

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

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
KOMPLEMAN FAKTÖR H
CC ve TT POLİMORFİZMİNİN İNTRAVİTREAL Anti-VEGF
TEDAVİSİ YANITINA ETKİSİ**

Dr. Özlem DİKMETAŞ
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2012

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

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
KOMPLEMAN FAKTÖR H
CC ve TT POLİMORFİZMİNİN İNTRAVİTREAL Anti-VEGF
TEDAVİSİ YANITINA ETKİSİ**

Dr. Özlem DİKMETAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Bora ELDEM
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesi sűrecinde ve her aőamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora ELDEM'e ve Sayın Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR'a, çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Prof. Dr. Ergun KARAAĐAOĐLU'na teőekkűr ederim.

ÖZET

Dikmetaş Ö., Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kompleman Faktör H CC ve TT Polimorfizminin İntravitreal Anti-VEGF Tedavisine Yanıtına Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2012. Bu çalışmadaki amacımız yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda intravitreal ranibizumab tedavisine yanıtta kompleman faktör H (CFH) Y402H CC ve TT polimorfizminin etkisini araştırmaktır. Yaş tip YBMD nedeniyle en az 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, en az 6 ay izlenmiş 193 olgu yanıtı göre iyi ve kötü olmak üzere iki gruba ayrılıp, periferik kanda CFH Y402H CC ve TT polimorfizmi çalışılmıştır. En son muayenede başlangıca göre görme keskinliği (GK) ETDRS eşeli ile 5 harf ve üzeri artanlar iyi yanıt, 5 harf ve daha fazla azalanlar kötü yanıt olarak sınıflandırılmıştır. Genetik analiz için PCR yöntemi ile erime eğrisi analizi uygulanmıştır. İstatistiksel analizde SPSS 18 programı kullanılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 71.01 (55-86), ortalama takip süresi 13.34 (6-36) ay, ortalama enjeksiyon sayısı 4.02 (3-15) olarak saptanmıştır. İyi yanıt grubunda (Grup 1) 96 hasta, kötü yanıt grubunda (Grup 2) 97 hasta yer almıştır. Grup 1’de başlangıç GK ortalama 41.34 (10-64) harf, OKT’de santral makula kalınlığı (MMK) 213.40 (126-494) µm, FFA’da lezyon genişliği 3760 (1430-6430) µm olarak saptanmıştır. Grup 2’de başlangıçta GK ortalama 52.89 (26-82) harf, MMK 257.60 (115-882) µm lezyon genişliği 4460 (1000-7650) µm olarak saptanmıştır. İki grup arasında başlangıç GK ve MMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.094, p= 0.083). Gruplar arasında başlangıç lezyon genişliği açısından ise anlamlı fark saptanmıştır (p= 0.003). Grup 1’de alel dağılımı 15 CC, 30 TT, 51 TC, grup 2’de ise 49 CC, 2 TT, 46 TC olup iki grup arasında dağılım anlamlı farklı bulunmuştur (p= 0.012). Genotip dağılımı ile lezyon genişliği ilişkili bulunmamıştır (p= 0.841). Tedavi sonucunda kötü yanıt grubunda 12 olguda fibrozis gelişmiştir. Yaş tip YBMD’nin intravitreal ranibizumab tedavisine yanıtta etkisinde CFH Y402H CC’nin kötü yanıtta, TT’nin ise iyi yanıtta eşlik ettiği görülmektedir. Kötü yanıt için bir diğer risk faktörünün de lezyon genişliği olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, kompleman faktör H polimorfizmi

ABSTRACT

Dikmetaş Ö., The Effect of Complement Factor H CC and TT Polymorphism On The Response To The Treatment Of Wet Type Age Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Master Thesis, 2012. The purpose of this study is to evaluate the effect of the complement factor H (CFH) Y402H CC and TT polymorphisms on treatment response to intravitreal ranibizumab injection in patients with wet type Age Related Macular Degeneration (ARMD). 193 patients with CNV secondary to ARMD followed up for at least 6 months of follow up, and with at least 3 ranibizumab injections were included in the study. At the last examination increase in visual acuity (VA) of 5 letters or more compared to the initial VA was regarded as good response, and decrease in VA of 5 letters or more compared to the initial visual acuity was evaluated as poor response. Genetic analysis was done by PCR melting curve analysis. In the statistical evaluation, SPSS version 18 software was employed. The mean age of the patients was 71.01 (55-86), the mean follow-up was 13.34 (6-36) months and the mean number of injections was 4.02 (3-15). There were 96 patients in the good response group (Group 1), and 97 patients in the poor response group (Group 2). The initial VA in group 1 was found to be 41.34 (10-64) letters, the initial central macular thickness (CMT) was 213.40 (126-494) μm , and the initial lesion width was 3760 (1430-6430) μm . The initial VA in group 2 was 52.89 (26-82) letters, the initial CMT was 257.60 (115-882) μm , the initial lesion width was 4460 (1000-7650) μm . There was no statistically significant difference between the two groups in terms of the initial VA and CMT ($p= 0.094$, $p= 0.083$). However, there was a statistically significant difference between the groups in terms of the width of the initial lesion ($p= 0.003$). In group 1, 15 CC, 30 TT, 51 TC, in group 2 49 CC, 2 TT, 46 TC alleles were found and the distribution was significantly different between the two groups ($p= 0.012$). Change in the distribution of genotypes was not associated with either the lesion size or VA ($p= 0.841$). Fibrosis developed in 12 patients who were all poor responders. It is observed that CFH Y402H CC accompanied poor response and TT accompanied good response in this series of ARMD patients undergoing ranibizumab therapy.

Keywords: age-related macular degeneration, ranibizumab, complement factor H polymorphism

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji	3
2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri	3
2.2.1 Demografik Risk Faktörleri	3
2.2.2 Oküler Risk Faktörleri.....	4
2.2.3 Diğer Risk Faktörleri.....	4
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Etiyopatogenez	5
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Semptom ve Bulguları.....	6
2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Optik Koherens Tomografi (OKT) Bulguları.....	6
2.6 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tipleri	7
2.6.1 Kuru (Nonneovasküler) Tip YBMD	7
2.6.2 Yaş (Neovasküler) Tip YBMD	8
2.7 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Genetik	10
2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	14

GEREÇ-YÖNTEM	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
AREDS	: Age Related Eye Disease Study (Yaşla İlişkili Göz Hastalıkları Çalışması)
BDES	: Beaver Dam Eye Study (Beaver Dam Göz Çalışması)
BLD	: Bazal Lamina Depozitleri
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
CFH	: Kompleman Faktör H
c/d	: Çukur/disk Oranı
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
ETDRS	: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması)
FAZ	: Foveal Avascular Zone (Fovea Damarsız Bölgesi)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GK	: Görme Keskinliği
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
KNV	: Koroidal Neovaskülarizasyon
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
KMÖ	: Kistoid Makula Ödemi
LALES	: Los Angeles Latino Eye Study (Los Angeles Latin Göz Çalışması)
LFK	: Laser Fotokoagülasyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

MPS	: Macular Photocoagulation Study (Maküler Fotokoagulasyon Çalışması)
MMK	: Merkezi Makula Kalınlığı
µm	: Mikrometre
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
RAP	: Retinanın Anjiyomatöz Proliferasyonu
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SNP	: Single Nükleotid Polimorfizm (Tek Nükleotid Polimorfizm)
TGF-β	: Transforming Growth Factor-β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü β)
TTT	: Transpupiller Termoterapi
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 İntretinal ve subretinal sıvının eşlik ettiği koroid neovaskülarizasyonu, renkli fotoğrafı ve OKT görünümü	9
Şekil 2.2 Skar gelişmiş olan KNVM olgusunun renkli fotoğrafı ve OKT görünümü	10
Şekil 2.3 Kompleman Sistemi	12
Şekil 4.1 İyi yanıt grubunda genotip grupları arası görme keskinliği değişiminin dağılımı	23
Şekil 4.2 Kötü yanıt grubunda genotip grupları arası görme keskinliği değişiminin dağılımı	24
Şekil 4.3 İyi ve Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliği Dağılımı.....	26
Şekil 4.4 İyi Yanıt Grubunda Genotiplere Göre Lezyon Genişliği Dağılımı	27
Şekil 4.5 Kötü Yanıt Grubunda Genotiplere Göre Lezyon Genişliği Dağılımı	28
Şekil 4.6 A. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi geniş PED mevcut olan olgunun fundus fotoğrafı ve OKT görünümü, B. İntravitreal enjeksiyon sonrası tedaviye iyi yanıt veren olgunun fundus fotoğrafı ve OKT görünümü	29
Şekil 4.7 A. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi geniş KNVM mevcut olan olgunun fundus ve OKT görünümü, B. İntravitreal enjeksiyon sonrası tedaviye yanıtı kötü olan olgunun fundus ve OKT görünümü	29

TABLOLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1 Demografik Özellikler	20
Tablo 4.2 Klinik Özellikler	21
Tablo 4.3 İyi yanıt ve kötü yanıt gruplarında görme keskinliği değişimi (harf sayısı olarak)	22
Tablo 4.4 İyi yanıt ve kötü yanıt grubunda CC, TT, TC genotiplerinin sayısal dağılımı	22
Tablo 4.5 İyi Yanıt Grubunda 3 Genotip Grubuna Göre Görme Keskinliği Değişimi (Harf Olarak).....	23
Tablo 4.6 Kötü yanıt grubunda 3 genotip grubuna göre Görme Keskinliği Değişimi (Harf Olarak).....	24
Tablo 4.7 İyi yanıt grubunda görme keskinliği 15 harfin altında ve üstünde değişim gösteren hasta sayısının ve yüzdesinin dağılımı	25
Tablo 4.8 Kötü yanıt grubunda görme keskinliği 15 harfin altında ve üstünde değişim gösteren hasta sayısının ve yüzdesinin dağılımı	25
Tablo 4.9 İyi ve Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliği Dağılımı	26
Tablo 4.10 İyi Yanıt Grubunda Lezyon Genişliğinin Genotiplere Göre Dağılımı	27
Tablo 4.11 Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliğinin Genotiplere Göre Dağılımı	28
Tablo 4.12 İyi yanıt grubunda OKT de merkezi makula kalınlığının (MMK) en az ve en çok değişiminin genotiplere göre dağılımı.....	30
Tablo 4.13 Kötü yanıt grubunda OKT de merkezi makula kalınlığının (MMK) en az ve en çok değişiminin genotiplere göre dağılımı.....	30

GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri santral görme kaybının en önemli nedenidir (1). YBMD'nin neovasküler (yaş) ve non-neovasküler (kuru) olmak üzere iki ana tipi vardır. Hastaların % 10'unu neovasküler tip oluşturmaktadır. Kuru tip YBMD retina pigment epitelinde (RPE) değişiklikler, atrofi, drusen ile karakterizedir. Yaş tip YBMD ise koroidal neovaskülarizasyon ile karakterizedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaşından büyük kişilerde en az bir gözde ileri YBMD 1.75 milyon bireyi etkilerken 2020 yılında bu sayının % 50 oranında artması beklenmektedir ve 7 milyon kişinin de YBMD için risk altında olduğu belirtilmektedir (2, 3). Ülkemizde YBMD prevalansı hakkında detaylı bilgi mevcut değildir.

Dünyada her yıl 500.000 yeni neovasküler YBMD olgusu ortaya çıkmaktadır. YBMD'ye bağı körlüklerin % 90'ından sorumlu olan yaş tipte patogeneizde bilinmeyen bir sebeple tetiklenen anjiyogenez, koroid neovasküler membran (KNVM) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. İleri yaş ve sigara kanıtlanmış en önemli iki risk faktörüdür. Ancak bunların dışında genetik, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik özellikler, kırma kusuru, obesite, vitaminler, sistemik hastalıklar, hormonal faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir (4).

Anjiyogeneizde en önemli bileşen aminoasit sayılarındaki farklılıklara göre dokuz farklı izoformu bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-A'dır. VEGF, damar geçirgenliğini ve endotel fenestrasyonlarını artıran bir moleküldür. Damar geçirgenliğinin artması interstisyumda protein birikmesine ve anjiyogenez için uygun bir ortamın oluşmasına sebep olmaktadır. VEGF'in artan seviyesi makuler ödemin oluşmasına da neden olmaktadır. VEGF yaşa bağı makula dejenerasyonunda ve diyabetik retinopatideki neovaskülarizasyonların oluşmasından sorumlu esas anjiyogenetik maddedir. Son zamanlarda, retinal neovaskülarizasyon, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve makula ödemi tedavisinde en yaygın kullanılan seçeneklerden biri VEGF'in VEGF antikorlarıyla baskılanmasıdır (5).

YBMD etyopatogenezinde genetik ve çevresel risk faktörleri önemli yer tutmaktadır. YBMD oluşumundaki değişkenliğin % 71 kadarında genetik

faktörlerdeki farklılıklar etken olarak görülürken % 29 çevresel faktörlere bağlanmaktadır (6). Birçok farklı genin toplam genetik riske katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son 10 yılda araştırmalar YBMD genetik komponenti üzerine odaklanmıştır. Araştırmaların genetik analizler üzerinde yoğunlaşmasının nedeni hayat boyu YBMD geliştirme riskini etkileyecek mutasyonlar veya polimorfizmlerin saptanmasıdır. Bununla birlikte hastalığın doğası gereği yaş ilerledikçe sıklık arttığı için senil grupta genetik faktörlerin ortaya çıkarılması daha zordur. Çünkü genellikle tek nesil ile karşı karşıyayızdır ve ebeveyn ve çocuklarda hastalığı saptamak mümkün olmayabilir (7).

İmmün sistemin bir parçası olan ve inflamasyonda önemli rol oynayan kompleman sistemi YBMD patogenezinde de yer almaktadır (8). Kompleman kaskadının bileşenleri C3, C5 ve C5b-9 kompleksi drusende ve çevrelerindeki boşluklarda saptanmıştır. Kompleman sistemindeki moleküllerden biri olan kompleman faktör H (CFH) proteini kompleman alternatif yolunun aktivasyonunda önemli bir düzenleyicidir. Kompleman aktivasyonunu sınırlamada gerekli olan bu faktör antiinflamatuvar etkiye sahiptir. CFH'nin genetik varyasyonlarının inflamatuvar hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. CFH'de missense tek nükleotid polimorfizminin (SNP) YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu Avrupa ve ABD kaynaklı çalışmalarda gösterilmiş, ancak bu polimorfizm Japonya'da yapılan bir çalışmada risk faktörü olarak ortaya çıkmamıştır (8,9).

