

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

Pathogenesis in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Mehmet ÖNEN *

* Uzman Doktor, SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 19.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ÖNEN / SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hacettepe Mahallesi Talatpaşa Bulvarı No:44, 06100 Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 312 508 5704 E-posta/E-mail: mehmetonen@hotmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyondaki (YBMD) koroidal neovaskülarizasyonun (KNV) gelişimindeki patogenezin anlaşılma süreci devam etmektedir. Epidemiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal kanıtlar, neovasküler YBMD'nin oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve kompleman sistemindeki mutasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Neovasküler YBMD için yeni ve daha iyi tedavilerin geliştirilmesinde moleküler hedefler tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Patogenez, neovasküler, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, yaş tip.

ABSTRACT

The understanding of the pathogenesis of the development of choroidal neovascularization (CNV) in age related macular degeneration (AMD) continues to evolve. Epidemiological, histopathological and biochemical evidence indicates that neovascular AMD is associated with oxidative damage, lipofuscin accumulation, chronic inflammation, and mutation in complement system. Molecular targets have been identified that serve as the basis for developing new, better treatments for neovascular AMD.

Keywords: Pathogenesis, age-related macular degeneration, neovascular, wet-form.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 65 yaş üzeri her üç kişiden birini etkileyen yaşlı popülasyondaki körlüğün en sık sebebidir.^[1-3] Retina pigment epiteli (RPE) ve Bruch membranı arasında lipoproteinöz depozitlerin birikimi, kuru tip YBMD şeklinde karşımıza çıkar. Geografik atrofi ise, RPE dejenerasyonu ve kaybı ile karakterize kuru tipin en ileri şeklidir. Öte yandan orta ve ileri YBMD olgularının yaklaşık %10'u koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile karakterize yaş tip YBMD formuna ilerler.^[4] Bu immatür damar yapısının büyümesi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) adı verilen sitokin ile yakından ilişkilidir ve makula ödemi ile sonuçlanır. VEGF inhibisyonu, günümüzde yaş tip YBMD tedavisinin esasını oluşturmaktadır. YBMD'in patogenez, epidemiyolojik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler biyolojik çalışmalardan elde edilen veriler ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu hastalığın patogenizinde oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar önemli bir yer tutar.^[5,6]

Oksidatif Hasar

YBMD'li gözlerin biyokimyasal ve histopatolojik incelemeleri, oksidatif hasarın YBMD patogenezinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.^[7] Shen ve ark., geografik atrofisi olan gözlerde DNA zincirlerinde kırılmalar ve lipoperoksidasyon varlığını göstermişlerdir.^[8] Oksidatif stres altında, RPE hücrelerinde antioksidan enzimlerin değiştiği de gösterilmiş-

tir.^[9] YBMD ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar, RPE-Bruch membran-koroid seviyesinde kontrolsüz artmış inflamasyon riskine yol açmaktadır. İnflamasyon, oksidatif hasar ile ilişkili olabilir. Kompleman sistemi dışında YBMD riskini arttıran diğer mutasyonlar da oksidatif metabolizma değişikliği ile ilişkili olabilir.

Lipofuskin Birikimi

Lipofuskin, insan hayatı boyunca RPE hücreleri içinde birikir. Lipofuskin ana kaynağı, fotoreseptör dış segment metabolizması ürünleridir.^[10] Aşırı RPE lipofuskin birikimi, YBMD patogenezinde önemli bir role sahip olabilir.^[11,12] Geografik atrofi, parafoveal alanda gelişme eğilimindedir ve hastalığın geç safhalarına dek fovea merkezi korunur. Makula pigmenti varlığı, yüksek kon yoğunluğu ve olası diğer sebepler nedeniyle subfoveal RPE, nispeten atrofiden korunur.

