

DERLEME REVIEW

Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Sınıflandırma ve Patogenez**Classification and Pathogenesis in Dry-Form (Non-Neovascular) Age Related Macular Degeneration**

Özcan KAYIKÇIOĞLU *

* Profesör Doktor, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özcan KAYIKÇIOĞLU / Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uncu-bozköy Yerleşkesi, 45030 Yunussemre/Manisa Tel./Phone: +90 236 233 8586 Faks/Fax: +90 236 233 1466 E-posta/E-mail: orkayikcioglu@yahoo.com

ÖZET

Yaşa bağlı maküler dejeneresans temel olarak non-neovasküler (kuru) ve neovasküler (yaş) tip olarak değerlendirilmektedir. Başlangıç aşamalarında maküler bölgede RPE-Bruch membranı düzeyinde atrofi, drusen gelişimi ve pigmenter değişiklikler ile izlenen hastalık, çevresel ve genetik faktörlerin etkisi altında ileri evrede KNVM ve diskiform skar gelişimi ya da jeografik atrofi gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Görsel kayıplar neovasküler YBMD ile daha hızlı ve ağır gelişmekle birlikte, geç dönemde jeografik atrofının fovea merkezini kapsaması ile de ciddi görme kayıpları yaşanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Drusen, jeografik atrofi, yaşa bağlı maküler dejeneresans.

ABSTRACT

Age related macular degeneration is basically evaluated as non-neovascular (dry) and neovascular (wet) type. Initial stages start with atrophy, drusen development in RPE-Bruch membrane level and pigmentary changes and in final stages may result in CNVM, disciform scar and geographic atrophic changes. Visual acuity loss is more severe and faster in neovascular ARMD, late stages of geographic atrophy involving foveal center may also cause significant visual loss.

Keywords: Drusen, geographic atrophy, age related macular degeneration.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun en sık görme kaybı nedenlerindendir. İlerlemiş YBMD durumunda KNVM gelişimi ile eksudatif YBMD en sık ağır görme kaybı nedeni iken, yaklaşık %10-20 düzeyinde hastada jeografik atrofi ile görme kaybı yaşanabilmektedir.^[1-8] Jeografik atrofının KNVM gelişimi olmadığı takdirde, YBMD doğal sürecinde son aşama olduğu iddia edilmektedir.^[9,10]

Hastalık erken, başlangıç aşamalarında RPE-Bruch membrane arasında biriken lipid ağırlıklı makromoleküler artıklarla (druse- kolloid cisimler) karakterlidir.^[11] Bu aşamadan sonra hastalık kuru tip olarak tanımlanan RPE, fotoreseptör ve kori-okapillaris kaybı ile giden jeografik atrofi şeklinde ilerleyebilir. Geç dönemde ayrıca koroidden kaynaklanan yeni damarların (Koroidal neovasküler membranlar) RPE altına ve subretinal alana ilerlemesiyle daha hızlı görme kaybı ile sonuçlanan yaş tip olarak bilinen şekline dönüşebilmektedir.

İleri evre gelişmelerden önce RPE metabolizmasının türlü faktörler nedeni ile bozulmasından kaynaklanan bazal laminer depozitler ile bazal lineer depozitler olarak tanımlanan artıklar Bruch membranı tabakaları arasında birikmekte, bu hassas geçiş bölgesinin dengesi değişmektedir.



Resim 1: Renkli fundus fotoğrafında jeografik atrofi ve yumuşak drusen .



Resim 2 –Siyah- beyaz (red-free) görüntüde atrofi sınırları daha belirgindir.



Resim 4: Hastanın sol gözünde atrofi ve KNVM-hemoraji birliktedir.



Resim 3: Otofloresan görüntüde atrofi ve çevresinde lipofuskin birikimi nedeni hiperotofloresans parlamaları.



Resim 5: Sol göz otofloresan görüntüsü.

