, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between age-related macular degeneration, Alzheimer disease, and dementia: record linkage study of hospital admissions. *JAMA Ophthalmol* 2014, 132(1): 63-8.
64. McGuinness MB, Karahalios A, Finger RP, Guymer RH, Simpson JA. Age-Related Macular Degeneration and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2017, 24(3): 141-52.
65. Gupta OP, Brown GC, Brown MM. Age-related macular degeneration: the costs to society and the patient. *Curr Opin Ophthalmol* 2007, 18(3): 201-5.
66. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013, 33(2): 265-76.

67. Rudolf M, Clark ME, Chimento MF, Li CM, Medeiros NE, Curcio CA. Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, 49(3): 1200-9.
68. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999, 5: 27.
69. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of Basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48(3): 968-77.
70. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014, 15: 151-71.
71. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50(10): 4982-91.
72. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012, 33(4): 295-317.
73. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014, 121(5): 1079-91.
74. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, Matsumoto Y, Sorenson JA, Yannuzzi L. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008, 28(2): 201-11.
75. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, Cheung CMG. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol* 2017, 62(4): 462-92.
76. Balasubramanian SA, Krishna Kumar K, Baird PN. The role of proteases and inflammatory molecules in triggering neovascular age-related macular degeneration: basic science to clinical relevance. *Transl Res* 2014, 164(3): 179-92.
77. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004, 137(3): 496-503.

78. Keane PA, de Salvo G, Sim DA, Goverdhan S, Agrawal R, Tufail A. Strategies for improving early detection and diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015, 9: 353-66.
79. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008, 115(1): 116-26.
80. Mavija M, Alimanovic E, Jaksic V, Kasumovic SS, Cekic S, Stamenkovic M. Therapeutic Modalities of Exudative Age-related Macular Degeneration. *Med Arch* 2014, 68(3): 204-8.
81. Day S, Acquah K, Lee PP, Mruthyunjaya P, Sloan FA. Medicare costs for neovascular age-related macular degeneration, 1994-2007. *Am J Ophthalmol* 2011, 152(6): 1014-20.
82. McKibbin M, Ali M, Bansal S, Baxter PD, West K, Williams G, Cassidy F, Inglehearn CF. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012, 96(2): 208-12.
83. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Grusing S, Blazina I. Screening for Impaired Visual Acuity in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016, 315(9): 915-33.
84. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997, 123(2): 199-206.
85. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, Seddon JM. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006, 38(9): 1055-9.
86. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995, 120(6): 757-66.
87. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002, 109(4): 730-6.

88. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, Burdon KP, Hebbbring SJ, Wen C, Gorski M, Kim IK, Cho D, Zack D, Souied E, Scholl HP, Bala E, Lee KE, Hunter DJ, Sardell RJ, Mitchell P, Merriam JE, Cipriani V, Hoffman JD, Schick T, Lechanteur YT, Guymer RH, Johnson MP, Jiang Y, Stanton CM, Buitendijk GH, Zhan X, Kwong AM, Boleda A, Brooks M, Gieser L, Ratnapriya R, Branham KE, Foerster JR, Heckenlively JR, Othman MI, Vote BJ, Liang HH, Souzeau E, McAllister IL, Isaacs T, Hall J, Lake S, Mackey DA, Constable IJ, Craig JE, Kitchner TE, Yang Z, Su Z, Luo H, Chen D, Ouyang H, Flagg K, Lin D, Mao G, Ferreyra H, Stark K, von Strachwitz CN, Wolf A, Brandl C, Rudolph G, Olden M, Morrison MA, Morgan DJ, Schu M, Ahn J, Silvestri G, Tsironi EE, Park KH, Farrer LA, Orlin A, Brucker A, Li M, Curcio CA, Mohand-Said S, Sahel JA, Audo I, Benchaboune M, Cree AJ, Rennie CA, Goverdhan SV, Grunin M, Hagbi-Levi S, Campochiaro P, Katsanis N, Holz FG, Blond F, Blanche H, Deleuze JF, Igo RP, Jr., Truitt B, Peachey NS, Meuer SM, Myers CE, Moore EL, Klein R, Hauser MA, Postel EA, Courtenay MD, Schwartz SG, Kovach JL, Scott WK, Liew G, Tan AG, Gopinath B, Merriam JC, Smith RT, Khan JC, Shahid H, Moore AT, McGrath JA, Laux R, Brantley MA, Jr., Agarwal A, Ersoy L, Caramoy A, Langmann T, Saksens NT, de Jong EK, Hoyng CB, Cain MS, Richardson AJ, Martin TM, Blangero J, Weeks DE, Dhillon B, van Duijn CM, Doheny KF, Romm J, Klaver CC, Hayward C, Gorin MB, Klein ML, Baird PN, den Hollander AI, Fauser S, Yates JR, Allikmets R, Wang JJ, Schaumberg DA, Klein BE, Hagstrom SA, Chowers I, Lotery AJ, Leveillard T, Zhang K, Brilliant MH, Hewitt AW, Swaroop A, Chew EY, Pericak-Vance MA, DeAngelis M, Stambolian D, Haines JL, Iyengar SK, Weber BH, Abecasis GR, Heid IM. 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.
89. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, Schultz DW, Klein ML, Seddon JM, Santangelo SL, Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gorin MB, Schulz HL, Pardi F, Lewis CM, Weber BH. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005, 14(15): 2257-64.

90. Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matise TC, Acott TS, Ott J, Klein ML. Age-related macular degeneration--a genome scan in extended families. *Am J Hum Genet* 2003, 73(3): 540-50.
91. Schultz DW, Klein ML, Humpert AJ, Luzier CW, Persun V, Schain M, Mahan A, Runckel C, Cassera M, Vittal V, Doyle TM, Martin TM, Weleber RG, Francis PJ, Acott TS. Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet* 2003, 12(24): 3315-23.
92. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE, Gorin MB. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2005, 14(14): 1991-2002.
93. Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA, Olson L, Kenealy SJ, Hauser M, Gilbert JR, Pericak-Vance MA. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47(1): 329-35.
94. Stone EM, Braun TA, Russell SR, Kuehn MH, Lotery AJ, Moore PA, Eastman CG, Casavant TL, Sheffield VC. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004, 351(4): 346-53.
95. Zarepari S, Buraczynska M, Branham KE, Shah S, Eng D, Li M, Pawar H, Yashar BM, Moroi SE, Lichter PR, Petty HR, Richards JE, Abecasis GR, Elner VM, Swaroop A. Toll-like receptor 4 variant D299G is associated with susceptibility to age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005, 14(11): 1449-55.
96. Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, Guymer RH. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, 45(5): 1311-5.
97. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, Peiffer A, Zabriskie NA, Li Y, Hutchinson A, Dean M, Lupski JR, Leppert M. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997, 277(5333): 1805-7.

98. Okamoto H, Umeda S, Obazawa M, Minami M, Noda T, Mizota A, Honda M, Tanaka M, Koyama R, Takagi I, Sakamoto Y, Saito Y, Miyake Y, Iwata T. Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2006, 12: 156-8.
99. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Group AMDGCS, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. 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.
100. Lokki ML, Koskimies SA. Allelic differences in hemolytic activity and protein concentration of BF molecules are found in association with particular HLA haplotypes. *Immunogenetics* 1991, 34(4): 242-6.
101. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005, 77(3): 389-407.
102. Ferrington DA, Kapphahn RJ, Leary MM, Atilano SR, Terluk MR, Karunadharma P, Chen GK, Ratnapriya R, Swaroop A, Montezuma SR, Kenney MC. Increased retinal mtDNA damage in the CFH variant associated with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2016, 145: 269-77.
103. Jones MM, Manwaring N, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P, Sue CM. Mitochondrial DNA haplogroups and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007, 125(9): 1235-40.
104. Canter JA, Olson LM, Spencer K, Schnetz-Boutaud N, Anderson B, Hauser MA, Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Pericak-Vance MA, Sternberg P, Jr., Haines JL. Mitochondrial DNA polymorphism A4917G is independently associated with age-related macular degeneration. *PLoS One* 2008, 3(5): e2091.
105. Rogers LM, Mott SL, Smith BJ, Link BK, Sahin D, Weiner GJ. Complement-Regulatory Proteins CFHR1 and CFHR3 and Patient Response to Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy. *Clin Cancer Res* 2017, 23(4): 954-61.

106. Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G, Zack DJ, Arakawa S, Cipriani V, Ripke S, Igo RP, Jr., Buitendijk GH, Sim X, Weeks DE, Guymer RH, Merriam JE, Francis PJ, Hannum G, Agarwal A, Armbrecht AM, Audo I, Aung T, Barile GR, Benchaboune M, Bird AC, Bishop PN, Branham KE, Brooks M, Brucker AJ, Cade WH, Cain MS, Campochiaro PA, Chan CC, Cheng CY, Chew EY, Chin KA, Chowers I, Clayton DG, Cojocaru R, Conley YP, Cornes BK, Daly MJ, Dhillon B, Edwards AO, Evangelou E, Fagerness J, Ferreyra HA, Friedman JS, Geirsdottir A, George RJ, Gieger C, Gupta N, Hagstrom SA, Harding SP, Haritoglou C, Heckenlively JR, Holz FG, Hughes G, Ioannidis JP, Ishibashi T, Joseph P, Jun G, Kamatani Y, Katsanis N, C NK, Khan JC, Kim IK, Kiyohara Y, Klein BE, Klein R, Kovach JL, Kozak I, Lee CJ, Lee KE, Lichtner P, Lotery AJ, Meitinger T, Mitchell P, Mohand-Said S, Moore AT, Morgan DJ, Morrison MA, Myers CE, Naj AC, Nakamura Y, Okada Y, Orlin A, Ortube MC, Othman MI, Pappas C, Park KH, Pauer GJ, Peachey NS, Poch O, Priya RR, Reynolds R, Richardson AJ, Ripp R, Rudolph G, Ryu E, Sahel JA, Schaumberg DA, Scholl HP, Schwartz SG, Scott WK, Shahid H, Sigurdsson H, Silvestri G, Sivakumaran TA, Smith RT, Sobrin L, Souied EH, Stambolian DE, Stefansson H, Sturgill-Short GM, Takahashi A, Tosakulwong N, Truitt BJ, Tsironi EE, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Vijaya L, Vingerling JR, Vithana EN, Webster AR, Wichmann HE, Winkler TW, Wong TY, Wright AF, Zelenika D, Zhang M, Zhao L, Zhang K, Klein ML, Hageman GS, Lathrop GM, Stefansson K, Allikmets R, Baird PN, Gorin MB, Wang JJ, Klaver CC, Seddon JM, Pericak-Vance MA, Iyengar SK, Yates JR, Swaroop A, Weber BH, Kubo M, Deangelis MM, Leveillard T, Thorsteinsdottir U, Haines JL, Farrer LA, Heid IM, Abecasis GR, Consortium AMDG. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013, 45(4): 433-9, 9e1-2.
107. 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.
108. Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, Stippa S, Keilhauer CN, Oppermann M, Pandey MK, Kohl J, Zipfel PF, Weber BH, Skerka C. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet* 2010, 19(23): 4694-704.

109. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, van Broeckhoven C, de Jong PT. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998, 63(1): 200-6.
110. Dithmar S, Curcio CA, Le NA, Brown S, Grossniklaus HE. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(8): 2035-42.
111. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids* 2011, 2011: 802059.
112. Malek G, Johnson LV, Mace BE, Saloupis P, Schmechel DE, Rickman DW, Toth CA, Sullivan PM, Bowes Rickman C. Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis: a model for age-related retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102(33): 11900-5.
113. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J, Tosakulwong N, Pericak-Vance MA, Campochiaro PA, Klein ML, Tan PL, Conley YP, Kanda A, Kopplin L, Li Y, Augustaitis KJ, Karoukis AJ, Scott WK, Agarwal A, Kovach JL, Schwartz SG, Postel EA, Brooks M, Baratz KH, Brown WL, Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research G, Brucker AJ, Orlin A, Brown G, Ho A, Regillo C, Donoso L, Tian L, Kaderli B, Hadley D, Hagstrom SA, Peachey NS, Klein R, Klein BE, Gotoh N, Yamashiro K, Ferris Iii F, Fagerness JA, Reynolds R, Farrer LA, Kim IK, Miller JW, Corton M, Carracedo A, Sanchez-Salorio M, Pugh EW, Doheny KF, Brion M, Deangelis MM, Weeks DE, Zack DJ, Chew EY, Heckenlively JR, Yoshimura N, Iyengar SK, Francis PJ, Katsanis N, Seddon JM, Haines JL, Gorin MB, Abecasis GR, Swaroop A. 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.
114. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, Sobrin L, Parker M, Raychaudhuri S, Tan PL, Oh EC, Merriam JE, Souied E, Bernstein PS, Li B, Frederick JM, Zhang K, Brantley MA, Jr., Lee AY, Zack DJ, Campochiaro B, Campochiaro P, Ripke S, Smith RT, Barile GR, Katsanis N, Allikmets R, Daly MJ, Seddon JM. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107(16): 7395-400.