Kronik İnflamasyon

Histopatolojik çalışmalar, YBMD'li gözlerin RPE-Bruch membranı-koryokapillarisinde inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermiş. Submaküler ve parafoveal alandaki makrofaj sayısı, YBMD olgularında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[13] Makrofajları aktive eden C reaktif protein de YBMD'li hastaların serum ve koroidlerinde yüksek bulunmuştur.^[14] Bu bulgular inflamasyonun patogenezdeki rolünü kanıtlar niteliktedir. Kompleman C3a (C3a) ve C5a'nın biyoaktif parçaları drusende mevcuttur ve RPE'de VEGF ekspresyonunu uyarır.^[15] Bu da neovasküler YBMD'li gözlerde konfluen drusenin KNV için neden bir risk faktörü olduğunu açıklar.

Kompleman Sistemindeki Mutasyonlar

Drusen, geografik atrofi ve KNV, kompleman yolundaki mutasyonlar ile ilişkilidir. Klasik, alternatif, lektin ve intrinsek olmak üzere dört ana kompleman yolu vardır. İnsanda RPE-Bruch membranı-koroid kompleksindeki hücreler, kompleman faktörlerinin ve klasik ve alternatif yol düzenleyici moleküllerinin bir çoğunu üretirler. Kompleman yolu aktivasyonu, immünite için de çok önemlidir. Uygunsuz kompleman aktivasyonu doku hasarına yol açabilir. Kompleman ilişkili genlerin mutasyonu, YBMD ile ilişkilidir. Bu genler: kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör B (CFB), kompleman komponent 2 (C2), kompleman C3, kompleman faktör I, FCN1, F13B ve C9 olarak sıralanabilir.^[16-18] Bu mutasyonların bazılarının hastaların Anti-VEGF tedavisine verdiği cevap ile ilişkili olduğu görülmüştür.^[19] Bir çalışmada, CFH CC genotipli hastalar arasında ilave ranibizumab enjeksiyon ihtiyacı, %37 daha yüksek bulunmuştur.^[20]

Tedaviye dirençli neovasküler YBMD'li olgularda inflammatuar sitokin düzeyleri, anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.^[21] İnflamasyonun patogeneze önemli rol oynaması neovasküler YBMD olgularında antiinflammatuar tedavinin denenmesi fikrini doğurmuştur. Fakat Anti-VEGF ile yapılan Dekzametazon implant kombine tedavisinin Anti-VEGF monoterapiye üstünlüğü saptanamamıştır.^[22]

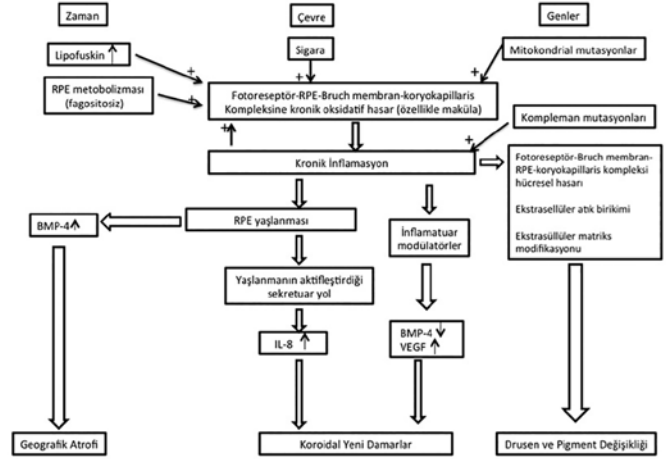
KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON GELİŞİMİNDE PATOGENEZ

Fotoreseptör-RPE-Bruch membranı-koroid kompleksi kronik oksidatif hasarın yeridir. Bu hasar, kompleman sisteminin aracılık ettiği inflamasyonu başlatır. Kompleman sisteminde mutasyonu olan hastalarda inflammatuar cevabın yetersiz modülasyonu, aşırı hücre hasarı ve ekstrasellüler debrilerin birikimi ile sonuçlanır. Bu kronik inflammatuar cevap, kompleman sisteminin klasik ve alternatif yolu yanında immün sistemin hücresel komponentini de içerir. Anormal ekstrasellüler birikim kronik inflammatuar hasarın bir bulgusudur. Kendisini drusen ve pigment değişimi olarak gösterir. İlerleyen safhalarda ise geografik atrofi veya KNV olarak karşımıza çıkar.