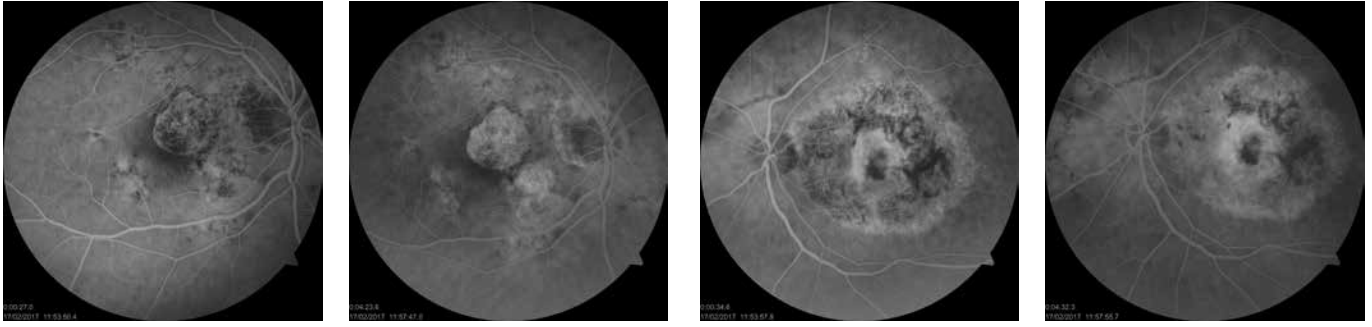
Gass literatüre ilk kez “jeografik atrofi” terimini kazandırmıştır.^[12] Jeografik atrofi en az 175 μ m bir alanda RPE ve fotoreseptör kaybı olarak tanımlanmaktadır. Genelde parafoveal alanda izlenmekte, geç dönemde fovea merkeze ilerleyebilmektedir. Genelde hastalık bilateral gelişmekte, KNVM gerilemesi ile de ortaya çıkabilmektedir. Jeografik atrofi gelişirken çevre dokularda lipofuksin birikimi nedeni ile artan oto hiperfloresans izlenebilir. RPEde lipofuksin birikimi patogeneizde rol alabilmektedir.

Fizyolojik yaşlanmayla foveal refleksin kaybolabilmesi, maküler avasküler zon genişlemesi, hemen her gözde sert drusen bulunması, retinal pigmentasyonda granüler görüntü gelişme-

si (senil tigröid fundus) aynı zamanda görsel fonksiyonlardan karanlık adaptasyon, kontrast hassasiyeti, stereopsis ve görme alanı hassasiyeti azalması görülebilmektedir.

Rod fotoreseptörleri konlara göre daha erken kaybedilmekte, parafoveal bölgede gelişen bu kayıp başlangıç YBMD ile uyumlu bulunmaktadır. Yaşlanma ile RPE kaybının yanısıra lipofuksin birikimi ve oksidatif stres ile RPE fonksiyon kaybı da gelişebilir. RPE basal alanında anormal bazal membran materyali birikimi görülmektedir.

Bruchs membran kalınlığı normal 2 μ m düzeylerinden ilerleyen yaşla 4.7 μ m dek kalınlaşabilir, genel olarak kollajenöz ve elastik tabakalarda artıklar birikebilmektedir. Bu birikimler nedeni ile hidrolik geçirgenlik değişiklikleri ve homeostatik



Resim 6 a,b,c,d: Sağ göz ve sol gözün erken ve geç evre FFA görüntülerinde sağda pencere defekti solda hemoraji ile merkezde blokaj ve hafif floresans artışı ile inaktif skar dokusu

dengede bozulmalar olabilmektedir. Koroidal dolaşımda da yaşla birlikte azalma, kapiller kaybı ve koroidal kalınlıkta inceltme izlenebilir.^[13]

SINIFLANDIRMA

Drusen çeşidine göre yumuşak ve sert olarak ayrılabilir. Drusen büyüklüğüne göre küçük drusen (63 µm- disk kenarı majör ven yarısı) serttir, büyük drusen (125 µm üzeri) yumuşaktır, 63-125 µm arası orta büyüklükte sert ve yumuşak olabilir. Fundus tutulum miktarı- drusen sayısı, tutulan alan, drusen yoğunluğu olarak ifade edilebilir. Çalışmalarda sıklıkla 3000 mikron- iki disk çapı alanda drusen dağılımı değerlendirilmektedir.^[14]