115. Rudolf M, Winkler B, Aherrahou Z, Doebling LC, Kaczmarek P, Schmidt-Erfurth U. Increased expression of vascular endothelial growth factor associated with accumulation of lipids in Bruch's membrane of LDL receptor knockout mice. *Br J Ophthalmol* 2005, 89(12): 1627-30.
116. Zerbib J, Seddon JM, Richard F, Reynolds R, Leveziel N, Benlian P, Borel P, Feingold J, Munnich A, Soubrane G, Kaplan J, Rozet JM, Souied EH. rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009, 4(10): e7341.
117. Medina FM, Alves Lopes da Motta A, Takahashi WY, Carricondo PC, Dos Santos Motta MM, Melo MB, Vasconcellos JP. Pharmacogenetic Effect of Complement Factor H Gene Polymorphism in Response to the Initial Intravitreal Injection of Bevacizumab for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2015, 54(4): 169-74.
118. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, 3rd, Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005, 112(4): 533-9.
119. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005, 83(4): 409-18.
120. Hunter A, Spechler PA, Cwanger A, Song Y, Zhang Z, Ying GS, Hunter AK, Dezoeten E, Dunaief JL. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012, 53(4): 2089-105.
121. Wei L, Liu B, Tuo J, Shen D, Chen P, Li Z, Liu X, Ni J, Dagur P, Sen HN, Jawad S, Ling D, Park S, Chakrabarty S, Meyerle C, Agron E, Ferris FL, 3rd, Chew EY, McCoy JP, Blum E, Francis PJ, Klein ML, Guymer RH, Baird PN, Chan CC, Nussenblatt RB. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep* 2012, 2(5): 1151-8.
122. Yu D-Y, Cringle SJJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. 2005, 80(6): 745-51.

123. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999, 5: 32.
124. Terman A, Brunk UT. Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, 36(8): 1400-4.
125. Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, Ying GS, Maguire MG. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46(3): 1033-8.
126. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Lloyd HO, Khanifar AA, Chan RV. Age-related macular degeneration: choroidal ischaemia? *Br J Ophthalmol* 2013, 97(8): 1020-3.
127. Feigl B. Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2009, 28(1): 63-86.
128. Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004, 242(1): 91-101.
129. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37(9): 1929-34.
130. Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000, 157(1): 135-44.
131. Nagineni CN, Samuel W, Nagineni S, Pardhasaradhi K, Wiggert B, Detrick B, Hooks JJ. Transforming growth factor-beta induces expression of vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells: involvement of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol* 2003, 197(3): 453-62.
132. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992, 12(12): 5447-54.
133. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004, 19: 176-82.

134. Iyer NV, Leung SW, Semenza GL. The human hypoxia-inducible factor 1 α gene: HIF1A structure and evolutionary conservation. *Genomics* 1998, 52(2): 159-65.
135. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells* 2010, 29(5): 435-42.
136. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, 90(9): 4304-8.
137. Sheridan CM, Pate S, Hiscott P, Wong D, Pattwell DM, Kent D. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in human choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, 247(10): 1361-7.
138. Andre H, Tunik S, Aronsson M, Kvanta A. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Is Associated With Sprouting Angiogenesis in the Murine Laser-Induced Choroidal Neovascularization Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015, 56(11): 6591-604.
139. Webb JD, Coleman ML, Pugh CW. Hypoxia, hypoxia-inducible factors (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing. *Cell Mol Life Sci* 2009, 66(22): 3539-54.
140. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, von Kriegsheim A, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001, 292(5516): 468-72.
141. Kurihara T, Kubota Y, Ozawa Y, Takubo K, Noda K, Simon MC, Johnson RS, Suematsu M, Tsubota K, Ishida S, Goda N, Suda T, Okano H. von Hippel-Lindau protein regulates transition from the fetal to the adult circulatory system in retina. *Development* 2010, 137(9): 1563-71.
142. Cash TP, Pan Y, Simon MC. Reactive oxygen species and cellular oxygen sensing. *Free Radic Biol Med* 2007, 43(9): 1219-25.
143. Al-Shabrawey M, Rojas M, Sanders T, Behzadian A, El-Remessy A, Bartoli M, Parpia AK, Liou G, Caldwell RB. Role of NADPH oxidase in retinal vascular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, 49(7): 3239-44.
144. Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett* 2008, 266(1): 37-52.