Günümüzde neden bazı hastalarda geografik atrofi, bazılarında KNV veya bazılarında da her ikisinin birden geliştiği sorusunun cevabı bilinmemektedir. Apoptozisin YBMD ilişkili hücre ölümünden sorumlu olduğu biliniyor.^[23] Kemik morfogenetik protein-4 (BMP-4), bir çok farklı hücre ve dokuda hücrelerin farklılaşması, yaşlanması ve apoptozisinde önemli bir düzenleyicidir. BMP-4, oksidatif stresin uyardığı yaşlanmada bir mediatör olarak rol oynar. BMP-4'nın, kuru-tip YBMD'nin aksine, yaş-tip YBMD'de RPE'de ekspresyonu düşüktür.^[24] Muhtemelen bu düşük ekspresyon, proinflammatuar mediatörlerin lokal ekspresyonunun bir sonucudur.

Kronik oksidatif stres ile yaşanan RPE hücreleri, sağlıklı RPE hücrelerinden 4 kat daha fazla interlökin-8 (IL-8) salgırlar.^[25] Neovasküler YBMD'de IL8, inflamasyondaki rolü yanında pro-angiogenik ve profibrotik özellikleri ile de dikkat çekmektedir.^[26] IL-8, endotel hücrelerinin proliferasyonu, hayatta kalmasını ve migrasyonunu artırarak angiogenezisi uyarır. IL-8, aynı zamanda nötrofil kemotaksisi ve degranülasyonunu arttırarak da inflamasyonu uyarır (Resim 1).

Klinik ve histopatolojik kanıtlar, KNV gelişiminde, Bruch



Resim 1: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezinin ilişkili şeması.

BMP: Kemik morfogenetik protein-4; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; IL-8: Interlökin-8.

membranının büyük ve yumuşak drusen ile ilişkili diffüz olarak kalınlaştığını ve sonrasında da koryokapillarislerden yeni damarların büyümesine zemin hazırlayacak 'Bruch membran çatlakları' oluştuğunu göstermektedir.^[27,28] Bu hipotez, Bruch membran çatlağının olduğu ve KNV'nin geliştiği, anjioid streaks ve patolojik miyopiden elde edilen bulgular ile de desteklenmektedir.^[29,30] Bununla beraber tek başına Bruch membranı yırtıkları ile KNV gelişimini açıklamak pek olası değildir. YBMD'li hastalarda yapılan histopatolojik çalışmalar, Bruch membranı yırtıklarının KNV bölgesi dışında alanlarda da olduğunu göstermiştir.

Deneyisel çalışmalar da Bruch membranı düzensizliğinin ötesinde hücresel bir prosesin KNV gelişiminde rolü olabileceğini desteklemektedir. Laboratuvar çalışmaları, endotel hücrelerinin Bruch membranı gibi bazal membranların sindirimi için gerekli olan enzimleri üretebildiğini göstermiştir.^[31] Bu bulgular, KNV'nin Bruch membranı yırtığı boyunca büyümesinin yanında, koryokapillaris endotel hücrelerinin bu yırtıkları oluşturabileceği fikrini desteklemektedir. Diğer kanıtlar ise, dejenere olan Bruch membranına bir cevap olarak ortaya çıkan granümatöz inflammatuar bir cevabın KNV gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Histolojik çalışmalar ile, YBMD olan gözlerde, YBMD olmayan gözler ile kıyaslandığında, Bruch membranı içinde lenfosit, makrofaj ve fibroblastın artmış bir prevelansının olduğu görülmüştür.^[32] Bu bulgular, düşük düzeyde bir inflammatuar cevabın KNV gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. İnflammatuar hücrelerin, kuru ve yaş tip YBMD'in varlığı ile ilişkili olduğu histolojik olarak gösterilmesine rağmen, bu çalışmalar inflammatuar hücreler ile KNV gelişimi arasındaki ilişkiyi tam olarak kanıtlanamamıştır. İnflammatuar hücrelerin Bruch membranındaki dejenerasyonun sonucu mu, yoksa bizzat dejenerasyona yol açan mediatörler mi olduğu sorusu da cevabı araştırılan önemli bir soru olarak durmaktadır.