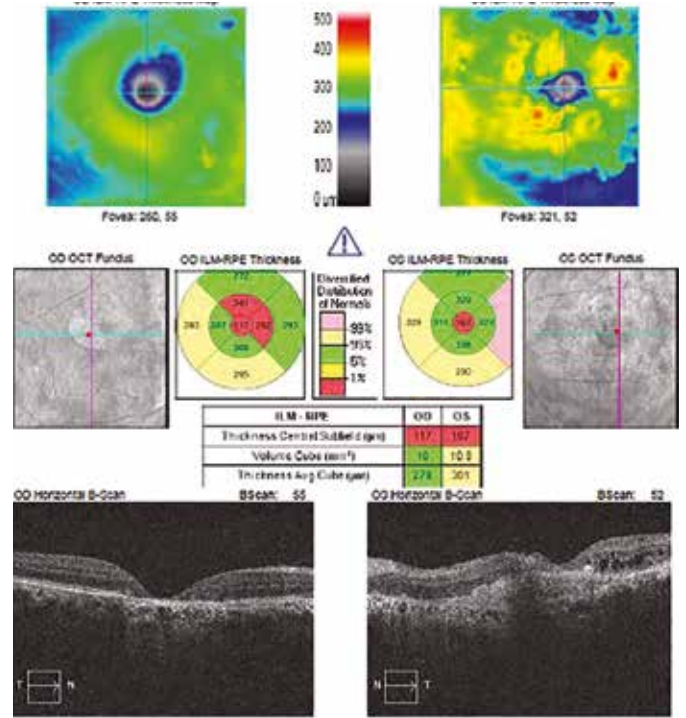
Drusen FFA anjiyografideki davranışına göre koroidal floresansla eşit, koroidal floresanstan hafifçe parlak, çok parlak floresans olarak değerlendirilebilir. Genelde sert drusen hiperfloresan iken, yumuşak drusen daha hafif ancak daha uzun floresans gösterme eğilimindedir.

Jeografik atrofi gelişmeden önce sınırları kabaca saptanabilen, keskin sınırları olmamakla birlikte depigmentasyon ve RPE kaybının bulunduğu, FFA ve otofloresans ile saptanabilen inceltme alanları izlenebilmektedir.^[15-17] Son dönemde ise keskin sınırlı hipo yada depigmentasyon ve RPE kaybı ile alttaki koroidal damarların kolayca izlenebildiği en az 175-200 mikronluk alanlar gelişir.

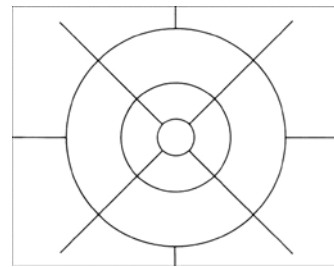
Atrofi gelişiminde drusen ile ilişkisiz gelişen atrofi tablosunda fovea çevresinden başlayan öncelikle rod hücrelerinin hakim olduğu perifoveada ilerleyerek son olarak foveaya ulaşan şekliyle karşımıza gelebilir. İkinci olarak drusen gerilemesi ile de atrofi yerleşebilir, özellikle drusenoid pigment epitel dekolmanı ve konfluen yumuşak drusen alanlarını izleyen atrofi tipiktir. Bu alanlarda RPE, fotoreseptör ve koriokapiller kayıp izlense de, sağlam fotoreseptör adacıkları bulunabilir (Resimler 1-6).

Fonksiyonel olarak jeografik atrofi yerleşince, çevreleyen alanda da hasar olduğu için fiksasyon ve okuma yeteneği düşük kalabilir. Her olgu kendi içinde değerlendirilmelidir, ancak atrofik alanlar zaman içinde ilerleme eğilimindedir. Jeografik atrofi bilateral bir hastalıktır, erken dönemi içinde RPE henüz sağlam iken KNVM gelişme olasılığı mevcuttur (Resim 2,7).

International Epidemiological Age Related Maculopathy Study Group tanımlamaları ile erken YBMD tanımlamasında kriterler elli yaş üstü bireylerde 63 µm den büyük yumuşak drusen varlığı, drusen ile ilişkili pigmenter değişiklikler (sert drusen çevreleyen pigmentasyon hariç), drusen ile ilişkili pigmente-hipopigmente alanlar (drusen geriledikçe ortaya çıkar



Resim 7: OKT Görüntüleme sağda atrofik makula ve ışık geçirgenliğinde artış, solda atrofi ve KNVM izlenmektedir.