145. Rapino C, Bianchi G, Di Giulio C, Centurione L, Cacchio M, Antonucci A, Cataldi A. HIF-1alpha cytoplasmic accumulation is associated with cell death in old rat cerebral cortex exposed to intermittent hypoxia. *Aging Cell* 2005, 4(4): 177-85.
146. Yuan G, Nanduri J, Khan S, Semenza GL, Prabhakar NR. Induction of HIF-1alpha expression by intermittent hypoxia: involvement of NADPH oxidase, Ca²⁺ signaling, prolyl hydroxylases, and mTOR. *J Cell Physiol* 2008, 217(3): 674-85.
147. Williams PA, Marsh-Armstrong N, Howell GR, Lasker IloA, Glaucomatous Neurodegeneration P. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp Eye Res* 2017, 157: 20-7.
148. Xu H, Chen M. Diabetic retinopathy and dysregulated innate immunity. *Vision Res* 2017, 139: 39-46.
149. Guillonneau X, Eandi CM, Paques M, Sahel JA, Sapienza P, Sennlaub F. On phagocytes and macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2017, 61: 98-128.
150. Silverman SM, Wong WT. Microglia in the Retina: Roles in Development, Maturity, and Disease. *Annu Rev Vis Sci* 2018, 4: 45-77.
151. Wang X, Zhao L, Zhang J, Fariss RN, Ma W, Kretschmer F, Wang M, Qian HH, Badea TC, Diamond JS, Gan WB, Roger JE, Wong WT. Requirement for Microglia for the Maintenance of Synaptic Function and Integrity in the Mature Retina. *J Neurosci* 2016, 36(9): 2827-42.
152. Santibanez JF, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF-beta/TGF-beta receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2011, 121(6): 233-51.
153. Walshe TE, Saint-Geniez M, Maharaj AS, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. TGF-beta is required for vascular barrier function, endothelial survival and homeostasis of the adult microvasculature. *PLoS One* 2009, 4(4): e5149.
154. Tosi GM, Neri G, Caldi E, Fusco F, Bacci T, Tarantello A, Nuti E, Marigliani D, Baiocchi S, Traversi C, Barbarino M, Eandi CM, Parolini B, Mundo L, Santucci A, Orlandini M, Galvagni F. TGF-beta concentrations and activity are down-regulated in the aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2018, 8(1): 8053.

155. Friedrich U, Datta S, Schubert T, Plossl K, Schneider M, Grassmann F, Fuchshofer R, Tiefenbach KJ, Langst G, Weber BH. Synonymous variants in HTRA1 implicated in AMD susceptibility impair its capacity to regulate TGF-beta signaling. *Hum Mol Genet* 2015, 24(22): 6361-73.
156. Wheeler SE, Lee NY. Emerging Roles of Transforming Growth Factor beta Signaling in Diabetic Retinopathy. *J Cell Physiol* 2017, 232(3): 486-9.
157. Garcia CM, Darland DC, Massingham LJ, D'Amore PA. Endothelial cell-astrocyte interactions and TGF beta are required for induction of blood-neural barrier properties. *Brain Res Dev Brain Res* 2004, 152(1): 25-38.
158. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology* 2009, 116(10 Suppl): S15-23.
159. Tosi GM, Caldi E, Neri G, Nuti E, Marigliani D, Baiocchi S, Traversi C, Cevenini G, Tarantello A, Fusco F, Nardi F, Orlandini M, Galvagni F. HTRA1 and TGF-beta1 Concentrations in the Aqueous Humor of Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017, 58(1): 162-7.
160. Wang X, Ma W, Han S, Meng Z, Zhao L, Yin Y, Wang Y, Li J. TGF-beta participates choroid neovascularization through Smad2/3-VEGF/TNF-alpha signaling in mice with Laser-induced wet age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017, 7(1): 9672.
161. Platania CBM, Fisichella V, Fidilio A, Geraci F, Lazzara F, Leggio GM, Salomone S, Drago F, Pignatello R, Caraci F, Bucolo C. Topical Ocular Delivery of TGF-beta1 to the Back of the Eye: Implications in Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2017, 18(10).
162. Badawy AA, El-Hindawi A, Hammam O, Moussa M, Gabal S, Said N. Impact of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor-alpha on hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *APMIS* 2015, 123(10): 823-31.
163. Derynck R. Transforming growth factor alpha. *Cell* 1988, 54(5): 593-5.
164. Okamura K, Morimoto A, Hamanaka R, Ono M, Kohno K, Uchida Y, Kuwano M. A model system for tumor angiogenesis: involvement of transforming growth factor-alpha in tube formation of human microvascular endothelial cells induced by esophageal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 186(3): 1471-9.