Farklı toplumlarda farklı sonuçlar veren bu polimorfizm ile ilgili ülkemizde YBMD olgularında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda CFH geninin 2 polimorfizminin (CC ve TT) oranlarının diğer ülkelerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmalarda polimorfizmlerin yalnızca toplumdaki sıklığı üzerinde durulmuş olup tedaviye yanıtı olan etkileri çalışılmamıştır. Diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab ve ranibizumab tedavisine verilen yanıtı genetik polimorfizmlerin etkilerinin olduğu saptanmış; CFH Y402H CC polimorfizminin kötü yanıtı, TT polimorfizminin iyi yanıtı neden olduğu ve bu grupta hastaların tedavi sonrası görme keskinliklerinin arttığı gösterilmiştir (10).

Bizim bu çalışmada amacımız Türk toplumunda yaş tip YBMD için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda CFH Y402H rs 1061170 CC ve TT polimorfizmlerinin tedaviye yanıtı olan etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

YBMD, koroid, retina ve retinal pigment epitelindeki ortaya çıkan değişiklikler ile görme kaybına neden olur. Hastalık drusen, RPE değişikliği, coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, subretinal veya koroidal neovaskülarizasyon ve diskiform skar şeklinde görülebilir (1).

2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 60 yaş üstü nüfus 2020’de 1 milyar, 2050’de 2 milyar kişi olarak tahmin edilmektedir (1). Halen tüm dünyada 30-50 milyon kişide var olduğu bildirilen YBMD’li hasta sayısının, yaşam süresinin giderek artması göz önünde bulundurularak, gelecek onyılda iki katına çıkması beklenmektedir (1). Framingham göz çalışmasında 2631 görme kaybı olan kişide etyolojide % 15.5 senil katarakt, % 3.1 diyabetik retinopati, % 8.8 YBMD saptanmıştır ve YBMD’nin 5 yıllık insidansı 65 yaş için % 2.5, 70 yaş için % 6.7, 75 yaş üstü için % 10.8 olarak bildirilmiştir (11). Tüm çalışmalarda YBMD prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş toplum tabanlı ‘Beaver Dam Göz Çalışması’ (BDES)’te 75 yaş üstü 15 yıllık insidansı erken YBMD’de % 24, geç YBMD’de % 8’dir (12). Coğrafik atrofının veya neovasküler YBMD’nin 55 yaş öncesinde nadir olduğu, 75 yaş ve üzeri hastalarda daha sık olduğu görülmektedir. Latin ve Latin kökenli bireylerden oluşan ‘Los Angeles Latino Göz Çalışması’ (LALES) 70-79 yaş arası YBMD prevalansı % 1.5 iken, 80 yaş üstü % 8.5 olarak saptanmıştır. BDES’te 70-79 yaş arası prevalansı % 3.7, 80 yaş üstü ise % 9.5 olarak saptanmıştır (12, 13). Baltimore göz çalışmasında görme kaybı beyazlarda % 2.7, siyahlarda % 3.3 olarak saptanmış ve bunların % 14.4’ü YBMD’e, % 7.3’ü retinal hastalıklara bağlanmış ve bu çalışmada retinal hastalıkların görme kaybındaki sıklığı vurgulanmıştır (14).

2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

2.2.1 Demografik Risk Faktörleri

1) **Cinsiyet:** 75 yaş ve üzerinde kadınlarda erkeklere oranla erken YBMD iki kat, geç YBMD yedi kat daha fazla görülmektedir (3, 15-17).

2) Irk: Yapılan klinik çalışmalarda beyaz ırkta yaş tip YBMD daha sık görülmektedir (4, 18).

3) Eğitim: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda daha yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (2, 16).

2.2.2 Oküler Risk Faktörleri

1) İris rengi: Bazı çalışmalarda, açık renk irisi olan hastalarda YBMD' nin daha sık olduğu bildirilmiştir (15).

2) Katarakt: Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (19, 20).

3) Refraksiyon kusurları: Hipermetropik refraksiyon kusuru olanlarda daha yaygın drusen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır (21, 22).

4) Optik diskte çukur/disk (c/d) oranı: Bazı çalışmalarda yüksek c/d oranına sahip olan kişilerin yaş tip YBMD geliştirme oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (15, 23).

2.2.3 Diğer Risk Faktörleri

Bir gözünde neovasküler YBMD gelişen bir hastanın diğer gözünde de KNV gelişme ihtimalinin artacağı bildirilmiştir (6).

1) Yaş: YBMD'de bilinen tek kesin risk faktörü yaştır ve ilerleyen yaşla birlikte YBMD riski artmaktadır (12, 15)

2) Sigara: Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD'nin herhangi bir formu için risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (24, 25).

3) Alkol: Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazılarında ilişki bulunmuştur (26, 27).

4) Güneş ışığı: 'Beaver Dam Göz Çalışması'nda geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (3, 12).

5) Genetik: İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda YBMD'de genetik predispozisyon olduğu belirtilmektedir (27-30).

6) Ateroskleroz: Anjiyografik olarak bozulmuş koroid kan akımı erken YBMD bulgusu olarak kabul edilmektedir (31, 32).

7) Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon varlığı ve dislipidemi YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir (33).

8) Diyet: C vitamini, E vitamini ve karoten gibi antioksidan maddelerin oksidatif stresi sınırlayarak koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir (34- 37).

9) Hipotiroidi: Amerika'da 50 yaş ve üzerinde yapılan bir çalışmada hipotiroidi sıklığı YBMD'li olgularda % 20.9, YBMD olmayan olgularda ise hipotiroidi sıklığı % 11.2 olarak saptanmış ve ilişki anlamlı bulunmuştur (38).

10) Vitamin D Eksikliği: Vitamin D'nin eksikliğinde antianjiogenik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle YBMD artışı sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir (39).

2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Etyopatogenez

Hastalığın erken belirtileri makulada drusen, hiperpigmentasyon ve depigmentasyon alanları iken ileri evrelerde KNVM veya fotoreseptörlerin ve RPE'nin atrofisi görülür. Erken YBMD hastaları klinik semptomlardan nadiren şikayetçidirler, ancak görme kaybı açısından risk altındadırlar (40). YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ve RPE- koryokapillaris atrofisi ile karakterize kuru tip ve KNVM ile karakterize yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır (41). Yaş tip yaklaşık % 10 olguda bulunmasına rağmen ciddi görme kayıplarının % 90'ından sorumludur. Kuru tip daha yaygındır ve klinik olarak RPE ve Bruch membranı arasına lokalize olmuş drusen başlıca bulgudur (42). Drusen oluşumu inflamatuvar ve immünolojik olayları içermektedir (43).

Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir (44). Drusenin üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM oluşumuna neden olmaktadır (44). Gelişen neovaskülarizasyonun histopatolojik incelemesinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücreler gösterilmiştir. KNVM'de granülasyon dokusuna benzer veya yara iyileşmesine benzer görünüm olmaktadır (45). KNVM'nin sızdırması ya da kanaması sonucu seröz pigment epitel dekolmanı (PED), hemorajik PED ya da retina dekolmanı gelişebilir. Neovasküler dokudan kanama diskiform skar oluşumuna yol açar. Bu eksudatif formun son evresidir. Bir gözde diskiform skar varsa diğer gözde

eksudatif lezyon gelişme riski % 12-34'tür (6). Birçok olguda retina altı ve RPE altı komponentleri ile bazal lamina depozitleri (BLD) bulunan damarlı nedbeler tanımlanmıştır. Ancak sadece retina altı ve RPE altı komponentleri bulunan non-vaskülarize skarlar da olabilir. Diskiform skarlarda etrafı makrofajlarla çevrili neovasküler kanallar, fibroelüler doku, RPE atrofisi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu gösterilmiştir. Bunlar sıklıkla RPE altı ya da retina altı seröz dekolmanlarla ve hemorajilerle birlikte. Skarlı gözlerde RPE yırtıkları ve BLD defektleri bulunabilir ve kan damarları bunların içinden yayılabilir (46).

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Semptom ve Bulguları

YBMD, asemptomatik olabileceği gibi, tek ya da çift taraflı bulanık görme, metamorfopsi, özellikle loş ışıkta düşük okuma kapasitesi, karanlık uyumunda azalma ile kendini gösterebilir. Neovasküler YBMD dışında başlangıç subakuttur. Amsler testi santral % 20 alanda metamorfopsi takibinde kullanılır. Daha az görülen bulgular ise kontrast duyarlılıkta azalma, renkli görmede azalma ve fotopsidir (47, 48). Neovasküler YBMD'nin erken tanısında düzenli göz kontrolleri ve Amsler grid kartının kullanımı önemlidir. Çizgilerde düzensizlik ve eğrilme, çizgilerin renklerinde değişiklikler veya merkezdeki noktaya odaklanamama gibi bulgular neovasküler YBMD'i düşündüren bulgulardır (49-51).

2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Optik Koherens Tomografi (OKT) Bulguları

OKT düşük koherens interferometri yöntemini kullanarak iki boyutlu görüntü alınmasını sağlamaktadır. Retinal anatominin doğrudan kesitsel olarak tanımlanması, makula ve optik sinir hastalıklarına doğrudan tanı ve takip imkanı sağlamaktadır (51). Tipik B mod OKT ile 2.5 saniyede 100 adet longitudinal A mod görüntü alınabilmektedir. OKT, eko zaman gecikmesi ve geri saçılan veya geri yansıtılan ışık yoğunluğunun hesaplanması esasına dayanır. OKT, yaş ve kuru tip YBMD hastalarının tanı ve takibinde önem taşımaktadır. Yeni YBMD tesbitinde, tek başına OKT'nin, % 96.4 sensitivite, % 66.0 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (51).

Kuru tip YBMD olgularında OKT ile: yumuşak drusen, drusenoid PED, coğrafik atrofi değerlendirilebilir.

Yaş tip YBMD olgularında OKT ile: seröz PED, nörosensoryal retina dekolmanı, hemorajik PED, retina pigment epitel yırtığı, makuler ödem ve KNVM değerlendirilebilir.

2.6 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tipleri

2.6.1 Kuru (Nonneovasküler) Tip YBMD

Neovasküler olmayan tip YBMD'nin en önemli işareti drusendir. Diğer belirteçler, coğrafik atrofi ve hiperpigmentasyon gibi RPE anomalileridir (44, 45).

Drusen klinik olarak küçük, yuvarlak, sarı renkli, RPE seviyesinde, makulada bulunan lezyonlardır. Histolojik olarak bu materyal Bruch membranının iç kısmındaki bazal membranın anormal kalınlaşmasıdır. Materyal incelendiğinde bazal lamina (yağdan zengin, granüler materyal ve geniş aralıklarla dizilmiş kollajen lifleri) ve bazal lineer (Bruch membranı iç kısmında fosfolipid vezikülleri ve elektroyoğun granüller) depozitler içerdiği görülür (45).

Bruch membranının kalınlaşmış iç kısmı, RPE ile birlikte Bruch membranından ayrılabilir ve PED'e yol açabilir. Küçük olduğu zaman bu PED büyük drusen ile karışabilir. Floresein anjiyografide küçük veya büyük bu bölgeler koryokapilleristen sızan floresein ile çok hızlı dolar ve dekolman olan RPE bölgesinde göllenir (44, 45).

Drusen aşağıdaki gibi kategorize edilebilir (44, 45).

Küçük drusen (< 64µm çap)

Orta boy drusen (64-124 µm çap)

Büyük drusen (≥125 µm çap)

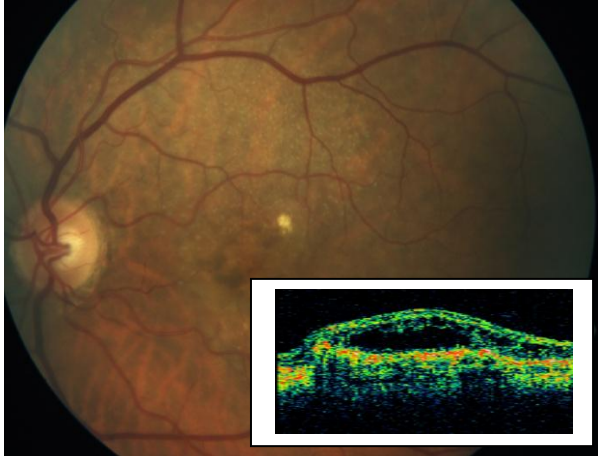
Küçük drusen, sınırları keskin fokal RPE lipidasyonu veya Bruch membranında hyalin birikmesidir. 'Age Related Eye Disease Study' (AREDS) çalışmasında erken YBMD'de 5 yıllık dönemde ileri YBMD olma ihtimali % 1.3, buna karşılık birçok orta veya büyük drusenli olan hastalarda bu risk % 18'dir (48). Büyük drusenli gruptaki hastaların coğrafik atrofi veya KNVM gibi RPE anormallikleri geliştirme ihtimali birkaç küçük veya orta boy drusenli olan hastalara göre daha fazladır (48).

Fundus floresein anjiyografide (FFA) drusen, geç dönemlerde boyanma veya yaygın kalınlaşma bölgesinde göllenme gösterir (50, 51).