Resim 8: Wisconsin çalışmasında kullanılan makuler grid sisteminde iç halka 1000, ikinci halka 3000, üçüncü halka 6000 mikron çapında alana karşılık gelmektedir.

ancak alttaki koroidal damarlar bu aşamada görülmemektedir) olarak değerlendirilmektedir.^[18] Görme keskinliği son evrelere dek iyi olabileceğinden tanımda kullanılmamaktadır. Sadece küçük sert drusen ve eşlik eden pigment değişiklikleri dahil edilmemektedir.^[19]

Wisconsin Age Related Maculopathy grading system 1000-3000-6000 mikronluk alanları kapsayan bir grid yardımı ile renkli slaytlar üzerinden evrelemede ve izlemde yardımcı olan yöntemlerdir.^[20] (Resim 8). Halen görüntüleme sistemleri ve OKT'de aynı alansal mantıkla değerlendirme yapılmaktadır.

Age-Related Eye Disease study (AREDS) sınıflamasında 3000 µm makula merkezli alana bakıldığında eğer retinada hiç-

bir drusen yoksa ya da sadece birkaç sert drusen ($<63 \mu\text{m}$) varsa YBMD yoktur; sadece birkaç orta büyüklükte ($63\text{-}125 \mu\text{m}$) drusen, ve pigment anomalileri başlangıç-erken evre YBMD gösterir, orta evrede ise en az bir büyük druse ($>125 \mu\text{m}$) ya da yaklaşık 20 ve fazlası orta düzey drusen ya da fovea merkezi tutmayan jeografik atrofi vardır; ileri evrede merkezi kapsayan atrofi ve KNVM bulguları vardır.^[6]

Bunun yanında çeşitli çalışmalarda (Beaver Dam Eye Study (BDES)^[21], The Blue Mountains Eye Study (BMES)^[22], ve The Rotterdam Study (RS)^[23], Los Angeles Latino Eye Study (LALES)^[24] benzer sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır.

Sadece renkli fundus fotoğrafları ve biomikroskopik muayene ile yapılan sınıflandırmalar pratik ve geniş çalışmalarda kolay olması nedeni ile tercih edilse de, ilaveten FFA-OKT gibi teknolojik görüntüleme cihazlarının kullanılması ile otofloresans ve lipofuskin birikimi, retina-koroid kalınlığı ve doku atrofi, retiküler psödodrusen gibi materyal birikimleri izlenebilmektedir (Resim 7).

YBMD ile ilişkisi olmayan sert küçük drusen için 'drupelet' terimi ve 'AMD' teriminin tercihi önerilmiş, yeni pratik klinik bir sınıflama sunulmuştur.^[25] (Tablo 1)

Tablo1: Yaşa Bağlı Makula dejeneresansı (YBMD-AMD) Klinik Sınıflaması:

YBMD Sınıflaması	Tanımlamalar (Her iki gözde foveadan 2DD çevresi değerlendirilir)
Belirgin yaşlılık değişiklikleri yoktur	Drusen ve YBMD ile ilişkili pigmenter değişiklik yoktur
Normal yaşlılık bulguları	Sadece drupelets (63 mik küçük drusen) pigmenter değişiklikler yoktur
Erken YBMD	Orta büyüklükte drusen (63-125 mikron) pigmenter değişiklikler yoktur
Orta YBMD	Büyük drusen (125 mik >) ve/yada YBMD pigmenter değişiklikleri
Geç YBMD	Neovasküler YBMD ve/yada jeografik atrofi

ETİYOPATOGENEZDE YER ALAN FAKTÖRLER

Non-eksudatif YBMD patolojik değerlendirmesinde koroidal damar yoğunluğunda azalma, damar lümenlerinde inceltme izlenirken eksudatif YBMD aşamasında koriokapillerden gelen yeni damarlar Bruch membranını aşarak sub- RPE ve fotoreseptör tabaka altına ilerler. İlk değişiklikler Bruch membranında bazal laminar depozitler (BlamD) ve bazal lineer depozitlerin (BlinD) birikimi ile başlamaktadır. BlinD' ler YBMD için sfesifik bir görünümdür. İmmünohistokimyasal çalışmalarda drusen içinde apoprotein B , E, kompleman C5 fibronektin, fibrinojen vitronektin gibi moleküller izlenmiştir. Drusen gelişiminde enflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların rolü bulunmaktadır.^[26,27]

Atrofi ile sadece RPE değildir; komşu dokular, koriokapiller tabaka ve fotoreseptör tabakada inceltme ve gerileme olmaktadır. Atrofi özellikle ileri yaş hastalarda daha sık karşımıza çıkabilmektedir. Atrofik alanlar genelde foveayı çevrelemekte, foveal alan son dönemlere dek korunabilmektedir. Genellikle atrofik alanlar iki gözde simetri göstermektedirler.

SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ

a. Demografik Faktörler

YBMD gelişiminde ilerleyen yaşın önemi bilinmektedir.^[28,29] Öte yandan beyaz ırkın duyarlılığının daha fazla olması melaninin koruyucu rolünü düşündürmektedir.^[30]

İkiz çalışmaları genetik faktörlerin yer aldığını göstermektedir.^[10,22,31] Sigara içmenin olumsuz yeri kuru ve yaş tip YBMD için tanımlanmıştır.^[32,33]

Koroidal dolaşım üzerinde ve antioksidan sistem üzerinde negatif etkiler yanı sıra, nikotin KNVM gelişimini arttırabilmektedir.

Drusen aterosklerotik değişikliklere benzeyen moleküler yapıya sahiptir. YBMD gelişimi için kardiovasküler risk faktörleri incelenmektedir Sistemik hipertansiyonun YBMD ile ilişkisi de çalışmalarda gösterilmiştir.

Geniş çalışmalarda hipertansiyon, hiperlipidemi ve artmış vücut/kitle indeksinin daha hızlı atrofi ilerlemesi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.^[10,34]

b. Işık Maruziyeti

Aşırı ışık nedeni ile gelişen foto-oksidatif hasarın YBMD gelişiminde yeri olabileceği düşünülmektedir.^[35] katarakt cerrahisinin de bu nedenle dolaylı etkisi önerilmektedir.^[36] Ancak AREDS çalışması gibi kapsamlı çalışmalarda bu etki izlenemediği için halen bu konu tartışmalı olmaya devam etmektedir.

c. Diyet

Diyette alınan toplam yağların YBMD riski ile ilişkisi bulunmaktadır.^[37]

Diyetteki balık tüketiminin olumlu etkisi tanımlanmıştır. Obezite ile YBMD ilişkisi belirgindir.^[38]

GENETİK

Genetik çalışmalarda hastalığın geç başlangıçlı ortaya çıkması güçlüklükler yaratmakta ancak monozygotik ikizlerde daha sık izlenmesi, ailesel çalışmalarda genetik hassasiyet için olasılıkla bir genin rol aldığını düşündürmektedir.^[39] YBMD farklı alt gruplarında da kalıtsal özellikler değişebilmektedir.

Genetik faktörler açısından kompleman yolağının da önemini gösterir şekilde CFH, CFB/C2, C3 ve CFI ilişkisi ortaya konulmaktadır. Hepatik lipaz geni (LIPC) rolü değerlendirilmektedir.^[26]

OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen radikalleri fotokimyasal reaksiyonların sıklığı ve membran yapılarının hassasiyeti nedeni ile retinada önemli hasarlar oluşturabilir. Öte yandan fotoreseptör disk membranlarının fagositozu esnasında da reaktif oksijen molekülleri oluşabilir.

Makulada daha az derecede poliansatüre yağlar (doksaheksoneik asit) içeriği oksidasyon reaksiyonlarına duyarlılığı arttırabilir. RPE hücrelerinde lipofuskin birikimi fagositoz fonksiyonunu bozabilir, fototoksik etkileri arttırabilir. Özellikle retinil-retinilid etanolamin (A2E) RPE mitokondriyal enzimlerini etkileyerek apoptotik ve fototoksik etkiler yapabilir.^[40] Antioksidan vitamin ve minerallerin koruyucu rolleri bu bağlamda değerlendirilebilir.

HİDRODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma ile Bruch membranında gelişen lipid birikimi özellikle fotoreseptör hücrelerinin membran artıklarından kaynaklanmaktadır. Aterom plaklarındaki birikimde ise serum lipidleri ön plandadır. RPE ve koriokapiller dolaşım arasında dengeli geçirgenlik ve homeostazisi destekleyen Bruch membranı böylelikle hidrolik iletkenlik (conductivity) özelliğini yitirebilir. Bruch membran kalınlığı artış gösterir, glikozaminoglikan içeriği artar. RPE fagositoz fonksiyonunda yetersizlik oluşarak, Bruch membranına anormal parçalanma ürünleri iletebilir, bu ise sonuçta RPE sağlığını ve buna bağlı fotoreseptör fonksiyonlarını bozabilir. Koriokapiller dolaşıma RPE tarafından salgılanan VEGF moleküllerinin ulaşamaması da koriokapiller atrofi ile sonuçlanırken, yeni damarların RPE ve fotoreseptörler yönünde gelişimine yol açabilir.^[13,41]

RPE YAŞLANMASI

Vücuttaki tüm hücrelerimizde yaşlanma ile birlikte farklı oranlarda yıpranma olabilmekte, bunun en önemli göstergeleri kromozomlarda telomer kısalması, hücre fonksiyonlarında azalma, RPE hücreleri için B galaktosidaz aktivitesinde düşmedir.^[42]

RPE hücrelerinin lizozomal kapasitelerinde azalma ile birlikte lizozomal depo materyali ve lipofuksinde artış gelişmektedir. Katepsin D enzim aktivitesi azalması incelenmiştir.^[43]

Bruch membranında AGE- ileri glikolizasyon son ürünleri de artış göstermektedir. Ayrıca 'advanced lipid peroxidation endproducts' olarak tanımlanan ürünlerde de artış bulunmaktadır.^[44]

Bu kapsamda tedavide nöroprotektif ajanların kullanılması yaşanan dokulara koruyucu olabilecektir. Araştırılan moleküller arasında brimonidin ve silyer nörotrofik faktör yer almaktadır.

HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Azalmış koroidal perfüzyon ile korioretinal RPE ve fotoreseptör atrofi gelişirken, artmış intravasküler basınç RPE dekolmanı ve KNVM gelişimi ile sonuçlanabilir.^[45]

ICG videoanjiyografik çalışmalarında azalan koroidal dolaşımın YBMD ile izlendiği, geçiş bölgelerinde (watershed zones) KNVM gelişimi görüldüğü bildirilmektedir.^[46]

KNVM VE ANJIOGENEZİS

Araştırmalar anjiogenesis gelişiminde rol alan farklı proteinleri ortaya koymuştur. VEGF RPE hücreleri tarafından salgılanan RPE ve koriokapiller yapının düzgün işleme için gerekli olan sinyal düzeni olabilecek bir proteindir. Aynı zamanda VEGF yaşamsal bir faktör olarak koriokapiller endotelin hayatiyetini desteklemektedir. VEGF normal şartlarda polarize, yani bazale, Bruch membranına doğru salgılanmaktadır. Bruch membran yapısındaki değişiklikler koriokapillere ulaşmasına engel olarak atrofik değişikliklere, bu durum ise daha ileri RPE fonksiyon bozulmasına yol açabilir.

Endotel üzerinde etkili olan tek faktör VEGF değildir. Bazik

fibroblast büyüme faktörü (FGF) özellikle hücre hasar da eşlik ettiği durumlarda anjiogenik etki gösterebilmektedir.^[47]

Nitrik oksit VEGF ile indüklenen anjiogeneze ve damar geçirgenliğinde önemli yer almaktadır. Ekstrasellüler matris yapısında değişiklikler de KNVM gelişiminde gerekli bir basamaktır. Anjiopoetin molekülleri endotel gelişimi ve VEGF ile gelişen uyarının stabilizasyonu için gerekli görülmektedir.^[48] Pigment epitel derive faktör (PEDF) neovaskülarizasyonu engelleyici etkilere sahiptir.^[49] Sağlıklı bir retinada tüm bu moleküllerin denge içinde davranması gereklidir. Öte yandan jeografik atrofi olan bir hastada diğer gözde diskiform skar izlenebileceği gibi, atrofik alandan- özellikle diğer gözde de yaş tip YBMD mevcutsa, KNVM gelişebilir.