Deneyisel olarak maymun gözlerinde, retina laser yanığı sonrasında oluşan KNV'de makrofajların varlığı gösterilmiştir.^[33] Yine bu makrofajların KNV'nin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu bilinmiyor. Aynı zamanda KNV'nin bu modeli, KNV'nin başlangıç lokasyonu açısından (retina ve RPE arasında olması nedeni ile) YBMD'de görülenden farklıdır.

Artmış skleral rijidite ile YBMD varlığı arasında ilişki oldu-

ğu hipotezi, bir pilot çalışma ile gösterilmiştir.^[34] Bu çalışmada artmış skleral rijidite, vorteks venlerinin akımını engellemekte hipotezi öne sürülmektedir, ancak daha detaylı çalışmalar ile kanıtlara ihtiyaç vardır.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, KNV'nin gelişimi ile antioksidan özellikli mikronutrisyonun düşük kan seviyesi, sigara içimi ve kardiyovasküler hastalık hastalıklarının risk faktörleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir.^[35] Sigara kullanımının neovasküler YBMD için ciddi risk faktörü olduğu bulunurken, Omega 3 yağ asidi içeren beslenmenin bu riski azalttığı ortaya konmuştur.^[36] Sigaranın kronik inflamasyonun kaynağı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Sistemik hipertansiyonun bir gözünde KNV olan bir hastanın diğer gözü için KNV gelişimi yönünden risk faktörü olduğu bulunmuştur. Yüksek düzeyde karotenoidler ve kadınlarda postmenopozal östrojen kullanımı, KNV gelişim riskini azaltmaktadır. Aterosklerotik plaklardakine benzer şekilde sfingomiyelinler ve kolesterol esterleri, yaşlanmış sklerada da bulunmaktadır, bu yüzden östrojen, sigara içimi ve kolesterol ile ilişkileri ilgi çekicidir. Belki de aynı yol üzerinden bu faktörler, skleral rijidite sorumludurlar.

KOROİDAL NEOVAKÜLARİZASYON İLERLEMESİNDE PATOGENEZ

Araştırmacılar, KNV'un gelişiminde için iki farklı büyüme paterni tanımlamışlardır. Bunlardan birincisi, RPE ile Bruch membranı arasında (SubRPE veya tip 1) büyüyen özellikte olan; ikincisi ise retina ile RPE arasında (Subretinal veya tip 2) büyüyen şekli tanımlar. Bu iki büyüme paterni, birbiri arasında geçiş gösterebildiği gibi, aynı gözde iki patern bir arada da bulunabilir. SubRPE yerleşimli gizli fenotip özellikli KNV'nin anjiyografik olarak tespiti güç olabilir. Bu tip gizli KNV'nin iskemik dış retina veya RPE'e oksijen ve besin öğelerini sağlamak için VEGF ve diğer anjiyojenik sitokinlerin salınımı sonrasında geliştiği düşünülmektedir.^[37] Subretinal büyüme paterni, Bruch membranında bir yırtık ve yırtık boyunca büyüyen KNV yumağı ile karakterizedir. Subretinal alanda granülasyon dokusunun proliferasyonu, vasküler sızıntı ve nispeten akut gelişen görme kaybına yol açar.

KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON ve VEGF

Günümüze gelene dek KNV'nin büyüme sürecinde farklı faktörler sorumlu tutulmuştur. Bu süreç, anjiyojenik moddan ve antianjiyojenik moda ilerleme ile karakterizedir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte KNV'nin ilerlemesinde büyüme faktörlerinin rolü tartışılmaz.^[38] Kanıtlar, KNV gelişiminde VEGF'in (VEGF-A) başlıca rolü oynadığını göstermektedir. VEGF-A salınımı, büyük ölçüde vaskülarizasyon için gerekli olan bir durum ve hipoksi tarafından düzenlenir. Deneyisel bulgular, hipoksinin yeni damar oluşumunda bir geri besleme mekanizmasını içerdiğini göstermiştir. Bu geri besleme mekanizmasının raydan çıkması, neovasküler YBMD'de kontrolsüz bir anjiogenezise yol açabilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi, plasental büyüme faktörünü (PIGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluş-

maktadır. İnsanda VEGF-A'nın dört isoformu izole edilmiştir: VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206.^[38] Bu büyüme faktörlerinin YBMD ve tümör gelişimindeki rolü, aktif araştırma alanıdır. VEGF, hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanda patolojik damar oluşumundan sorumlu tutulmuştur. VEGF'in meydana getirdiği neovaskülarizasyon ile kan-retina bariyerinin yıkım nedeni olduğu da açıktır.

Neovaskülarizasyondan sorumlu diğer önemli büyüme faktörleri, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve anjiopoe-tinlerdir.^[39] Laser ile oluşturulan KNV'de PDGF ait reseptör artışı tespit edilmiştir. Buradan hareketle PDGF reseptör blokajı tedavisi denenmiştir. Anti VEGF monoterapiye üstün olmadığı bulunmasına karşın, PDGF reseptör blokajıda KNV gelişimi engellediğini gösterilmiştir.^[40] Anjiopetinlerin anjiogenez ve inflamasyondaki rolleri, hayvan ve insan çalışmalarında aydınlatılmıştır. Hayvan modellerinde laser ile oluşturulan KNV ve vasküler sızıntı, anjiopetin inhibisyonu ile gerilemiştir. Yine son yapılan bir klinik çalışmada Anjiopetin 2 düzeyi, neovasküler YBMD gözlerden alınan aköz örneklerinde yüksek bulunmuştur. Yazarlar anjiopetin bu etkisini VEGF salgılayan makrofajların inhibisyonuna ve endotel hücreleri arasındaki bağlantının zayıflamasına bağlamaktadırlar.^[41-43] Neovasküler YBMD gelişiminde rolü kanıtlanan bu faktörler, tedavide yeni ilaçların hedef molekülleri olmaktadır.

KNV'nin gelişiminin erken evrelerinde VEGF, RPE ve retina fotoreseptör hücreleri tarafından üretilmektedir. RPE, monosit kolonizasyon proteini (MCP) ve interlökin-8 (IL-8) de üretmektedir. Monosit veya makrofajlar, tümör nekrozis faktör salınımı ile RPE'den VEGF, MCP ve IL-8 salınımına yol açarlar. VEGF uyarımı ile, vasküler endotelin proliferasyonu ve migrasyonunu içeren bir çok cevap oluşur. Vaskülogenezis, KNV oluşumunda da bir rol oynayabilir. Son kanıtlar, KNV patofizyolojisinde hematopoetik kök hücrelerin (HSC) önemli bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Bu kök hücreler, fonksiyonel VEGF-1 reseptörünü eksprese etmektedirler.^[38,39] Kompleman komponenti C3a ve C5a da VEGF ekspresyonunu uyarırlar.^[15] Normal koşullarda CFH, C3a ve C5a üretimini baskılayarak, disfonksiyonel CFH ise artmış bir C3a ve C5a üretimine yol açar. Bu başlangıç evreden sonra KNV, inflamatuvar aktif bir evreye ilerler. Bu noktada, makrofajlar fibrinogenezise yol açan doku faktörleri ve proteinleri eksprese ederek, KNV büyümesi için fibrin bir iskelet oluşmasını sağlarlar. Böylece KNV'nin diğer dokular boyunca büyümesi sağlanmış olur. İlave olarak PDGF, anjiopetinler, aFGF, bFGF, transforming büyüme faktörü beta gibi büyüme faktörleri, RPE ve vasküler endotel hücreleri tarafından eksprese edilir. Son yıllarda bir çok farklı molekül, neovasküler YBMD patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), neovasküler YBMD hastalarında tespit edilen bu moleküllerdendir. Neovasküler YBMD patogenezinde önemli bir sitokin olarak dikkat çekmektedir.^[44]