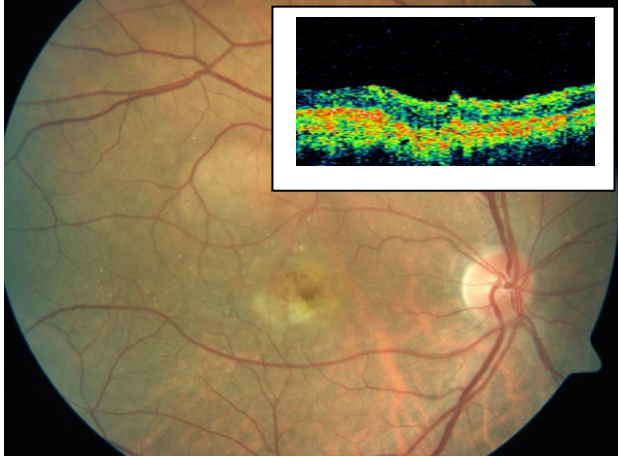
2.6.2 Yaş (Neovasküler) Tip YBMD

Neovasküler YBMD'nin en önemli belirtisi KNVM gelişmesidir (52). Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, drusen, iç tabakanın kalınlaşması veya neovasküler olmayan YBMD'nin bulunması, Bruch membranında çatlak oluşma ihtimalini artırır ve koryokapillerlerden yeni damar yumağının Bruch membranının dış tabakasını delmesini kolaylaştırır (53). Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koryokapiller, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar. FFA KNVM tanısının konulmasında altın standarttır (53). KNVM, FFA'da birçok farklı şekillerde görülebilir: Klasik KNVM, gizli KNVM, PED ve diskiform skar. Klasik KNVM, FFA'da koroid dolum fazında floresans vermeye başlar, sınırları belirgindir, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı görüntülenebilir. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan anjiogram ilerledikçe floresansın parlaklığı artar ve sınırları belirsizleşir. Bu tip KNVM, foveoler avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre 3'e ayrılır: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar "ekstrafoveal", fovea merkezinde olanlar "subfoveal", FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar ise "juktastrofoveal" olarak adlandırılır. KNV, içerdiği klasik komponentin miktarına göre de saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak tanımlanabilir. Baskın klasik lezyonda lezyonun klasik komponenti \geq % 50 oranda iken minimal klasik lezyonda komponent $<$ % 50 oranda bulunmaktadır (52). Gizli (okült) KNVM, FFA'daki görüntüsüne göre iki farklı formda görülür: Fibrovasküler PED ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans. Fibrovasküler PED, RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir (53, 54). FFA'nın orta fazında düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsizdir. Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans, FFA'nın geç fazında RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir ve sınırları daima belirsizdir (55). Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Gizli KNVM'deki damar ağı da bazen İSYA'nın erken fazında sınırları belirgin olarak izlenebilir. Bazen damar ağı görülemez ve anjiyogramın geç devresinde optik disk alanından küçük hiperfloresan odak (hot spot) ya da optik disk alanından büyük bir hiperfloresan odak (plak) tarzında görüntü elde edilir.

YBMD'deki PED, pigment epitel altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz, druzenoid ya da fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir. Hemorajik PED, KNVM'nin pigment epitel veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. Başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. FFA'da koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir (53). Erken dönemde seröz sıvı yalnız PE altında kalırsa da zamanla retina altına sızarak seröz retina dekolmanına yol açabilir. Bu dekolman daha az kabarık ve siliktir. Zamanla seröz dekolman kaybolabilir, drusene benzer sarı-beyaz birikintiler ve düz, keskin kenarlı RPE atrofisi kalır. Seröz PED, erken fazdan itibaren giderek artan tek düze parlak bir hiperfloresans gösterir, sınırları keskin ve düzgündür, geç fazda bu sınırlarda sızıntı ya olmaz veya çok hafif olur (Şekil 2.1). Druzenoid PED, FFA'da hafif hiperfloresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez, çok sayıda drusenin birleşmesinden oluştuğu için girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir. Retina pigment epitel yırtılması, kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. Geç dönemde skar dokusu ile iyileşebilmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 İntraretinal ve subretinal sıvının eşlik ettiği koroid neovaskülarizasyonu, renkli fotoğrafı ve OKT görünümü

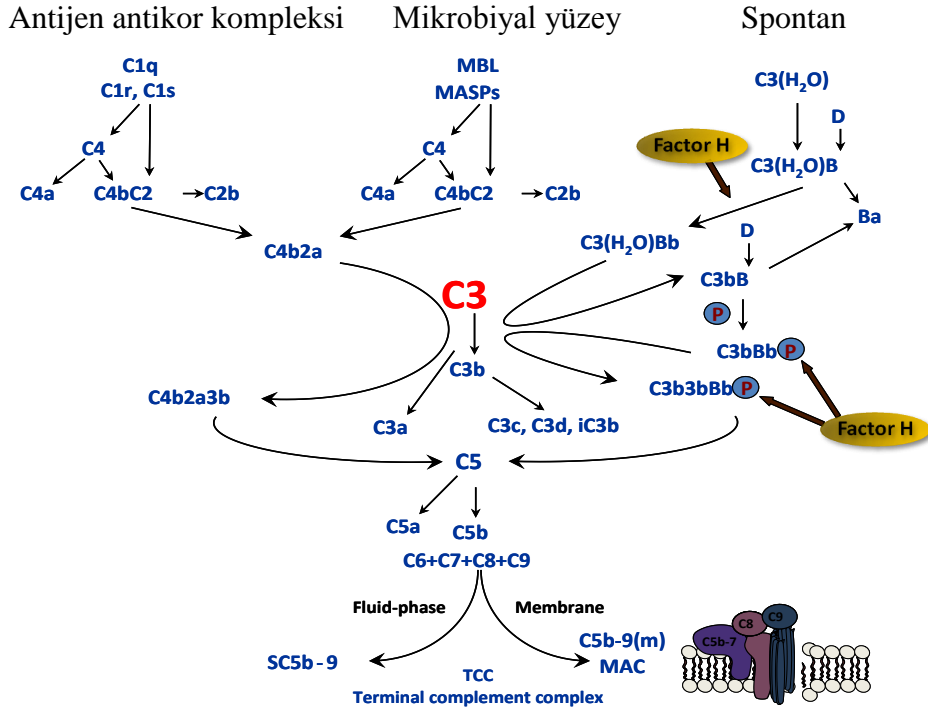


Şekil 2.2 Skar gelişmiş olan KNVM olgusunun renkli fotoğrafı ve OKT görünümü

2.7 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Genetik

YBMD geç başlangıçlı kompleks bir hastalık olup, daha önce de bahsedildiği gibi etyolojide kalıtsal, çevresel (sigara kullanımı) ve tıbbi (hipertansiyon) risk faktörleri saptanmıştır (56). Son yıllarda yapılan çalışmalar SNP'lerin hastalıkların artması ve azalmasında rol aldığını göstermektedir. YBMD'de SNP'ler inflamasyon, oksidatif stres, anjiyogenez ve YBMD'nin diğer patolojik yollarında rol alır. İkiizlerdeki çalışmalar ve segregasyon analizleri ile YBMD'e yatkınlıkta genetik faktörlerin de önemi ortaya çıkmıştır (57, 58). Seddon ve ark. YBMD hastalarının 1. derece akrabalarında % 23.7, kontrol bireylerin 1.derece akrabalarında ise % 11.6 oranında YBMD saptamıştır (56, 57). Klaver ve ark. (Rotterdam çalışması) ileri evre YBMD hastalarının 1. derece akrabalarında erken-ileri evre YBMD sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (62). İleri evre bir YBMD hastasının 1. derece akrabasında ömür boyu YBMD geliştirme riskinin % 50 olduğu ve hasta akrabalarında kontrol akrabalarına göre daha genç yaşta hastalığın gelişmekte olduğu ileri sürülmüştür. Aynı şekilde YBMD hastasının 1. derece akrabasında YBMD gelişme olasılığının 5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63, 64). YBMD'nin genetik kimliğinin ortaya çıkarılmasına yönelik çabalarda bir sonraki aşama bu hastalık ile ilişkili olabilecek genlerin saptanması olmuştur. En son araştırmalar YBMD'e genetik predispozisyonu belirleme üzerine odaklanmıştır. YBMD'den sorumlu genlerin tespit edilmesi amacı ile farklı yöntemler takip edilmiştir. Bunlar

aday gen taraması, hasta-kontrol asosiyasyon çalışmaları ve “Linkage” analizidir. Aday gen taramasında, YBMD’e fenotipik olarak benzer hastalıklardan sorumlu genler ve YBMD patofizyolojisine karışan mekanizmalarda yer alan genler araştırılmaktadır. Hasta-kontrol çalışmalarında YBMD ile ilişkili genlerin genetik varyantlarının YBMD ve yaş eşlemeli kontrol gruplarında varyantlar arasındaki sıklık farklılıklarının değerlendirilerek bulunması hedeflenmektedir. “Linkage” analizinde ise YBMD saptanan ailelerde kromozomal bölgelerin ayırt edilmesini değerlendirerek YBMD ile aynı ayrımı gösteren kromozom bölgelerinin araştırılması yapılmaktadır (62-64). Patojenik mekanizma tam olarak aydınlatılamamakla birlikte immün mekanizmaların YBMD’de önemli rol oynadığı yeni araştırmalarla vurgulanmaktadır (63, 64). İmmün sistemin bir parçası olan ve inflamasyonda önemli rol oynayan kompleman sistemi YBMD patogenezinde de yer almaktadır. Kompleman kaskadının bileşenleri C3, C5 ve C5b-9 kompleksi drusende ve çevresindeki boşluklarda saptanmıştır (65-67) Kompleman sistemi klasik, lektin ve alternatif olmak üzere üç aktivasyon yoluna sahiptir, çok sayıda plazma ve membran proteini içermektedir (Şekil 2.3). Kompleman sistemindeki moleküllerden biri olan CFH proteini kompleman alternatif yolunun aktivasyonunda en önemli düzenleyicidir (68, 69). Kompleman aktivasyonunu sınırlamada gerekli olan bu faktör antiinflamatuvar etkiye sahiptir (70, 71). CFH’nin genetik varyasyonlarının inflamatuvar hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. CFH’de missense SNP’in YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu Avrupa ve ABD kaynaklı çalışmalarda gösterilmiş, ancak bu polimorfizm Japonya’da yapılan çalışmada risk faktörü olarak ortaya çıkmamıştır.



Şekil 2.3 Kompleman Sistemi (72)

CFH ilk olarak 1965 yılında β 1H globulin olarak tanımlanmıştır, basit polipeptit zincirinden oluşan 155 kDa ağırlığında bir glikoproteindir, proteinin salgılanan formu 60 amino asitin tekrarlayan 20 biriminden oluşur, bunlar kısaca “short consensus repeats” (SCR) olarak adlandırılır (69, 71). CFH, tek bir genden kodlanır (FH1) ve 1. kromozomun 1q32 bölgesinde RCA gen kümesi içinde yer alır. FH1 23 ekzondan oluşur ve DNA’da 94 kb uzunluğunda genomik diziyeye sahiptir (72). CFH’de her SCR tek bir ekzondan kodlanır, istisna olarak SCR2 ekzon 3 ve 4’ten kodlanır. Y402H polimorfizmi genin 9. ekzonunda yer almaktadır. Y402H adıyla da bilinen bu polimorfizmin SNP kimlik numarası rs1061170 olup CFH proteininin 402. pozisyonunda tek nükleotid T→C değişiminden kaynaklanıp tirozinin (Y) yerine histidinin (H) geçmesiyle karakterizedir. CFH Y402H polimorfizmi ile YBMD arasındaki ilişkinin yaş tip YBMD olgularında kuru tipe göre daha kuvvetli olduğu saptanmıştır (73-75).

YBMD ile ilişkisi gösterilen ikinci bir gen lokusu da PLEKHA1/LOC387715 olup bu ilişki özellikle sigara içen olgularda belirgindir (76). Dış segmentlerin fagositozu ile A2PE, A2E’ye hidrolize olur. A2E, RPE hücrelerinde lipofuksin depozitleri olarak birikir ve RPE-fotoreseptör dejenerasyonuna neden olur (77).

ABCA4 geni YBMD hastalarında % 3 sorumlu bulunmuş ancak YBMD ile ilişkisi sonraki çalışmalar ile desteklenmemiştir (78). ELOVL4 geni retinal fotoreseptör spesifik faktörü kodlar. ELOVL4 geni Met299Val varyantı ile YBMD hastaları arasında ilişki bildirilmiş ancak diğer çalışmalar ile desteklenmemiştir (79, 80). Fibulin 5 geni kromozom 14q32.1 üzerinde yerleşiktir. Fibulin 5, ekstrasellüler matriks komplekslerinin (ECM) stabilizasyonunda rol oynayan proteindir. YBMD'de en erken değişikliklerden birisi ECM yeri olan Bruch membran olduğu için bu proteinin patogeneizde yer alması ve bu proteini kodlayan genin araştırılması öngörülmektedir. Sonuçta, fibulin 5 geni ile YBMD arasında ilişki bulunmuş ve YBMD hastalarında % 1.7 sorumlu olabileceği bildirilmiştir (81). Fibulin 6 geni (Hemicenthin-1) ile YBMD arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Fibulin 6 geni, 107 ekzon içeren büyük bir gen olup, Gln5346Arg varyantında (ekzon104) mutasyon bildirilmiştir (82). Bununla birlikte bu ilişki ileri çalışmalar ile kanıtlanmamıştır. Ayrıca diğer tüm ekzonlar henüz çalışılmamıştır. Apolipoproteinler sinir sisteminde lipidler ve kolesterolün transportunda görevlidirler (76, 83). ApoE geninin 3 baskın aleli vardır. Epsilon 4 koruyucu etkisi diğer çalışmalar ile de desteklenmektedir. Epsilon 2 allelinin ise YBMD riskini artırıcı etkiye sahip olduğu bulunmuştur. YBMD için protektif olan Epsilon 4 allelinin, Alzheimer hastalığı için risk içerdiği ileri sürülmüştür (83). Renin-anjiyotensin sisteminin hücre proliferasyon ve ölümünü regüle edebilme özelliği vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) Alu polimorfizminin, yaş tip YBMD için protektif olabileceği düşünülmüştür. ACE genine ait Alu polimorfizmi kontrol grubunda kuru/atrofik YBMD hasta grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ancak yaş tip YBMD ile fark saptanmamıştır (83). ARMS2/HTRA1 gen polimorfizminin YBMD patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu polimorfizm ile KNVM gelişimi, drusen, coğrafik atrofi gelişimi görüldüğü ve bu oluşumlarda RPE fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (80, 84). Japon popülasyonunu içeren bir çalışmada 54 pozisyonunda LL genotipi (% 91.7'ye karşı % 77.1) ve 192 pozisyonunda BB genotipi (% 52.8'ye karşı % 35) hasta grupta yüksek saptanmıştır. Beyaz popülasyonda fark saptanmamıştır. CX3CR1 geni kromozom 3p üzerinde bulunmakta olup kemokin reseptörünü kodlamaktadır (9, 61). Kemokin reseptörü gözde eksprese edilmektedir. CX3CR1 geninin V249I ve T280M olarak 2

polimorfizmi bulunmaktadır. İleri YBMD hastalarında daha yüksek oranda I249 genotipi (% 55.3'ye karşı % 39.7) ve M280 genotipi (% 35.3'e karşı % 21.9) saptanmıştır. Genetik değişkenler (özellikle kromozom 1 ve 10'da olanlar) YBMD'nin fenotipik ifadesi ile ilişki göstermektedir (85, 86). Linkage analiz çalışmaları insan genomunda YBMD genlerini saklayan birçok loküs ortaya çıkarmıştır. Bunlardan 2 baskın loküs: ARMD1 ve ARMS2 (ARM susceptibility 2) genleridir. ARMD1 loküsü içinde bulunan CFH bu şekilde ortaya çıkarılmıştır (80, 87).