165. Anchan RM, Reh TA, Angello J, Balliet A, Walker M. EGF and TGF- α stimulate retinal neuroepithelial cell proliferation in vitro. *Neuron* 1991, 6(6): 923-36.
166. Roque RS, Caldwell RB, Behzadian MA. Cultured Muller cells have high levels of epidermal growth factor receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, 33(9): 2587-95.
167. Luetteke NC, Qiu TH, Peiffer RL, Oliver P, Smithies O, Lee DC. TGF α deficiency results in hair follicle and eye abnormalities in targeted and waved-1 mice. *Cell* 1993, 73(2): 263-78.
168. Alexi T, Hefti F. Trophic actions of transforming growth factor α on mesencephalic dopaminergic neurons developing in culture. *Neuroscience* 1993, 55(4): 903-18.
169. Patel B, Hiscott P, Charteris D, Mather J, McLeod D, Boulton M. Retinal and preretinal localisation of epidermal growth factor, transforming growth factor α , and their receptor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1994, 78(9): 714-8.
170. Powers MR, Planck SR. Immunolocalization of transforming growth factor- α and its receptor in the normal and hyperoxia-exposed neonatal rat retina. *Curr Eye Res* 1997, 16(3): 177-82.
171. van Setten GB, Schultz GS, Macauley S. Growth factors in human tear fluid and in lacrimal glands. *Adv Exp Med Biol* 1994, 350: 315-9.
172. Deutsche Ophthalmologische G. [Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration -therapeutic strategies: statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany - November 2014]. *Ophthalmologe* 2015, 112(3): 237-45.
173. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L, Schachat AP, Barbados Eye Studies G. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2006, 113(1): 29-35.
174. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, 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.

175. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985, 92(5): 615-27.
176. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991, 98(7): 1128-34.
177. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, Ferris FL, Bressler SB, Milton RC, Age-Related Eye Disease Study G. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005, 123(11): 1484-98.
178. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R, Age-Related Eye Disease Study Research G. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005, 123(11): 1570-4.
179. Abugreen S, Muldrew KA, Stevenson MR, VanLeeuwen R, DeJong PT, Chakravarthy U. CNV subtype in first eyes predicts severity of ARM in fellow eyes. *Br J Ophthalmol* 2003, 87(3): 307-11.
180. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, Potsaid B, Liu JJ, Lu CD, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014, 121(7): 1435-44.
181. Talks SJ, Aftab AM, Ashfaq I, Soomro T. The Role of New Imaging Methods in Managing Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017, 6(6): 498-507.
182. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH. Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014, 121(12): 2415-22.
183. Friedman D, Parker JS, Kimble JA, Delori FC, McGwin G, Jr., Curcio CA. Quantification of fluorescein-stained drusen associated with age-related macular degeneration. *Retina* 2012, 32(1): 19-24.
184. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011, 26(3): 225-33.

185. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012, 379(9827): 1728-38.
186. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995, 15(2): 100-10.
187. Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HP, Holz FG, Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study G. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47(6): 2648-54.
188. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995, 79(5): 407-12.
189. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38(2): 478-86.
190. Midena E, Vujosevic S, Convento E, Manfre A, Cavarzeran F, Pilotto E. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007, 91(11): 1499-503.
191. Wilde C, Poostchi A, Mehta RL, MacNab HK, Hillman JG, Vernon SA, Amoaku WM. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project: a cross-sectional study. *Eye (Lond)* 2017, 31(7): 1042-50.
192. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, Myers CE, Meuer SM, Tan AG, Holliday EG, Attia J, Liew G, Iyengar SK, de Jong P, Hofman A, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CCW, Klein R, Wang JJ. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol* 2017, 101(9): 1185-92.

193. 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.
194. Keenan TD, Agron E, Domalpally A, Clemons TE, van Asten F, Wong WT, Danis RG, Sadda S, Rosenfeld PJ, Klein ML, Ratnapriya R, Swaroop A, Ferris FL, 3rd, Chew EY, Group AR. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology* 2018, 125(12): 1913-28.
195. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, Group MS. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006, 355(14): 1419-31.
196. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, Haselwood D. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997, 104(10): 1677-91.
197. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984, 102(11): 1640-2.
198. Velilla S, Garcia-Medina JJ, Garcia-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vazquez S, Pinazo-Duran MD, Gomez-Ulla F, Arevalo JF, Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol* 2013, 2013: 895147.
199. Lee S, Song SJ, Yu HG. Current smoking is associated with a poor visual acuity improvement after intravitreal ranibizumab therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *J Korean Med Sci* 2013, 28(5): 769-74.
200. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, Brittain C, Ferrara D, Gray S, Honigberg L, Martin J, Tong B, Ehrlich JS, Bressler NM, Chroma, Spectri Study I. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol* 2018, 136(6): 666-77.

201. 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.
202. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR, Beckman Initiative for Macular Research Classification C. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013, 120(4): 844-51.
203. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, Caruso E, Brassington KH, Tindill N, Aung KZ, McGuinness MB, Fletcher EL, Chen FK, Chakravarthy U, Arnold JJ, Heriot WJ, Durkin SR, Lek JJ, Harper CA, Wickremasinghe SS, Sandhu SS, Baglin EK, Sharangan P, Braat S, Luu CD, Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration Study G. Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2019, 126(6): 829-38.
204. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990, 108(6): 825-31.
205. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993, 115(6): 786-91.
206. Goverdhan SV, Gibbs FA, Lotery AJ. Radiotherapy for age-related macular degeneration: no more pilot studies please. *Eye (Lond)* 2005, 19(11): 1137-41.
207. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999, 117(10): 1329-45.
208. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, MacCumber MW, Marsh MJ, Redford M, Sternberg P, Jr., Thomas MA, Williams GA, Submacular Surgery Trials Research G. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* 2004, 111(11): 1993-2006.

209. de Juan E, Jr., Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 1998, 125(5): 635-46.
210. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Dtsch Arztebl Int* 2012, 109(27-28): 484-9.
211. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2020, 117(29-30): 513-20.
212. Chandra S, Arpa C, Menon D, Khalid H, Hamilton R, Nicholson L, Pal B, Fasolo S, Hykin P, Keane PA, Sivaprasad S. Ten-year outcomes of antivascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2020, 34(10): 1888-96.
213. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreous* 2015, 1: 9.
214. Relhan N, Forster RK, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis: Then and Now. *Am J Ophthalmol* 2018, 187: xx-xxvii.
215. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011, 56(2): 95-113.
216. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006, 141(3): 579-80.
217. Wecker T, Grundel B, Reichl S, Stech M, Lange C, Agostini H, Bohringer D, Stahl A. Anti-VEGF injection frequency correlates with visual acuity outcomes in pro re nata neovascular AMD treatment. *Sci Rep* 2019, 9(1): 3301.
218. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, Staurenghi G, Wittrup-Jensen K, Altemark A, Nilsson J, Kim K, Sivaprasad S. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol* 2016, 100(12): 1623-8.
219. Guymer RH, Chiu AW, Lim L, Baird PN. HMG CoA reductase inhibitors (statins): do they have a role in age-related macular degeneration? *Surv Ophthalmol* 2005, 50(2): 194-206.