Farklı büyüme faktörleri arasındaki denge, antianjiyojenik, antiproteolitik ve antimigratuvar aktivite yönüne doğru kayar ve KNV'nin inaktif-involüsyoner evresi ile sonuçlanır. KNV, kollajenize olur ve diskiform skar formuna dönüşür. Tüm bu evreler, (başlangıç, stabilizasyon ve involüsyon) adeta 'trafik polisi' gibi RPE tarafından yönetilir.

YBMD da KNV patogenezi ile ilgili çalışmalar, tedavi edilmeyen KNV'nin fibröz skar dokusu artışı ile birlikte olduğu ve

sonuçta diskiform skar ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu KNV-skar kompleksi, karmaşık klinik ve anjiyografik görünümün bir yansıması olabilir. Bu klinik özelliklerin anlaşılması, YBMD'de neovaskülerizasyonun ortaya konması ve tedavisinde kritik önem taşımaktadır.

SONUÇ

Bu hastalığın patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam ederken, oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar patogenezi önemini halen korumaktadır. Neovasküler YBMD patogenezi VEGF ana unsur olarak karşımıza çıksa da, sadece VEGF odaklı tedavi günümüzde yetersiz kalmaktadır. Patogenezi yola çıkarak KNV oluşumunun engellenmesine yönelik tedavi henüz uzak görünmektedir. Patogenezi tespit edilen her molekül, hastalığın önlenmesi veya tedavisinde yeni bir umut olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-572.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 253-262.
- Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 752-756.
- de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474-1485.
- Zarbin MA. Current concept in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 598-614.
- Zarbin MA, Rosenfeld PJ. Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives. *Retina* 2010; 30: 1350-1367.
- Arikan Yorgun M, Toklu Y, Altinkaynak H, Tanrıverdi B, Ergin M, Biçer C. A Novel tool for the assessment oxidative stress in age-related macular degeneration: thiol/disulfide homeostasis revisited. *Curr Eye Res.* 2016;41:1584-1589.
- Shen JK, Dong A, Hackett SF, Bell WR, Green WR, Campochiaro PA. Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007; 22: 1301-1308.
- Frank RN, Amin RH, Puklin JE. Antioxidant enzymes in the macular retinal pigment epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 694-709.
- Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable JI. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a Review. *Eye* 1995; 9: 763-771.
- Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, et al. A2E, a by product of the visual cycle. *Vision Res* 2003; 43: 2983-2990.
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmits Valcanberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence pattern in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 463-472.
- McLeod DS, Bhutto I, Edwards MM, Silver RE, Seddon JM, Luty GA. Distribution and quantification of choroidal macrophages in human eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:5843-5855.
- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA.* 2004;291:704-710.
- Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, et al. Drusen complement component C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2328-2333.
- 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: 421-424.

- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38: 458-462.
- Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurbly DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age related macular degeneration. *N Eng J Med* 2007; 357: 553-561.
- Chaudhary V, Brent M, Lam WC, Devenyi R, Teichman J, Mak M, et al. Genetic Risk Evaluation in Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment Response. *Ophthalmologica.* 2016;236(2):88-94.
- Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA jr: Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 610-613.
- Rezar-Dreindl S, Sacu S, Eibenberger K, Pollreis A, Bühl W, Georgopoulos M, et al. The intraocular cytokine profile and therapeutic response in persistent neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:4144-50.
- Chaudhary V, Barbosa J, Lam WC, Mak M, Mavrikakis E, Mohaghegh P SM. Ozurdex in age-related macular degeneration as adjunct to ranibizumab (The OARA Study). *Can J Ophthalmol.* 2016;51:302-5.
- Dunaief JL, Dentichev T, Ying GS, Miliam AH. The role of apoptosis in age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1435-1442.
- Zhu D, Wu J, Spee C, Ryan SJ, Hinton DR. BMP4 mediates oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell senescence and is overexpressed in age related macular degeneration. *J Biol Chem* 2009; 284: 9529-9539.
- Zhu D, Deng X, Xu J, Hinton DR. What determines the switch between atrophic and neovascular forms of age related macular degeneration? The role of BMP4 induced senescence. *Aging (Albany, NY)* 2009; 1: 740-745.
- Lechner J, Chen M, Hogg RE, Toth L, Silvestri G, Chakravarthy U, et al. Peripheral blood mononuclear cells from neovascular age-related macular degeneration patients produce higher levels of chemokines CCL2 (MCP-1) and CXCL8 (IL-8). *J Neuroinflammation.* 2017 Feb 23;14(1):42.
- Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Macular Photocoagulation Study Group: Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-1447.
- Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-747.
- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. VI: Disciform detachment secondary to hereditary degenerative, neoplastic and traumatic lesions of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 689.
- Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 414-421.
- Heriot WJ, Henkind P, Bellhorn RW, Burns MS. Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane: A prior break is not essential. *Ophthalmology* 1984; 91: 1603-1608.
- Penfold PL, Provis JM, Billson FA. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 70-76.
- Ryan SJ. Subretinal neovascularization natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1804-1809.
- Friedman E, Ivry M, Ebert E, et al.: Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96: 104-108.
- Eye Disease Case-Control Study (EDCCS) Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 111: 1701-1708.
- Zerbib J, Delcourt C, Puche N, Querques G, Cohen SY, Sahel J, et al. Risk factors for exudative age-related macular degeneration in a large French case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Jun; 252(6):899-907.
- Grossniklaus WR, Green HA. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 496-503.
- AN Witmer, Verensen GE, Van Noorden CJ, Schlingeman RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22; 1-29.
- AP Adamis, DT Shima. The role of vascular endothelial growth factor in

ocular health and disease. Retina 2005; 25; 111-118.

40. Strittmatter K, Pomeroy H, Marneros AG. Targeting Platelet-Derived Growth Factor Receptor $\beta(+)$ Scaffold Formation Inhibits Choroidal Neovascularization. Am J Pathol. 2016;186(7):1890-9.

41. Lee, J. Park DY, Park DY, Park I, Chang W, Nakaoka Y, et al. Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:2191-2199.

42. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vas-

cular diseases. Progress in retinal and eye research 2015;49;67-81.

43. Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, et al. Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration. Sci Rep 2017;27:1-7.

44. Cha DM, Woo Sj, Kim HJ, Lee C, Park KH. Comparative analysis of aqueous humor cytokine levels between patients with exudative age-related macular degeneration and normal controls. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:7038-44.



Op. Dr. Mehmet ÖNEN

1995-1999 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2002 yılından günümüze kadar Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde Tıbbi Retina ve Vitreoretinal Cerrahi Biriminde çalışmaktadır. Spesifik olarak retinanın vasküler hastalıkları tanı ve tedavisi yanında, 25 ve 27 gauge vitreoretinal cerrahi alanında farklı endikasyonlarda geniş olgu deneyimine sahiptir.