İMMÜNOLOJİK-ENFLAMATUAR ETİOLOJİ

Drusen yapılarının içinde HLA DR, immünoglobulin hafif zincir elemanları, kompleman kompleksleri bulunması apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörler içermekte, immüno- lojik ve enflamatuvar patogenezi önermektedir. Nötral lipid ve fosfolipidlerin de birikimi ile drusen materyali lökositler için kompleman zinciri ile aktiflenmesi muhtemel bir uyarıcı olmaktadır.^[50-55]

Kuru tip YBMD'de retinada immün hücrelerine dahil olan mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, RPE hücreleri, makrofajlar ve koroiddeki immün hücrelerine dahil olan perikapiller makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar.

Subkonjonktival sirolimus, intravitreal florsinolon implantasyonu ile jeneralize atrofinin gelişmesinin durdurulması enflamasyonun giderilmesi ile birlikte değerlendirilmektedir. Öte yandan kompleman sisten inhibitörleri ecoluzimab, POT-4, ARC-1905 gibi moleküller tedavi için araştırılmaktadır.^[53]

SONUÇ

Duke Elder tarafından yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve ortaya çıkan değişiklikler 'uzun yaşam için ödenen maliyet' olarak tanımlanmış ve çözümsüz olarak değerlendirilmiştir.^[11] Halen non-neovasküler YBMD tedavisinde araştırmalar devam etmekle birlikte, henüz kesin etkili sonuçlar elde edilememiştir. Spor, sağlıklı yaşam ve sağlıklı beslenmenin vücut ve retina sağlığındaki rolü çok önemli olduğundan herkes için önerilmektedir.^[56,57] Yaşlanma sürecinin basamaklarının değerlendirilerek her hasta için kendine özgü tedavi yaklaşımları ortaya konması ve hastalıkların genetik alt yapısı da düşünülerek koruyucu hekimlik uygulamaları ile engellenmesi yolları araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol 1998; 116(5):653-8.
2. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. Ophthalmology 2002;109(10):1767-79.
3. 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.

4. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, Barron Y, Bergman A. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106(9):1768-79.
5. The Age-Related Eye Disease Study Group. Potential public health impact of AREDS results: AREDS report no 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1621-4.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
7. Klein R, Meuer SM, Myers CE, et al. Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium; *Ophthalmic Epidemiology*. 2014;21:14-23.
8. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:668-81.
9. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60(5):324-41.
10. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Sunness JS, Holz FG. Geographic atrophy. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC Age related macular degeneration. Second edition. Berlin, Springer Verlag 2013, 121-138.
11. Duke-Elder. System of Ophthalmology. Vol X Diseases of the retina. CV Mosby, St Louis 1967, 535-43.
12. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973;90:206-17.
13. Bressler SB, Bressler NM, Sarks SH, Sarks JP. Age related macular degeneration: nonneovascular early AMD, intermediate AMD and geographic atrophy., chapter 60 In: Ryan SJ, Retina 4th edition, China, Elsevier-Mosby, 2006, 1041-74.
14. Bird AC, Bressler NB, Bressler SB et al. An international classification and grading system for age related maculopathy and age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
15. Bellmann C, Holz FG, Schapp O, Völcker HE, Otto TP. Topography of fundus autofluorescence with a newconfocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologie* 1997;94(6):385-91.
16. Solbach U, Keilhauer C, Knabben H, Wolf S. Imaging of retinal autofluorescence in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 1997;17(5):385-9.
17. Şermet F. Fundus Otofloreans. *Güncel Retina* 2017;1 (1):46-56.
18. International ARM epidemiological study group. An international classification and grading system for age related maculopathy and age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
19. Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of age related maculopathy in Australia. *Ophthalmology* 1995;102:1450-60.
20. Klein R, Davis MD, Magli YL et al. The Wisconsin Age related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-34.
21. Klein R, Klein BE, Knudtson MD et al. Ten year incidence and progression of age related macular degeneration. Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
22. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ et al. Ten year incidence and progression of age related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:92-8.
23. Klaver CC, Assink JJ, van Leewen R et al. Incidence and progression rates of age related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2237-41.
24. Choudhury F, Varma R, McKean-Cowdin R, Klein R, Azen SP. Risk factors for four year incidence and progression of age-related macular degeneration: the Los Angeles latino eye study. Los Angeles Latino Eye Study Group. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):385-95.
25. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarty U, Chew E et al. Clinical classification of age related macular degeneration. *Ophthalmol* 2013;120:844-51.
26. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age related macular degeneration; etiology pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv ophthalmol* 2003;48: 257-91.
27. Akkoyun İ. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sınıflandırma ve patogenez. *Türk J Ophthalmol* 2014;44:476-80.
28. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109:1767-79.
29. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 2002;109:1092-7.
30. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al: Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049-55.
31. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, et al: Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730-6.
32. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, et al: Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1455-62.
33. 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;120:1357-63.
34. Friedman E: The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-63.
35. Mitchell P, Smith W, Wang JJ: Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-63.
36. Klein R, Klein BEK, Wong TY, et al: The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1551-8.
37. Cho E, Hung S, Willett WC, et al: Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.
38. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ: Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 1259-65.
39. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, et al: Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730-6.
40. 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; 45:115-34.
41. Moore DJ, Clover GM: The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2970-5.
42. Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, et al: Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:775-9.
43. Wilcox DK: Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1205-12.
44. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J et al. A2E a byproduct of visual cycle. *Vis Res*. 2003;43:2983-90.
45. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, et al: Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:385-90.
46. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, et al: Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:71-80.
47. Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al: Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.
48. Kim I, Moon SO, Park SK, et al: Angiopoietin-1 reduces VEGF-stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ Res* 2001;89:477-9.
49. Mori K, Gehlbach P, Ando A, et al: Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2428-34.
50. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH: Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-96.
51. Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, et al: A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70:441-9.
52. Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:918-25.
53. Tezel HT, Bora NS, Kaplan HJ. Pathogenesis of age related macular degeneration. *Trends in molecular medicine* 2004;10:417-20.
54. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, de Jong PT: Early stages of age-related macular degeneration: an immunofluorescence and electron microscopy study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:657-61.
55. Gemenetzi M, Lotery AJ. Complement pathway biomarkers and age-re-