2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi

- 1) Laser Fotokoagülasyon
- 2) Radyasyon Tedavisi
- 3) Transpupiller Termoterapi (TTT)
- 4) Cerrahi Tedaviler
- 5) Fotodinamik Tedavi
- 6) Antianjiyogenik Tedavi
- 7) Kombine Tedaviler

1- Laser Fotokoagülasyon: Laser fotokoagülasyonun etkinliği ektrafoveal lezyonlarda 'Macular Photocoagulation Study' (MPS) ile gösterilmiştir. Subfoveal lezyonlarda kalıcı skotoma yol açabilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Laser fotokoagülasyonun sınırlı uygunluk ölçütleri, laser kaynaklı skotom nedeniyle ani görme kaybına yol açması ve yüksek tekrarlama oranları gibi nedenlerle kullanımı sınırlıdır (88, 89).

2- Radyasyon Tedavisi: Radyasyon tedavisinde KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine olan etkisi ile ilgili birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerde istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (90).

3- Transpupiller Termoterapi (TTT): Bu tekniğin etki mekanizması damarların ısı yoluyla tıkanmasına dayanır ve damarların tıkanması, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu teorileri öne sürülmüştür. Komplikasyon oranı

yüksektir. Gizli membranlarda daha etkili olduğu görülmüştür ancak bu yöntem artık kullanılmamaktadır (91).

4- Cerrahi Tedaviler: Makula translokasyonu, pnömotik yer değiştirme, submakuler cerrahi uygulanan başlıca cerrahi tedavilerdir. Submakuler cerrahi çalışması tekrarlayan subfoveal KNV’de cerrahi eksizyon ve laser fotokoagülasyonu karşılaştırmış ve iki yıllık takip ardından hiçbir yararlılık saptanmamıştır. Hastalığın durumuna göre submaküler hemorajinin boşaltılması, subretinal KNV çıkarılması ve makuler translokasyon gibi çeşitli cerrahi tedaviler tarif edilmiştir. Seçilmiş olgularda bu tedavi modaliteleri ile görmede stabilizasyon ve zaman zaman da görme artışı sağlanabilmektedir (92).

5- Fotodinamik Tedavi (FDT): Fotosensitizan madde enjeksiyonu ve sonrasında belli dalga boyundaki laserin fotokimyasal reaksiyon başlatması amacıyla belli bir bölgeye uygulanmasını içeren iki basamaklı bir uygulamadır. Bu reaksiyon reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD’deki subfoveal KNVM tedavisinde birçok fotosensitizan ajan denenmektedir. YBMD’de Fotodinamik Tedavi Çalışması ‘Treatment of AMD with Photodynamic Therapy’ (TAP) çalışmasında FFA sonuçları verteporfin tedavi grubundaki klasik KNVM’lerde ilerlemenin, sızıntının ve büyümenin 2 yıl boyunca daha az olduğunu göstermiştir (93, 94).

6- Antianjiyojenik Tedavi: YBMD etyolojisinde anjiyogenik faktörlerin gösterilmesi ile antianjiyogenik tedavi seçenekleri ortaya atılmıştır (95). Neovasküler YBMD nedeniyle makulada oluşan neovaskülarizasyon önemli görme kaybına neden olmaktadır. Çok farklı tedavi seçenekleri olmasına rağmen halen kesin ve net bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Son yıllarda KNVM tedavisinde VEGF’i bloke eden ilaçlar gündemdedir. Pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis) ve bevacizumab (Avastin) bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Pegaptanib selektif özellikte olup VEGF’in biyolojik olarak aktif 5 izoformundan sadece 165’i bloke ederken, ranibizumab ve bevacizumab VEGF’in tüm izoformlarını inhibe eder (96, 97). Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumabtan farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanseri için FDA onayı olan bir ilaçtır. Pegaptanib sodyumla yapılmış olan ‘VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization’ (VISION) çalışmasında tedavi edilen yaş tip YBMD olguları ile

tedavisiz izlenen kontrol grubu arasındaki 15 harf ve üzeri görme keskinliği değişimi karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen grupta % 70 oranında görme kaybının korunduğu gözlenmiştir. FFA ile yapılan izlemde lezyon alanından sızdırma sahasının her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır (98-101). Pegaptanib yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ranibizumab ile ilgili yapılmış ilk çalışmalar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır (102-104). MARINA çalışmasında minimal klasik tip YBMD olgularında 0.3 ve 0.7 mg ranibizumab uygulanan olgularda 12. ve 24. ayda görme keskinliği kaybı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve % 90-95 olgu 15 harf ve daha az görme kaybı yaşarken, kontrol grubunda bu oran % 53-64 olup tedavi gören grupta % 25-34 olgu stabil kalmış ve kontrol grubunda ise bu oran % 4-5 olarak kalmıştır (104). ANCHOR çalışmasında ise klasik tip KNVM için ranibizumab uygulanan grup ile FDT uygulanan grup karşılaştırılmış ve 12.-24. ayda ranibizumab grubunda % 90-96 FDT grubunda % 64-66 oranında 15 harfin altında görme keskinliği kaybı yaşanmıştır (103-106). Ayrıca her iki çalışmada yapılan OKT izlemleri sonucunda Ranibizumab grubunda santral makula kalınlığı belirgin olarak azalmıştır. Ranibizumab ile ilgili diğer çalışmalar olan PrONTO, PIER, SAILOR çalışmalarından PrONTO çalışmasında amaç aylık ranibizumab uygulanan olgularda OKT ile izlem sırasında dozlama aralığını belirlemek amaçlanmıştır. 24 aylık izlem ve ortalama 10 enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişimi öncesi erken gösterge olarak OKT’de sıvı birikimi gösterilmiş ve klinik izlemler ve renejeksiyon kararında OKT değişiminin önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. PIER çalışmasında tedavi 3 aylık aralıklarla yapılabilir mi diye bakılmış ancak 3 ay aralığın uygun olmadığı görülmüştür. SAILOR çalışmasında ranibizumab tedavisinin yan etkileri üzerinde çok merkezli tek kör çalışma olup sonucunda 0.7 mg yani artmış dozlarda inme riskinin arttığı saptanmıştır. Fakat bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (106-110). İntravitreal bevacizumab ile yapılan çalışmalarda FDT ile karşılaştırıldığında ortalama OKT kalınlığının 3. ve 6. ayda belirgin azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (111).

Faz 2 aşamasında olan anti platelet-derive büyüme faktörü (PDGF) E10030 ile ilgili yapılan prelinik çalışmalarda VEGF’ten bağımsız olduğu ve daha potent bir anjiogenik faktör olduğu gösterilmiş olup henüz çalışma aşamasındadır (112). VEGF Trap-Eye, VEGF reseptörlerine immünoglobulin G tip 1’in Fc bölgesine bağlanarak

bloke eden ajanlardır. İntravitreal VEGF Trap- Eye (Aflibercept) ve ranibizumab uygulamalarını karşılaştıran VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarına göre VEGF Trap-Eye, iki ayda 1 uygulama ile ranibizumaba benzer sonuçlar vermektedir (107, 110). Ranibizumaba göre daha az sıklıkta uygulanabilmesinin olası yan etkileri azaltacağı düşünülmektedir. VEGF Small interfering RNA (siRNA) henüz çalışmaları preklinik aşamada olan çalışmaları siRNA sessiz VEGF genlerine ve VEGF reseptörlerine etki etmektedir. Hayvan modellerinde oküler anjiyogenez ve vasküler geçirgenliği bloke ettiği gösterilmiştir (108). Son dönemde henüz kullanıma başlanmayan ancak çalışma aşamasında olan VEGF reseptörleri ve genetik yollara etki eden birçok ajan bulunmaktadır.

7- Kombine Tedaviler: KNVM, yara iyileşmesinin inflamasyon, anjiyogenez, fibrozis gibi tüm komponentlerini içeren multifaktöriyel bir durumdur. Bu nedenle kombine tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Küçük kısa süreli çalışmalarda intravitreal bevacizumab, ranibizumab, triamsinolon ayrı ayrı ve FDT ile kombine olarak değerlendirilmiş ve kombine tedavilerin de etkin olabileceği saptanmıştır (111). Ranibizumab ile tam ve yarım doz FDT kombine edilerek ve edilmeden tedavi sonuçlarına bakıldığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Yalnızca FDT ve kombine tedavi karşılaştırıldığında bevacizumab ile kombine tedavinin sinerjistik etki ile görme keskinliği kaybını azalttığı ve OKT de makula ödeminin gerilediği görülmüştür (111, 113). CABERNET çalışması adı altında sürdürülen tek başına veya ranibizumab ile kombine fokal epimakuler stronsiyum 90 beta radyasyon uygulaması henüz faz 3 aşamasında olup sonuçları bildirilmemiştir (114).

Bütün bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan YBMD olguları bulunmaktadır. Tedaviye yanıt etki eden faktörlere bakıldığında sistemik ve oküler nedenlerin rol oynadığı görülmektedir. Yaş, sigara kullanımı, ırk, genetik, antioksidan kullanımı, kan HDL düzeyi, kardiyovasküler hastalıklar başlıca sistemik faktörler iken, başlangıç lezyon genişliği, başlangıç görme keskinliği, pigment epitel dekolman varlığı, ek göz hastalıkları, vitreomakuler adezyon varlığı gibi oküler faktörler etkili olabilmektedir. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıt üzerine etkili olduğu düşünülen genetik faktörlerden CFH Y402H rs 1061170 polimorfizmi araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 193 hasta çalışmaya alındı. 21.02.2011 tarihli LUT 11/10 kayıt numaralı etik kurul izni alındı. Çalışmaya dahil edilen olgulardan periferik kanlar alınarak CFH Y402H rs 1061170 incelendi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri 55 yaş ve üstünde olmaları, YBMD'e bağlı KNV gelişmesi, en az 6 ay izlem ve en az 3 kez ranibizumab enjeksiyon yapılmış olması idi. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri mevcut diğer göz hastalıkları, travma, anjioid stria, inflamatuvar hastalıklara ikincil KNV gelişmesi, 6 aydan kısa süreli izlem, lezyonun % 50'den fazlasının hemoraji olması, foveada fibrozis, vitreomakuler traksiyon, atrofi, PED varlığının % 50'den fazla olması olarak belirlendi. Daha önce aynı endikasyon ile başka tedaviler (FDT, laser fotokoagülasyon, bevacizumab) almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. En son muayenede başlangıca göre görme keskinliği 5 harf ve üzeri artanlar iyi yanıt, en son muayenede başlangıca göre görme keskinliği 5 harf ve daha fazla azalanlar kötü yanıt olarak değerlendirildi. Olgularda ETDRS eşeli ile görme keskinliği, OKT (Zeiss Stratus, Oberekochen, Almanya) ile merkezi makula kalınlığı (MMK), FFA (Zeiss FF450, İR plus, Almanya) ile lezyon genişliği intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ve izlemlerde değerlendirilip takip edildi.

Tüm hastalara enjeksiyon öncesi ve sonrası tam oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların biyomikroskopi ile ön segment muayenesi ve 90D lens ile fundus muayenesi yapıldı. Tüm olguların görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile değerlendirildi. OKT ile enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK değerlendirildi. FFA ile lezyon genişliğinin alanı ilk muayenede değerlendirildi. Hastalar intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası aylık kontrollerde izlendi.

Tekrar enjeksiyon kriterleri OKT'de santral kalınlıkta en az 100 µm artış, OKT'de sebat eden sıvı veya yeni sıvı birikimi, klinik bulgularla birlikte 5 harf ve üzeri görme keskinliği kaybı, yeni gelişen klasik neovaskülerizasyon veya yeni makuler hemoraji olarak belirlendi.