220. Fransen K, Fenech M, Fredrikson M, Dabrosin C, Soderkvist P. Association between ulcerative growth and hypoxia inducible factor-1alpha polymorphisms in colorectal cancer patients. *Mol Carcinog* 2006, 45(11): 833-40.
221. Kim MH, Kim HJ, Choi JY, Nahm DS. Transforming growth factor-beta3 gene SfaN1 polymorphism in Korean nonsyndromic cleft lip and palate patients. *J Biochem Mol Biol* 2003, 36(6): 533-7.
222. Han SW, Oh DY, Im SA, Park SR, Lee KW, Song HS, Lee NS, Lee KH, Choi IS, Lee MH, Kim MA, Kim WH, Bang YJ, Kim TY. Epidermal growth factor receptor intron 1 CA dinucleotide repeat polymorphism and survival of advanced gastric cancer patients treated with cetuximab plus modified FOLFOX6. *Cancer Sci* 2010, 101(3): 793-9.
223. OMIM. <https://www.omim.org/> 12 Haziran 2021.
224. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, Van de Ven JP, Keunen JE, Kirchhof B, Hoyng CB, Klevering BJ, Koenekoop RK, Fauser S, den Hollander AI. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012, 119(11): 2304-11.
225. Inoue Y, Yanagi Y, Matsuura K, Takahashi H, Tamaki Y, Araie M. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and 2alpha in choroidal neovascular membranes associated with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007, 91(12): 1720-1.
226. Gladek I, Ferdin J, Horvat S, Calin GA, Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer* 2017, 56(6): 439-52.
227. Qin L, Shu L, Zhong J, Pan H, Guo J, Sun Q, Yan X, Tang B, Xu Q. Association of HIF1A and Parkinson's disease in a Han Chinese population demonstrated by molecular inversion probe analysis. *Neurol Sci* 2019, 40(9): 1927-31.
228. Huang L, Li MQ, Ou C, Huang WC, Liu JF, Huang H. Association of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism with renal cell carcinoma susceptibility. *J Cancer Res Ther* 2018, 14(Supplement): S1105-S9.

229. Okur V, Cetin O, Cetin E, Tepeli E, Bulgu Y, Yildirim C. HIF1A as a major vascular endothelial growth factor regulator: do its polymorphisms have an association with age-related macular degeneration? *Clin Exp Ophthalmol* 2015, 43(1): 47-53.
230. Morkuniene A, Steponaviciut D, Utkus A, Kucinskas V. Few associations of candidate genes with nonsyndromic orofacial clefts in the population of Lithuania. *J Appl Genet* 2007, 48(1): 89-91.
231. Du J, Deng J. Associations Between TGFA/TGFB3/MSX1 Gene Polymorphisms and Congenital Non-Syndromic Hearing Impairment in a Chinese Population. *Med Sci Monit* 2016, 22: 2253-66.
232. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen* 2016, 24(2): 215-22.
233. Anchan RM, Reh TA. Transforming growth factor-beta-3 is mitogenic for rat retinal progenitor cells in vitro. *J Neurobiol* 1995, 28(2): 133-45.
234. Ulucan K, Bayraktar N, Parmaksiz E, Akcay A, Guney AI. Transforming growth factor-beta3 intron 5 polymorphism as a screening marker for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Mol Med Rep* 2012, 6(6): 1465-7.
235. Yildirim IH, Kocak N. Studying the C1772T polymorphism of Hif-1alpha and TGF-beta3 IVS5+104 A/G polymorphism in children with congenital non-syndromic neural tube defects and their mothers. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018, 64(15): 90-3.
236. 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.
237. 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.
238. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995, 102(2): 205-10.

239. Hu CC, Ho JD, Lin HC, Kao LT. Association between open-angle glaucoma and neovascular age-related macular degeneration: a case-control study. *Eye (Lond)* 2017, 31(6): 872-7.
240. Lundqvist B, Monestam E. Longitudinal changes in subjective and objective visual function 5 years after cataract surgery Prospective population-based study. *J Cataract Refract Surg* 2006, 32(11): 1944-50.
241. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003, 110(10): 1960-7.
242. Klein R, Knudtson MD, Klein BE. Pulmonary disease and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008, 126(6): 840-6.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaşa Bağlı Maküla Dejeneransı Gelişiminde HİF ailesi Genleri ile VEGF ve TGF Genlerinin Genetik Varyantlarının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/122

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Seyhan DİKCİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☒	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