lated macular degeneration. Eye (Lond). 2016;30:1-14.

56. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Dietary folate, B vitamins, genetic susceptibility and progression to advanced nonexudative age related macular degeneration with geographic atrophy: A prospective cohort study.

Am J Clin Nutr 2016;103:1135-44.

57. Khurana RN, Porco TC, Claman DM, Boldrey EE, Palmer JD, Wieland MR. Increasing sleep duration is associated with geographic atrophy and age related macular degeneration. Retina 2016;36(2):255-8.



Prof. Dr. Özcan KAYIKÇIOĞLU

1967 Aydın doğumluyum. İlk öğrenimimi Aydın'da, Ortaokul ve lise eğitimimi 1978-1983 yılları arasında Bornova Anadolu Lisesinde tamamladım. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini 1990 yılında bitirerek Tıp Doktoru oldum, aynı üniversitede Göz Hastalıkları Anabilim Dalında (1991-1996) ihtisasımı yaptım. 1998 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde Yardımcı Doçent olarak çalışmaya başladım. 2002 senesinde Göz Hastalıkları Doçenti, 2007 yılında Profesör oldum. 1998 yılından beri Celal Bayar Üniversitesi Retina ve Glokom Birimlerinde çalıştım. Japonya Gunma Üniversitesi'nde Prof Shoji Kishi (International Council Ophthalmology Fellow 3 ay- 2003) ve ABD, San Diego, UCSD Shiley Göz merkezinde Prof. William Freeman ile (vitreoretinal Uvea Fellow- Bir yıl-2004-2005) vitreoretinal cerrahi üzerinde fellowluk ve çalışmalar yaptım. 2007-2010 yılları arasında Üniversite Hastanesi Başhekimliği ve Anabilim Dalı Başkanlığı, Türk Oftalmoloji Derneği İzmir Şubesi Başkanlığı (2014-2016) ve sekreterliği görevlerinde bulundum. Yaşa bağlı makuler dejenerasyon, 23G ve 25G dikişsiz vitreoretinal cerrahi, göziçi ilaç enjeksiyonları (IVTA, Anti VEGF) diyabetik hastalarda vitreoretinal cerrahi ve retinal laser uygulamaları, dirençli göz tansiyonu olgularının tedavisi, katarakt cerrahisi ve komplikasyonlarının giderilmesi üzerine yoğunlaşmış durumdayım.