Tüm hastalar iyi ve kötü yanıt olarak iki gruba ayrılarak antekübital venden 2 cc periferik kan örneği alındı. Toplanan periferik kan örnekleri Genoviz (İzmir, Türkiye) araştırma geliştirme genetik laboratuvarında çalışıldı. Genetik analiz

LightSNP TIBmolbiol (Berlin, Almanya) cihazı ile, gerçek zamanlı PCR cihazı olarak LightCycler 480 sistem (Roche) kullanılarak, primer ile birlikte PCR reaksiyonu için gerekli enzim LightCycler Fast Start DNA Master HybProbe (Roche) kullanılarak analiz LightCycler 480 cihazının 465-510 kanalı ile, erime eğrisi analizi yapılarak erime noktası derecelerine göre örnek için mutant, heterozigot mutant veya wild type şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package For Social Science (SPSS versiyon 18.0, IBM, New York, USA) programı ile verilerin özetlenmesi için kutu çizgi grafiği ve ortalama, ortanca, standart sapma, 2 grup arası karşılaştırmada ki-kare analizi, T test, Mann-Whitney U testi, 3 grup karşılaştırmada ki-kare testi, varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 90'ı kadın (% 46.63), 103'ü erkek (% 53.37) olup, yaş ortalaması 71.01 (55-86) idi. İyi yanıt grubunda 43 kadın, 53 erkek, kötü yanıt grubunda ise 47 kadın, 50 erkek olup iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.721$). İki grup arasındaki hasta dağılımına bakıldığında iyi yanıt grubunda 96 hasta olup tüm hastaların % 49.74'ünü, kötü yanıt grubunda ise 97 hasta mevcut olup tüm hastaların % 50.25'ini oluşturmaktadır. İyi yanıt grubuna dahil edilen hastaların ortalama yaşı 71.53 (55-85), kötü yanıt grubuna dahil edilen hastaların ise ortalama yaşı 70.44 (55-86) olup iki grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0.301$). Sigara kullanımı iyi yanıt grubunda % 22.68 oranında, kötü yanıt grubunda ise % 18.75 oranında saptanmıştır. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.87$). Hipertansiyon iyi yanıt grubunda % 9.37, kötü yanıt grubunda % 13.40 oranında saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.738$). Bu verilerle iyi ve kötü yanıt gruplarının benzer demografik dağılımlara sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Demografik Özellikler

	Toplam	İyi Yanıt	Kötü Yanıt	p Değeri
Kadın	90	43	47	0.721
Erkek	103	53	50	0.721
Ortalama Yaş (Aralık)	71.01 (55-86)	71.53 (55-85)	70.44 (55-86)	0.301
Sigara	% 20.12	% 22.68	% 18.75	0.87
Hipertansiyon	% 12.45	% 9.37	% 13.40	0.738

İki grup klinik özellikler açısından intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve son vizitte değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Başlangıç görme keskinliği iyi yanıt grubunda 41.34 (10-64) harf, kötü yanıt grubunda ise 52.89 (26-82) harf olarak saptanmış, iki grup arasında başlangıç görme keskinliği açısından

anlamli fark saptanmamıştır (p= 0.094). Sonuç görme keskinliği ise iyi yanıt grubunda 57.83 (28-89) harf, kötü yanıt grubunda ise 36.29 (8-59) harf olup iki grup arasında istatistiksel anlamli fark saptanmıştır (p= **0.018**). İyi yanıt grubunda tedaviye belirgin yanıt verildiği ve görme keskinliğinin anlamli arttığı görülmüştür. Başlangıç MMK, OKT ile iyi yanıt grubunda 213.40 (126-494) iken kötü yanıt grubunda 257.60 (115-882) olarak saptanmış ve anlamli farklı bulunmamıştır (p= 0.083). FFA ile başlangıç lezyon genişliği karşılaştırıldığında iyi yanıt grubunda 3.76±1.54 (1.43-6.43), kötü yanıt grubunda ise 4.46±1.74 (1.00-7.65) olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamli fark saptanmıştır (p= **0.003**). Bu çalışmada kötü yanıt grubunda tedavi öncesi lezyonun anlamli olarak daha geniş olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

İki grup enjeksiyon sayıları ve izlem süreleri açısından da karşılaştırılmıştır. İyi yanıt grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 4.02 (3-15), kötü yanıt grubunda ise 4.402 (3-16) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamli fark saptanmamıştır (p= 0.654). Ortalama izlem süreleri iyi yanıt grubunda 13.34 (6-36) ay olarak, kötü yanıt grubunda ise 13.28 (6-43) ay olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamli fark saptanmamıştır (p= 0.522) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Klinik Özellikler

	İyi Yanıt Ortalama (Aralık)	Kötü Yanıt Ortalama (Aralık)	p Değeri
Başlangıç GK (Harf)	41.34(10-64)	52.89(26-82)	0.094
Sonuç GK (Harf)	57.83(28-89)	36.29(8-59)	0.018
Başlangıç MMK (µm)	213.40 (126-494)	257.60 (115-882)	0.083
Başlangıç Lezyon Genişliği (Ortalama) (mm)	3.76 (1.43-6.43)	4.46 (1.00-7.65)	0.003
Enjeksiyon Sayısı	4.02 (3-15)	4.40 (3-16)	0.654
İzlem Süresi(Ay)	13.34 (6-36)	13.28 (6-43)	0.522

Hastaların tedavi süresince görme keskinliği değişimine bakıldığında iyi yanıt grubunda en az 5 harf, en çok 61 harf artış oluşmuştur. Kötü yanıt grubunda ise görme en az 5 harf, en çok 49 harf azalmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 İyi yanıt ve kötü yanıt gruplarında görme keskinliği değişimi (harf sayısı olarak)

	En Az Değişim (Harf Sayısı)	En Çok Değişim (Harf Sayısı)	Ortalama Değişim (Harf Sayısı)
İyi Yanıt Grubu	+5	+61	+23
Kötü Yanıt Grubu	-5	-49	-25

Her iki grupta periferik kanda yapılan genotip dağılımına bakıldığında iyi yanıt grubunda 15 hastada CC, 30 hastada TT, 51 hastada TC genotipi, kötü yanıt grubunda ise 49 hastada CC, 2 hastada TT, 46 hastada TC genotipi saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki genotip dağılımı anlamlı farklı bulunmuş ve kötü yanıt grubunda CC genotipi iyi yanıt grubunda ise TT genotipi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.012$) (Tablo 4.4).

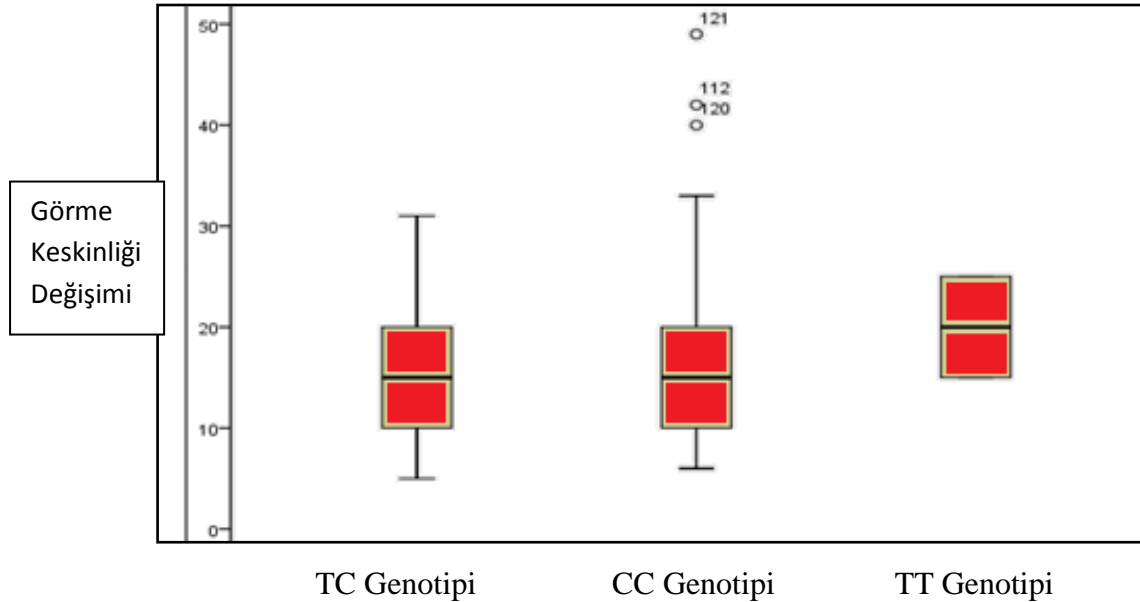
Tablo 4.4 İyi yanıt ve kötü yanıt grubunda CC, TT, TC genotiplerinin sayısal dağılımı

	CC (n)	TT (n)	TC (n)	p
İyi Yanıt Grubu	15	30	51	0.012
Kötü Yanıt Grubu	49	2	46	

Görme keskinliği değişimi her üç genotip grubuna göre karşılaştırıldığında, iyi yanıt grubunda CC genotipinde en az harf artışı 5 harf en çok 61 harf olup ortalama 20.47 harf olarak saptanmıştır. TT genotipinde ise en az 6 harf artış en çok 34 harf artış saptanmış olup ortalama artış 14.7 harftir. TC genotipinde ise en az artış 5 harf en çok artış 46 harf olup ortalama artış 16.37 olarak saptanmıştır. Bu değişimler 3 genotip grubu arasında anlamlı farklı bulunmamıştır ($p= 0.5$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.1). Çalışma grubunun Hardy-Weinberg dağılımına uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5 İyi Yanıt Grubunda 3 Genotip Grubuna Göre Görme Keskinliği Değişimi (Harf Olarak)

	CC	TT	TC	p Değeri
En az Değişen Harf (n)	5+	6+	5+	0.5
En çok Değişen Harf (n)	61+	34+	46+	
Ortalama(n)	20.47+	14.7+	16.37+	

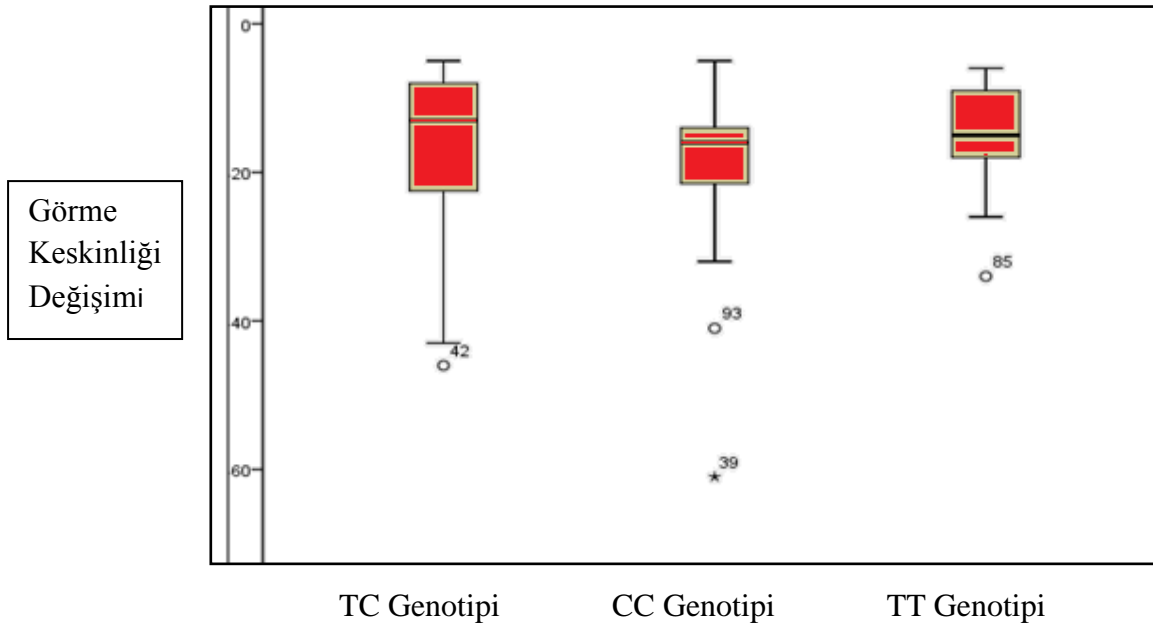


Şekil 4.1 İyi yanıt grubunda genotip grupları arası görme keskinliği değişiminin dağılımı

Kötü yanıt grubunda ise CC genotipinde GK azalması en az 6 harf en çok 49 harf olup ortalama 17,71 harf olarak saptanmıştır. TT genotipinde ise en az 15 harf azalma en çok 25 harf azalma saptanmış olup ortalama azalma 20 harftir. TC genotipinde ise en az azalma 5 harf en çok azalma 31 harf olup ortalama azalma 15.65 olarak saptanmıştır. Bu değişimler 3 genotip grubu arasında anlamlı farklı bulunmamıştır ($p= 0.573$) (Tablo 4.6, Şekil 4.2).

Tablo 4.6 Kötü yanıt grubunda 3 genotip grubuna göre Görme Keskinliği Değişimi (Harf Olarak)

	CC	TT	TC	p
En Az Değişen Harf (n)	-6	-15	-5	0.573
En Çok Değişen Harf (n)	-49	-25	-31	
Ortalama(n)	-17.71	-20	-15.65	



Şekil 4.2 Kötü yanıt grubunda genotip grupları arası görme keskinliği değişiminin dağılımı

İyi yanıt grubunda görme keskinliği 15 harf ve üstü artan ve 15 harften daha az artan hasta sayısı her üç genotip grubuna göre karşılaştırılmıştır. TT genotipinde 15 harfin altında artış 14 (% 46.7) hastada, TC genotipinde 27 (% 52.9) hastada, CC genotipinde 4 (% 26.7) olup, 15 harf üzeri artış TT genotipinde 16 (% 53.3) hastada, TC genotipinde 24 (% 47.1) hastada, CC genotipinde 11 (% 73.3) hastada saptanmış olup üç genotip grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0.200$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 İyi yanıt grubunda görme keskinliği 15 harfin altında ve üstünde değişim gösteren hasta sayısının ve yüzdesinin dağılımı

	< 15 harf	≥ 15 harf	p
TT genotipi	14 (% 46.7)	16 (% 53.3)	0.200
TC genotipi	27 (% 52.9)	24 (% 47.1)	
CC genotipi	4 (% 26.7)	11 (% 73.3)	
Toplam	45 (% 46.9)	51 (% 53.1)	

Kötü yanıt grubunda görme keskinliği 15 harf ve üstü artan ve 15 harften daha az azalma gösteren hasta sayısı her üç genotip grubuna göre karşılaştırılmıştır. TT genotipinde 15 harfin altında azalma hiçbir hastada görülmezken, TC genotipinde 18 (% 39.1) hastada, CC genotipinde 16 (% 32.7) olup, 15 harf üzeri azalma TT genotipinde 2 (% 100) hastada, TC genotipinde 28 (% 60.9) hastada, CC genotipinde 33 (% 67.3) hastada saptanmıştır ve üç genotip grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0.349$) (Tablo 4.8).

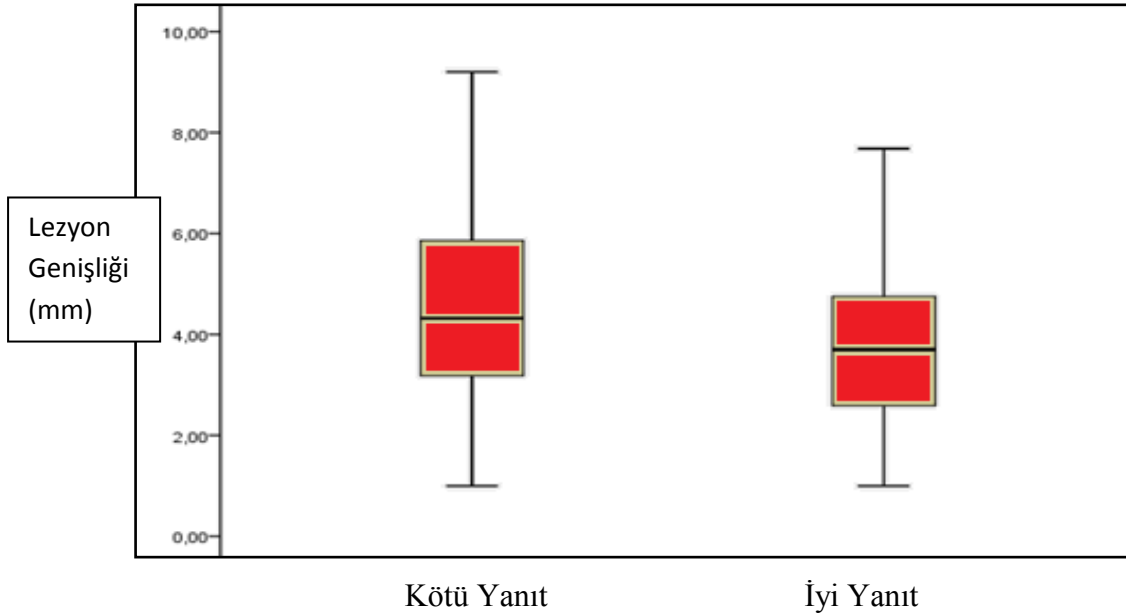
Tablo 4.8 Kötü yanıt grubunda görme keskinliği 15 harfin altında ve üstünde değişim gösteren hasta sayısının ve yüzdesinin dağılımı

	<15 harf	≥15 harf	p değeri
TT	0	2 (% 100)	0.349
TC	18 (% 39.1)	28 (% 60.9)	
CC	16 (% 32.7)	33 (% 67.3)	
Toplam	34 (% 35.1)	63 (% 64.9)	

İyi ve kötü yanıt gruplarında başlangıç FFA'daki lezyon genişliğinin her üç genotip grubuna göre dağılımına bakıldığında iyi yanıt grubunda CC genotipinde başlangıç lezyon genişliği $4.07 \pm 1.82 \mu\text{m}$, TT genotipinde $3.91 \pm 2.96 \mu\text{m}$, TC genotipinde $3.58 \pm 1.57 \mu\text{m}$ olup 3 genotip grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.841$). Kötü yanıt grubunda CC genotipinde başlangıç lezyon genişliği $4.40 \pm 1.49 \mu\text{m}$, TT genotipinde $4.90 \pm 1.55 \mu\text{m}$, TC genotipinde $4.48 \pm 1.55 \mu\text{m}$ olup 3 genotip grubu arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.455$) (Tablo 4.9, 4.10, 4.11) (Şekil 4.3, 4.4, 4.5).

Tablo 4.9 İyi ve Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliği Dağılımı

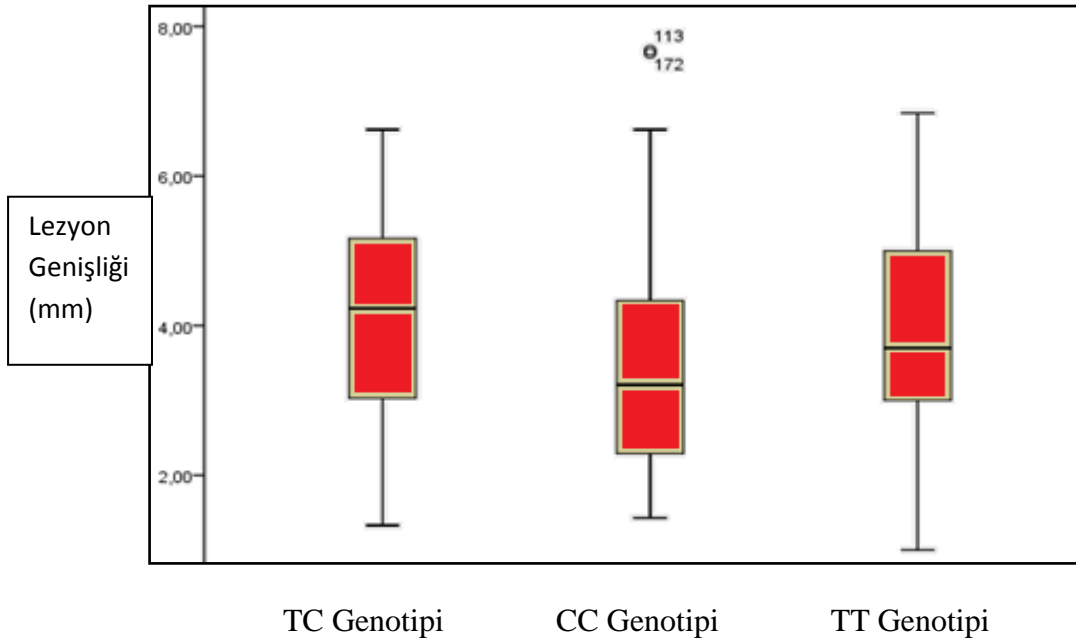
	Ortalama Lezyon Genişliği (mm)	p değeri
İyi Yanıt	3.76 ± 1.54	0.003
Kötü Yanıt	4.46 ± 1.74	



Şekil 4.3 İyi ve Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliği Dağılımı

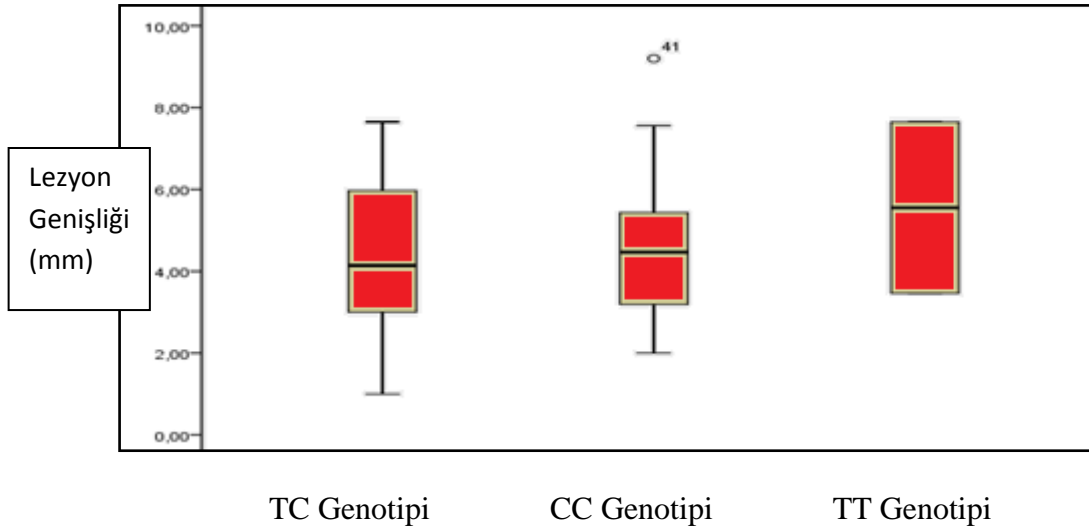
Tablo 4.10 İyi Yanıt Grubunda Lezyon Genişliğinin Genotiplere Göre Dağılımı

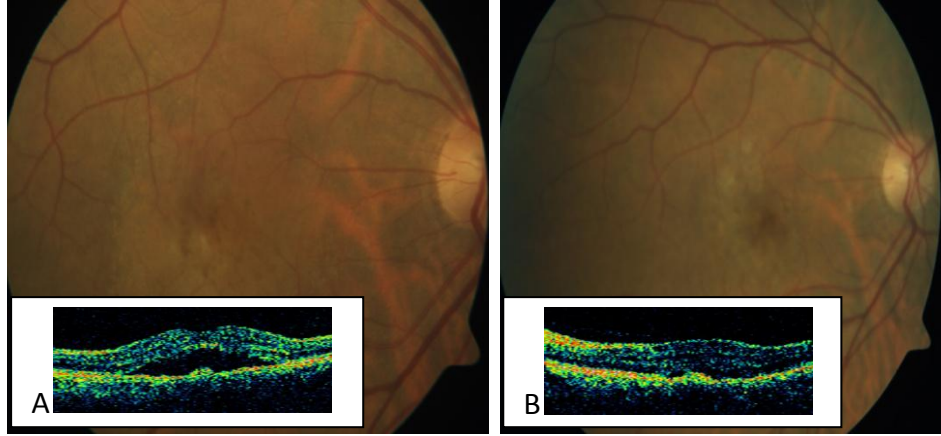
	Lezyon Genişliği (mm)	p değeri
CC genotipi	4.07±1.82	0.841
TC genotipi	3.58±1.57	
TT genotipi	3.91±2.96	
Toplam	3.76±1.71	

**Şekil 4.4** İyi Yanıt Grubunda Genotiplere Göre Lezyon Genişliği Dağılımı

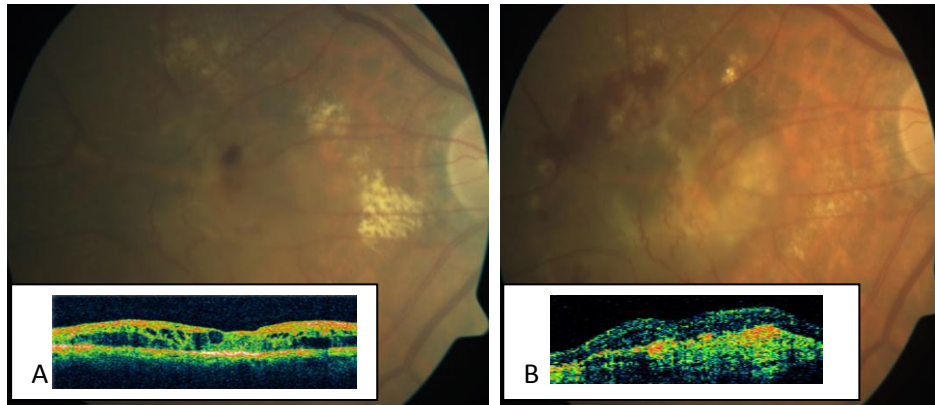
Tablo 4.11 Kötü Yanıt Grubunda Lezyon Genişliğinin Genotiplere Göre Dağılımı

	Lezyon Genişliği (mm)	p değeri
CC genotipi	4.40±1.49	0.455
TC genotipi	4.48±1.55	
TT genotipi	4.90±1.55	
Toplam	4.41±1.54	

**Şekil 4.5** Kötü Yanıt Grubunda Genotiplere Göre Lezyon Genişliği Dağılımı



Şekil 4.6 **A.** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi geniş PED mevcut olan olgunun fundus fotoğrafı ve OKT görünümü, **B.** İntravitreal enjeksiyon sonrası tedaviye iyi yanıt veren olgunun fundus fotoğrafı ve OKT görünümü



Şekil 4.7 **A.** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi geniş KNVM mevcut olan olgunun fundus ve OKT görünümü, **B.** İntravitreal enjeksiyon sonrası tedaviye yanıtı kötü olan olgunun fundus ve OKT görünümü

İyi ve kötü yanıt gruplarında OKT ile MMK değişimi her üç genotip grubuna göre karşılaştırılmıştır. İyi yanıt grubunda en az MMK değişimi (μm) TC genotipinde -233, TT genotipinde -168, CC genotipinde -68 olup en çok MMK değişimi (μm) TC genotipinde -246, TT genotipinde -295, CC genotipinde -125 olarak saptanmış her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.380$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 İyi yanıt grubunda OKT de merkezi makula kalınlığının (MMK) en az ve en çok değişiminin genotiplere göre dağılımı

	En Az MMK Değişimi(μm)	En Çok MMK Değişimi(μm)	p Değeri
TC	-233	-246	0.380
CC	-68	-125	
TT	-168	-295	

Kötü yanıt grubunda en az MMK değişimi (μm) TC genotipinde -269, TT genotipinde -4, CC genotipinde -166 olup en çok MMK değişimi (μm) TC genotipinde -259, TT genotipinde -12, CC genotipinde -148 olarak saptanmış her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.143$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Kötü yanıt grubunda OKT de merkezi makula kalınlığının (MMK) en az ve en çok değişiminin genotiplere göre dağılımı

	En Az MMK Değişimi (μm)	En Çok MMK Değişimi (μm)	p Değeri
TC	-269	-259	0.143
CC	-166	-148	
TT	-4	-12	

Tedavi sırasında gelişen oküler yan etkilere bakıldığında 8 olguda PED, 12 olguda fibrozis ve 6 olguda hemoraji gelişmiştir. Bunların hepsi kötü yanıt grubunda saptanmıştır. İzlem süresince hiçbir olguda sistemik yan etki ya da endoftalmi görülmemiştir.

TARTIŞMA

YBMD, tüm dünyada 50 yaş ve üstü insanlarda en önemli körlük nedenidir (1). YBMD'nin önlenmesi ve özellikle ciddi görme kaybına yol açan yaş tip YBMD'nin tedavisi için birçok tedavi geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Yaş tip YBMD'nin temeli olan anjiyogenezin gelişimine yol açan en önemli faktör VEGF'dir. VEGF en az 6 yapısal proteinden oluşan geniş bir lipoprotein molekülüdür. VEGF ile endotel proliferasyonu ve vasküler geçirgenlik artmakta, neovaskülarizasyon gelişmektedir (44). Son yıllarda yapılan çalışmalar tedaviyi bu doğrultuda yönlendirmiş, intravitreal anti-VEGF tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve bu ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak anti-VEGF tedavi her hastada aynı sonucu vermemektedir. Anti-VEGF tedaviye yanıtı etkileyen faktörler arasında enjeksiyon uygulama rejimi, kombine tedavi uygulanması, başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu, subretinal hemoraji, PED, vitreomakuler adezyon, kistoid makula ödemi, kalın subretinal doku varlığı yer almaktadır (116-122). Anti-VEGF tedaviye yanıtı etkileyen diğer risk faktörleri yaş, sigara, ırk, genetik, antioksidan kullanımı, kan HDL düzeyi, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklardır (117).

Genetik faktörler açısından, Despriet ve ark. CFH Y402H varyantı için homozigot olmakla sigara kullanımının kombine etkisinin bağımsız etkilerin toplamından daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Hiç kullanmayanlara kıyasla, sigara kullananlarda YBMD riski 3.3 kat, iki CFH Y402H aleli bulunanlarda 1.5 kat, iki faktör de kombine olanlarda ise 34 kat artmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tedaviye iyi yanıt veren ve kötü yanıt veren gruplar arasında sigara kullanımı açısından fark saptanmamıştır.

Ranibizumab ile daha önce yapılan çok merkezli MARINA ve ANCHOR çalışmalarında bizim çalışmamızda olduğu gibi başlangıç lezyon genişliği büyük olanlarda ve başlangıç görme keskinliği düşük olanlarda tedaviye yanıtın kötü olduğu saptanmıştır (103-105). Çalışmamızda gruplar arasında başlangıç GK açısından fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmalarda tedavi öncesi yaşın da tedavinin sonucuna etki eden önemli bir faktör olduğu ileri yaşla stabilizasyonun olduğu, genç hastalarda ise tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir (103-105). Hastalarımızda yaş grupları benzer olduğu için böyle bir etki saptanmamıştır.

Lommatzsch ve ark.'nın seröz PED içeren 80 olguyu inceledikleri çalışmada pigment epitel yırtığı ve subretinal hemoraji gelişmesi sonucu sonuç görme keskinliğinin belirgin azaldığı görülmüştür bu çalışmadan da yola çıkıldığında PED varlığının tedaviye kötü yanıt gelişmesinde önemli bir faktör olması nedeniyle PED bulunan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir (123).

Bir diğer önemli faktör vitreomaküler adezyon varlığıdır. Çalışmamızda vitreomaküler adezyon bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Lee ve ark.'nın yapmış olduğu 148 vitreomaküler adezyon bulunan ve antiVEGF tedavi uygulanan olgu retrospektif incelenmiş ve tedavi sonrası görme keskinliklerinde artış saptanmamıştır (124).

Tedaviye yanıtı etki eden diğer önemli faktör genetik parametrelerdir. En önemli genetik belirteçler Apo E, CFH Y402H, PLEKHA1/ARMS2(LOC38771)/HtrA1, Kompleman faktör B, Kompleman komponent 2, VEGF, ABCA4, Excision-repair cross-complementing group 6 (ERCC6), Fibulin 5 (FBLN5) genleridir (8, 122). CFH YBMD'de üzerinde en çok çalışan gen olup son yıllarda bu gen polimorfizminin tedaviye yanıtı olan etkisi üzerinde çalışılmaktadır. CFH alternatif kompleman yolağı üzerinde etki göstermekte ve normal CFH, C3 aktivasyonunu engellemektedir. Varyant CFH ise kontrolsüz kompleman aktivasyonuna yol açarak anormal inflamasyona neden olmaktadır (66). YBMD prevalansının farklı etnik gruplar arasında büyük farklılıklar gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Buna ek olarak, bu gruplar arasında YBMD fenotipleri de oldukça heterojendir. CFH Y402H polimorfizmi de farklı toplumlarda farklı sonuçlar vermekle birlikte YBMD gelişimi açısından önem saptanmıştır. Fransa, Almanya, Çin, Rusya, Avustralya, İngiltere'de bu polimorfizmin YBMD gelişimi için anlamlı risk oluşturduğu saptanmıştır (125). Japon toplumunda ise bu ilişki saptanmamıştır (9). CFH gen polimorfizmi ile ilgili ilk çalışmalardan biri Ross ve ark. tarafından yapılmıştır. CFH ile, heterozigot alel taşıyan grupta 2.5 kat, homozigot alel taşıyan grupta 7.4 kat artmış YBMD riski, diğer kompleman faktör B/C2, C3, faktör I, CFH ilişkili protein 1 ve 3 ile zayıf ilişki saptanmıştır (61). Souied ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada sporadik 60 yaş tip YBMD ve ailesel 81 yaş tip YBMD olgusu, 91 sağlıklı kontrol grubu üzerinde Fransa'da CFH Y402H polimorfizmi çalışılmış, C alel sıklığı bizim çalışmamızda olduğu gibi YBMD olgularında anlamlı yüksek, CC ve CT polimorfizmi YBMD

olgularında anlamlı yüksek bulunup ailesel ve sporadik olgular arası anlamlı fark saptanmamıştır (126). Seitsomen ve ark.'nın yaptığı çalışmada 172 yaş tip YBMD olgusu değerlendirilmiş, lezyon boyutları FFA ile izlenerek, lezyon boyutları ile CFH Y402H polimorfizmi ilişkisi araştırılmış ve CC polimorfizmi olan olgularda lezyon ortalama 8.15 mm², CT pozitif olanlarda ortalama 7.05 mm² saptanmıştır. CC polimorfizmi geniş lezyonlarla ilişkili bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda da benzer olarak lezyon genişliği tedavi öncesi değerlendirilmiş ve tedaviye yanıtın geniş lezyon bulunanlarda kötü olduğu saptanmış ancak risk alelleri açısından farklılık saptanmamıştır.

Kloeckener ve ark.'nın ranibizumaba yanıt ile ilgili İsveç'te 126 intravitreal ranibizumab uygulanan YBMD olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada 63 iyi yanıt, 63 kötü yanıt grubunda bizim sonuçlarımızla benzer şekilde CC polimorfizm varlığı kötü yanıt ile CT ve TT iyi yanıt ile ilişkili ($p= 0.005$, $p= 0.006$) bulunmuştur (127). Lee ve ark.'nın 156 İntravitreal ranibizumab uygulanan yaş tip YBMD olgusunun görme keskinliği ve lezyon boyutu takibi CC polimorfizm varlığı % 37 artmış risk, TC polimorfizm % 25 artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi sonrası logmar görme keskinliği CC polimorfizmi ile 0.62, CT ile 0.71, TT ile 0.73 olarak saptanmıştır. Bu iki çalışmanın sonuçları da bizim sonuçlarımızla benzer olarak CC polimorfizmi varlığının tedaviye kötü yanıtta etkili olabileceğini göstermektedir (128).

Türkiye'de CFH Y402H polimorfizminin dağılımı ve tedaviye yanıt etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Soysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada 147 YBMD, 105 kontrol grubu incelenmiş, CFH Y402H ve LOC387715 A69S polimorfizmi çalışılmış ve YBMD grubunda CFH CC ve TC polimorfizmi diğer toplumlarla benzer olarak anlamlı yüksek, kontrol grubunda CFH TT polimorfizmi yüksek, LOC387715 kontrol grubunda GG ve GT, YBMD grubunda ise TT polimorfizmi anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu bulgular diğer ülkelerde yapılan çalışmalar ve sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (129). Nalçacı ve ark.'nın yaptığı çalışmada 75 yaş tip YBMD ve 75 kontrol grubu üzerinde CFH ve vitamin D reseptör (VDR) polimorfizmi çalışılmış ve YBMD ile CFH polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve VDR hasta ve kontrol grubu arası anlamlı farklı bulunmuştur (130). Yücel ve ark.'nın yaptığı YBMD ve kontrol grubundan oluşan

182 kişilik çalışma grubunda CFH Y402H CT polimorfizminin YBMD grubunda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (131). Bu bulgu çoğu Avrupa ülkesinde saptanan sonuçlarla ve bizim çalışma grubumuzdaki alel dağılımıyla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu bulunmaması nedeniyle toplumda YBMD sıklığı ve polimorfizm sıklığı direkt sonuç olarak verilememektedir. Ancak çalışma grubumuz Hardy-Weinberg dağılımına uymaktadır.

Tedaviye yanıtla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İlk çalışmalar fotodinamik tedaviye (FDT) yanıtla ilgili yapılmıştır. Seitsonen ve ark.'nın yaptığı çalışmada FDT ile tedavi edilen 88 yaş tip YBMD olgusu, tedaviye iyi yanıt ve kötü yanıt olarak ikiye ayrılmış, CFH Y402H polimorfizmi çalışılmış, iyi yanıt grubunda % 69.2 TT, % 68 TC, % 58.3 CC ile uyumlu olduğu görülmüştür (69). Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla birebir benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi iyi yanıt grubunda TT polimorfizmi anlamlı yüksek bulunmuştur. Goverdhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada 557 YBMD olgusu, 551 kontrol grubu üzerinde çalışılmış, 27 olguya FDT yapılmış ve her 3 grupta CFH Y402H polimorfizmi çalışılmıştır, YBMD olgularında CC, kontrol grubunda TC polimorfizmi anlamlı yüksek ($p= 0.0008, 0.0001$) saptanmıştır. FDT'e yanıtız grupta CC polimorfizmi anlamlı yüksek ($p= 0.038$) saptanmıştır (132).

2008-2011 yılları arasında Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) da sunulan bildirelere bakıldığında tedaviye yanıtla ilgili 15 çalışma olduğu saptanmıştır (133). Bu genetik çalışmaların altı tanesinde ranibizumaba yanıt, beşinde ise bevacizumab ve ranibizumaba yanıt birlikte incelenmiştir. Ehrlich ve ark., Desai ve ark., Tomita. ve ark.'nın çalışmalarında bevacizumab ve ranibizumab arasında genetik bileşenler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Lim ve ark. Apo E2 ile tedaviye yanıtın kötü olduğunu saptamıştır. De Hoolander ve ark. ranibizumaba yanıtta CFH CC polimorfizmini çalışmışlar ve CC polimorfizminin tedaviye kötü yanıt ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu görülmektedir. Menghini ve ark. da bizim çalışmamızla benzer olarak CFH Y 402 H CC polimorfizminin kötü yanıtta etkili olduğunu göstermiştir (133).

Teper ve ark.'nın 2010 yılında, 90 hasta üzerinde yaptıkları 1 yıllık prospektif izlemde intravitreal ranibizumab tedavisine yanıtta CFH Y402H, rs1061170,

ARMS2 A69S, rs10490924 polimorfizmleri çalışılmış ve sonuç olarak bu çalışma grubunda diğer çalışma grupları ve bizim çalışmamızdan farklı olarak CFH polimorfizmi grubunda fark saptanmazken, homozigot ARMS2 grubunda kötü yanıt saptanmıştır (122).

McKibbin ve ark.'nın yaptığı çalışmada 104 intravitreal ranibizumab uygulanan yaş tip YBMD olgusu üzerinde CFH Y402H, VEGF, HTRA1 polimorfizmi, bizim çalışmamızın değerlendirme kriterleri gibi ile benzer şekilde iyi yanıt ve kötü yanıt olarak iki gruba ayrılmış ve CFH Y402H TT, TC, CC polimorfizmleri ile % 34.6, % 56.6, % 56.5 oranlarında harf ve daha fazla artış saptanmıştır. VEGF ve HTRA 1 ile kısa dönemde düşük etki saptanmıştır (134). Saptanan aleller bizim çalışma grubumuzda da benzer olarak CC aleli ile daha fazla görme keskinliğinde azalma ve TT aleli daha fazla görme keskinliğinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Nischler ve ark.'nın 2011 yılında 197 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 6 hafta aralıklarla ihtiyaç durumunda bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgular ortalama 11.3 ay prospektif olarak izlenmiş ve CFH Y402H, rs 1061170 CC, TC ve TT polimorfizmlerinin tedaviye verilen yanıtta etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamızla da benzer olarak CC polimorfizmi saptanan olgularda tedaviye yanıtın kötü olduğu saptanmıştır (135). Brantley ve ark.'nın 86 bevacizumab ile tedavi edilmiş yaş tip YBMD olgusunu incelediği çalışmada CFH Y402H ve LOC387715 A69S polimorfizmi çalışılmış ve CFH TT genotipi ile daha geniş KNVM, CFH CC genotipi ile görme keskinliğinde % 10.5, CFH TT ve TC genotipi ile % 53.7 artış, LOC387715 ile tedaviye yanıtta anlamlı ilişki saptanmamıştır (136).

Bizim çalışmamızın sonuçları yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. CFH Y402H CC alelinin varlığı ile görme keskinliği artmamış ve tedaviye olumlu yanıt alınamamıştır. Yine çalışmamızın önemli bir diğer sonucu daha önce benzer çalışmalarla da gösterilmiş olan enjeksiyon öncesi başlangıç lezyon genişliği fazla olan olgularda tedaviye verilen yanıtın kötü olmasıdır.

Son dönemlerde bu çalışmalar doğrultusunda kompleman yolağına etki edecek ilaçlar geliştirilmektedir. Bunlar POT4 (Potentia Pharmaceuticals/Alcon), Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), ARC1905 (Ophthotech

Corporation), FCFD4514S (Genentech/Roche) olup henüz çalışma aşamasındadır (137, 138).

Çalışmamızın başlıca kısıtlayıcı özelliği kontrol grubu bulunmaması ve bu nedenle toplumdaki alel dağılımını direkt olarak vermemesidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile Türk toplumunda yaş tip YBMD olgularının intravitreal ranibizumab tedavisine verdiği yanıtta, CFH Y402H CC genotipinin varlığının tedaviye yanıtın kötü olmasına, TT genotipinin varlığının ise tedaviye verilen yanıtın iyi olmasına neden olduğu gösterilmiştir.

SONUÇLAR

1. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi FFA ile lezyon boyutları büyük olanlarda tedaviye yanıtın kötü olduğu görüldü.
2. Yaş tip YBMD nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanan hastalarda iyi yanıt grubunda TT genotipinin, kötü yanıt grubunda CC genotipinin anlamlı yüksek olduğu bulundu.
3. Başlangıç görme keskinliği her iki grupta benzer olup sonuç görme keskinliği üzerine etkisi saptanmadı.
4. Enjeksiyon sayısı her iki grupta benzer olup tedavi sonucu üzerine etkisi saptanmadı.
5. Diğer toplumlarda olduğu gibi bizim çalışma grubumuzda da TC genotipi iyi ve kötü yanıt gruplarında en yüksek dağılımı gösterdi.
6. İyi ve kötü yanıt gruplarında görme keskinliğinin değişim miktarının genotip ile ilişkili olmadığı saptandı.
7. Tedavi öncesi ortalama lezyon genişliği ile tedaviye yanıtta genotipin etkisinin olmadığı görüldü.
8. OKT ile merkezi makula kalınlığı değişiminin iyi yanıt grubunda anlamlı belirgin olduğu görüldü.
9. OKT ile merkezi makula kalınlığı değişiminin iyi ve kötü yanıt grubunda genotipten bağımsız olduğu görüldü.
10. Tedavi sırasında görülen yan etkilerin tümünün kötü yanıt grubunda geliştiği ve genotiplerle ilişkili olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Ngai LY, Stocks N, Sparrow JM, ve ark. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom. *Eye*. 2011; 25(6): 784–93.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, ve ark. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(4): 564-72.
3. Seddon JM, Sobrin L. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Albert D, Miller J, Azar D, Blodi B, eds. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007: 413– 422.
4. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, ve ark. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmol*. 2008; 115(1): 116–126.
5. Klein R. Race/ethnicity and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(2): 153–4.
6. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, ve ark. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010; 13 (10): 31.
7. Connell PP, Keane P, O'Neill EC, ve ark. Risk factors for age-related maculopathy. *J Ophthalmol*. 2009; 9: 360-764.
8. Leveziel N, Tilleul J, Puche N, ve ark. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011; 226(3): 87–102.
9. Tanaka K, Nakayama T, Yuzawa M, ve ark. Analysis of candidate genes for age-related macular degeneration subtypes in the Japanese population. *Mol Vis*. 2011; 17(1): 2751–8.
10. Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, ve ark. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(7): 4694–702.

11. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, ve ark. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980; 24: 335-610.
12. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1997; 104(1): 7-21.
13. Varma R, Foong WPA, Lai MY, ve ark. Four year incidence and progression of age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 741-751.
14. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, ve ark. The cause specific prevalence of visual impairment in an urban population - the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmol.* 1996; 103(11): 1721-6.
15. You QS, Xu L, Yang H, ve ark. Five-year incidence of age-related macular degeneration: The Beijing Eye Study. *Ophthalmol.* 2012; 8: 23.
16. Seddon JM, Reynolds R, Yi Yu, ve ark. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic and ocular factors. *Ophthalmol.* 2011; 118(11): 2203–2211.
17. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997; 25(1): 13-5.
18. Tian J, Fang K, Qin XY, ve ark. Case-control study of risk factors in age-related macular degeneration. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2012; 44(4): 588-93.
19. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(4): 571-3.
20. Ho L, Boekhoorn SS, Van Duijn CM. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(11): 4795-800.

21. Pan CW, Cheung CY, Aung T. Differential associations of myopia with majorage-related eye diseases: The Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmol.* 2012;10: 17.
22. Ikram MK, Van Leeuwen R, Vingerling JR, ve ark. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (9): 3778-82.
23. Krishnaiah S, Das TP, Kovai V. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in southern india: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 1146-50.
24. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, ve ark. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114 (10): 1193-6.
25. Klein R, Klein BE, Tomany SC, ve ark. Relation of smoking to the incidence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study *Am J Epidemiol* 1998; 147(2): 103-10.
26. Adams MK, Chong EW, Williamson E, ve ark. Alcohol and age-related macular degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2012; 15; 176(4): 289-98.
27. Moss SE, Klein R, Klein BE, ve ark. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1998; 105(5): 789-94.
28. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, ve ark. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(12): 1646 –1651.
29. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 741-7.
30. Meyers SM, Grene T, Gutman FA. A twin study of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120(6): 757-66.

31. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(4): 404-9.
32. Machalińska A, Kawa MP, Marlicz W, ve ark. Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2011; 11:1–9.
33. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104 (2): 216-9.
34. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003; 11(2): 20.
35. Cho E, Hung S, Willett WC, ve ark. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2): 209-218.
36. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD. Dietary fat and the risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(8): 1191-1199.
37. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts and fish intake. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(12): 1728- 1737.
38. Bromfield S, Keenan J, Jolly P, ve ark. A suggested association between hypothyroidism and age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2012; 37(6): 549-52.
39. Day S, Acquah K, Platt A, ve ark. Association of vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in medicare beneficiaries. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(8): 1070-1.
40. Klein ML, Schultz DW, Edwards A. Age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(8): 1082-8.
41. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 27.

42. Grossniklaus HE, Green WR. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically excised choroidal neovascularization. Submacular Surgery Trials Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(6): 745-9.
43. Ishibashi T, Sorgente N, Patterson R ve ark. Aging changes in Bruch's membrane of monkeys: An electron microscopic study. *Ophthalmologica*. 1986; 192(3): 179-90.
44. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye*. 1994; 8: 269-83.
45. Curcio C, Leigh Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997; 117: 329-339.
46. Boretsky A, Khan F, Burnett G, ve ark. In vivo imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 2012; 8: 28.
47. Fletcher DC, Schuchard RA, Renninger LW. Patient awareness of binocular central scotoma in age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(9): 1395-8.
48. Cukras C, Agrón E, Klein ML, ve ark. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmol*. 2010; 117(3): 489-99.
49. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ. Strategies for following dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2012; 48; 1: 6-10.
50. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, ve ark. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(3): 411-31.
51. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, ve ark. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57(5): 389-414.
52. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57(14): 1994–2009.

53. Novack GD. Neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 61-78.
54. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, ve ark. Correlation of SD-OCT features and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 8: 23.
55. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina.* 2011; 31(8): 1627–36.
56. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, ve ark. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmol.* 2011; 118(11): 2203-11.
57. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123(2): 199–206.
58. Hemminki K, Försti A, Li X, ve ark. Familial risks of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(3): 561–2.
59. Schwartz SG, Brantley M. Pharmacogenetics and age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2011; 11: 252-549.
60. Leveziel N, Tilleul J, Puche N, ve ark. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2011; 226(3): 87–102.
61. Ross RJ, Verma V, Rosenberg KI, Chan CC, Tuo J. Genetic markers and biomarkers for age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol.* 2007; 2(3): 443–457.
62. Adams MK, Simpson JA, Richardson AJ, ve ark. Can genetic associations change with age? CFH and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2012; 8: 29.
63. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009; 28(1):1–18.

64. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, ve ark. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(3): 559–575.
65. Van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, ve ark. Association analysis of genetic and environmental risk factors in the cuticular drusen subtype of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2012; 18: 2271-8.
66. Loyet KM, Deforge LE, Katschke KJ Jr, ve ark. Activation of the alternative complement pathway in vitreous is controlled by genetics in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 8: 28.
67. Chen H, Yu KD, Xu GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(8): 42464.
68. Cipriani V, Matharu BK, Khan JC, ve ark. Genetic variation in complement regulators and susceptibility to age-related macular degeneration. *Immunobiology.* 2012; 217(2):158–61.
69. Seitsonen S, Meri S. Complement factor H Y402H polymorphism and characteristics of exudative age-related macular degeneration lesions. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86: 390-4.
70. Weismann D, Hartvigsen K, Lauer N. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature.* 2011; 478: 77-81.
71. Issa PC, Chong NV, Scholl HPN. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249:163–174.
72. Mollness TE, Song WC, Lambris JD. Complement in inflammatory tissue damage and disease. *Trends Immunol.* 2002; 23: 61-63.
73. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, ve ark. Complement Factor H polymorphism in age related macular degeneration. *Science.* 2009; 308:385-9.

74. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, ve ark. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005; 308(5720): 421-4.
75. Donoso LA, Vrabec T, Kuivaniemi H. The role of complement Factor H in age-related macular degeneration: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010; 55(3): 227-46.
76. Shuler RK Jr, Hauser MA, Caldwell J, ve ark. Neovascular age related macular degeneration and its association with Loc 387715 and complement factor H polymorphism. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 63-7.
77. Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, ve ark. Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 8: 28.
78. Fritsche LG, Fleckenstein M, Fiebig BS, ve ark. A subgroup of age-related macular degeneration is associated with mono-allelic sequence variants in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 30; 53(4): 2112-8.
79. Gu H, Cui L, Liu NP. Association of M299V variant in ELOVL4 gene with exudative age-related macular degeneration in a Chinese population. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010; 46(2): 125-8.
80. Chakravarthy U, McKay GJ, de Jong PT, ve ark. ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the european eye study. *Ophthalmol*. 2012; 10: 23.
81. Stone EM, Braun T a, Russell SR, ve ark. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351(4): 346–53.
82. Schultz DW, Weleber RG, Lawrence G, ve ark. HEMICENTIN-1 (FIBULIN-6) and the 1q31 AMD locus in the context of complex disease: review and perspective. *Ophthalmic Genet*. 2005; 26(2):101-5.
83. Lukiw WJ, ve ark. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer’s disease (AD) and in age related macular degeneration (AMD). *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(1):105-116

84. Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, ve ark. HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle*. 2007; 6(9): 1122–1125.
85. Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, ve ark. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain*. 2011; 134(6): 1839-52.
86. Hattori H, Ito D, Tanahashi N, ve ark. T280M and V249I polymorphisms of fractalkine receptor CX3CR1 and ischemic cerebrovascular disease. *Neurosci Lett*. 2005; 10; 374(2): 132-5.
87. Sakurada Y, Mabuchi F, Yoneyama S, ve ark. Polymorphisms in ARMS2 (LOC387715) and LOXL1 genes in the Japanese with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(3): 499.
88. Ladas ID, Chatziralli IP, Kotsolis AI, ve ark. Intravitreal Ranibizumab versus thermal laser photocoagulation in the treatment of extrafoveal classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012; 228(2): 93-101.
89. Chiang A, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22(3): 199–204.
90. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12;(5): CD004004.
91. Kubicka-Trzaska A, Starzycka M, ve ark. Transpupillary thermotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Klin Oczna*. 2007; 109: 142-5.
92. Skaf AR, Mahmoud T. Surgical treatment of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26(3): 181-91.
93. Ozturk T, Oner H, Saatci AO, ve ark. Low-fluence photodynamic therapy combinations in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5(3): 377-83.
94. Wormald R, Evans J, Smeeth L, ve ark. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 7: 18

95. Virgili G, Novielli N, Menchini F, ve ark. Pharmacological treatments for neovascular age-related macular degeneration: can mixed treatment comparison meta-analysis be useful? *Curr Drug Targets*. 2011; 12(2): 212-20.
96. Friberg TR, Tolentino M, Weber P, ve ark. Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration: the LEVEL study. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(12): 1611–7.
97. Gragoudas ES, ve ark. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2805.
98. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, ve ark. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26: 495-511.
99. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, ve ark. Intravitreal bevacizumab (avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2006; 113: 363-372.
100. Luthra S, Naryanan R, Marques EA, ve ark. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006; 26: 512-518.
101. Brantley MA, Osborn MP, Sanders BJ, ve ark. Plasma biomarkers of oxidative stress and genetic variants in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3): 460–467.
102. Thakkestian A, McEvoy M, Chakravarthy U, ve ark. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012; 1; 176(5): 361-72.
103. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, ve ark. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(6): 850–857.
104. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, ve ark. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2007; 114(2): 246–52.

105. Colquitt JL, Jones J, Tan SC, ve ark. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *Health Technol Assess.* 2008;12(16).
106. Kourlas H, Abrams P. New drug ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther.* 2007; 29(9): 1850-61.
107. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM ve ark. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor trap-eye). *Retina.* 2012; 32: 434-457.
108. Zampros I, Praidou A, Brazitikos B, ve ark. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2012; 2012: 319728.
109. Hörster R, Ristau T, Sadda SR, ve ark. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(5): 645–52.
110. Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW, ve ark. Anti-VEGF treatment strategies for wet amd. *J Ophthalmol.* 2012; 2012: 786870.
111. Yip PP, Woo CF, Tang HHY. Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration using single session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 754-8.
112. He S, Kumar SR, Zhou P, ve ark. Soluble EphB4 inhibition of PDGF-induced RPE migration in vitro. *Invest Ophthalmol Vsi Sci.* 201; 51: 543-552.
113. Nakamura T, Miyakoshi A, Fujita K, ve ark. One year results for photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2012; 2012: 154659.
114. Dugel PU, Bebhuk JD, Nau J, ve ark. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). *Ophthalmol.* 2012.

115. Souied EH, Leveziel N. Toward personalized medicine for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(3): 427-8.
116. Lichtinger A, Caraza M, Galbinur T, ve ark. Factors associated with early detection of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in the clinic setting. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14(6): 363-6.
117. Francis PJ. The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2011; 109: 115–56.
118. Orlin A, Hadley D, Chang W, ve ark. Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina.* 2012; 32(1): 4–9.
119. Bloch SB, la Cour M, Sander B, ve ark. Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta Ophthalmologica.* 2011; 7: 1–6.
120. Nishimura T, Machida S, Harada T, ve ark. Retinal ganglion cell function after repeated intravitreal injections of ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 1073-82.
121. Shaw PX, Zhang L, Zhang M, ve ark. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 21;109(34):13757-62.
122. Teper SJ, Nowinska A, Pilat J, ve ark. Involment of genetic factors in the response to a varible dosing ranibizumab treatment regimen for age related macular degeneration. *Mol Vis.* 2010; 16: 2598-604.
123. Lommatzsch A. Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: clinical characteristics and therapeutic options. *Ophthalmologe.* 2010; 107(12): 1115-22.
124. Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2011; 118(1): 101-10.

125. Spencer KL, Glenn K, Brown-Gentry K, ve ark. Crawford. Population differences in genetic risk for age-related macular degeneration and implications for genetic testing. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(1): 116-7.
126. Souied EH, Leveziel N, Richard F. Y402H Complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis.* 2005; 11: 1135-40.
127. Kloeckener B, Barthelmes D, Labs S. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 4694-4702.
128. Lee AY, Raya AK, Kymes SM, ve ark. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 610–613.
129. Soysal Y, Inan UU, Küsbeci T, ve ark. Age-related macular degeneration and association of CFH Y402H and LOC387715 A69S polymorphisms in a Turkish population. *DNA Cell Biol.* 2012; 31(3): 323-30.
130. Nalçacı S, Akın H, Menteş J.Yaşa bağlı makula dejenerasansı olan bireylerde CFH Y402H tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve vitamin D reseptör(VDR) gen polimorfizmleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. TOD 43. Ulusal Kongresi Özet Kitabı, 2009; 106.
131. Yücel D, Yılmaz M, Durukan AH, ve ark. Association of CFH Y402H polymorphism with both forms of advanced age-related macular degeneration in Turkish patients. *Ophthalmic Genet.* 2012; 33(3): 144-9.
132. Goverdhan SV, Hannan S, Newsom RB, ve ark. An analysis of the CFH Y402H genotype in AMD patients and controls from the UK, and response to PDT treatment. *Eye.* 2008; 22(6): 849-54.
133. Micieli JA. Can genetic factors predict response to antivascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration? *Can J Ophthalmol.* 2011; 46(6): 549-51.

134. McKibbin M, Ali M, Bansal S, ve ark. 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: 208-212.
135. Nischler C, Oberkofler H, Ortner C, ve ark. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89(4): 344-9.
136. Brantley MA, Fang AM, King JM, ve ark. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmol.* 2007; 114: 2168-2173.
137. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, ve ark. Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(5): 639–44.
138. Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HPN. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(2): 163–74.