

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİMDALI

SENİL MAKÜLA DEJENERESANSINDA DOKU TIPLENDİRİLMESİ
(KLİNİK VE LABORATUVAR)
ARAŞTIRMA

48036

Y.İ. YÜKSEKOKULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZLEM ŞAHİN
ANKARA 1995

İÇİNDEKİLER :

	<i>Sayfa no</i>
I) GİRİŞ	1
II) GENEL BİLGİLER	2
III) GEREÇ VE YÖNTEM	15
IV) BULGULAR	19
V) TARTIŞMA VE SONUÇ	30
VI) ÖZET	35
VII) KAYNAKLAR	36

D) GİRİŞ

Yaşa bağı maküla dejeneresansı (SMD), 65 yaş ve üzeri beyaz ırkta en önemli kalıcı görme kaybı nedenini oluşturmaktadır. Prevelansı yaş ile orantılı olarak artmakta, 50-65 yaş gurubunda %2 iken, 75 yaş ve üzeri popülasyonda %28'e yükselmektedir (14,18,59). Etkilediği popülasyonun genişliği ve oluşturduğu hasarın ciddiyetine rağmen etiopatogenezi hakkında kesin bir bilgi öne sürülememektedir. SMD patogenezinde herediter, genetik, otoimmün, metabolik çevresel olmak üzere multifaktorial poligenetik etkileşimlerin rol oynadığı düşünülmektedir. SMD'li olgularda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla bu olguların %20'sinde SMD'li birinci dereceden akrabalarının olduğu saptanmıştır (15). Bunun yanısıra tek yumurta ikizlerinin takibinde benzer sürelerde, benzer lezyonlara sahip SMD geliştirdikleri gösterilmiştir (12,46,47). Son yıllarda SMD'li olgularda yapılan immünolojik çalışmalarda %46 olgu serumunda otoantikörlere rastlanılmıştır. Bu antikörların retina astrositleri glial fibriller asit protein (GFAP)'ne karşı geliştikleri ve astrositlerle fonksiyonel benzerlik gösteren retina pigment epitel (RPE) hücreleri ile çapraz reaksiyon verdikleri gösterilmiştir (24,50).

Çalışmamızda SMD patogenezinde öne sürülen herediter genetik ve otoimmün faktörler göz önünde tutularak, ortak doku gurubu antijenlerinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

II) GENEL BİLGİLER

Yaşa bağı maküla dejeneresansı , maküler bölgede retina pigment epitel (RPE)-fotoreseptör kompleksi harabiyeti ,drusen birikimi,Bruch membranı iç kollajen tabakasında kalınlaşma, hücre sel immün cevap sonucunda oluşan Bruch membranı çatlaklarından koriokapillerlerden köken alan yeni damarların retrina altına doğru ilerlemesi ve koroid neovasküler membran (CNVM) formasyonu , patolojik sürecin areolar atrofi yada diskiform skar ile sonlanmasıyla karakterizedir (30,31,41,67).

MAKÜLA-RPE-FOTORESEPTÖR KOMPLEKSİ- BRUCH MEMBRANI ANATOMİSİ

MAKÜLA LÜTEA (SANTRAL RETİNA)

Yaklaşık 5.5 mm çapında olup , optik diskin 1.5 disk çapı temporalinde ve temporal vasküler arkadlar içinde yer alır ve perifer retina ile çevrelenir (13,48).

RPE-FOTORESEPTÖR KOMPLEKSİ

RPE hücreleri koroidal kan akımı ile nöroretina fotoreseptör tabakası arasında kritik bir interfaz oluşturup nöroretinanın fizyolojik ve yapısal integrasyonunu sağlar. Fagositoz yapan hücrelerin tüm özelliklerini içerir. RPE hücre fonksiyonları arasında fotoreseptör dış segment fagositozu, Vitamin A derivasyonlarının fotoreseptörlere transportu ile vizüel pigment rejenerasyonu ve apikal yüzeylerinde yer alan zonula okludens tipi bağlantılarla dış kan retina bariyerini oluşturmak bulunur (25,48).

BRUCH MEMBRANI

Koriokapiller ile RPE hücre tabakası arasında yer alan 7 mikron kalınlığındaki Bruch membranı , koriokapiller endotel bazal membranı, dış kollajen tabaka , elastik kat, iç kollajen tabaka ve RPE bazal membranı olmak üzere beş kattan oluşmaktadır(13,48) .

MAKÜLER NÖROGENEZ

Fovea doğumdan hemen sonra immattırdır . Foveada gestasyonun 5. ayından itibaren başlayan morfogenez postpartum 15-45 aya kadar devam eder . Fovea morfogenezi , RPE hücreleri pigment granülleri tarafından etkilenebilmektedir. Maküler nörogenez sırasında SMD oluşumu için gerekli faktörler kodlanır ve bu şekilde kişisel predispozisyon gelişir (30).

MAKÜLER BÖLGEDE YAŞA BAĞLI GELİŞEN DEĞİŞİKLİKLER

Sıklıkla 30 yaş ve üzerinde primer koni hücrelerinin harabiyeti sonucu retinanın dış nükleer tabakasında nükleus kaybı, koni hücrelerinin harabiyetine sekonder olarak gelişen RPE dejenerasyonu ve Bruch membranı dış kollajen tabakada kalınlık artışı izlenir (30,31,67,68).

SENİL MAKÜLA DEJENERESANSI PATOLOJISI

Senil maküla dejeneresansında, maküler bölgede diffüz yada fokal primer RPE disfonksiyonu ve RPE hücre değişikliklerine sekonder gelişen özellikle koni tip fotoreseptör hasarı, bazal laminar, bazal lineer depositler ve drusen formasyonu , Bruch membranı iç kollajen tabakada kalınlaşma ve hücre sel immün cevap sonucunda Bruch membranında oluşan çatlaklardan korio-kapillerlerden köken alan yeni damarların retina altına doğru ilerlemesiyle koroid neovasküler membran (CNVM) formasyonu , patolojik sürecin

diskiform skar yada areolar atrofi ile sonlanması izlenmektedir (5,28,31,41,66,68,75).

DRUZEN FORMASYONU

Druzen oluşumundaki ilk evre ,RPE hücrelerinde lizozomal aktivitenin artması ile gelişen dejenerasyon, fragmentasyon ve otofagositoz sonucu oluşan materyalin lipofuksin şeklinde birikmesidir (9,19). Komşu RPE hücrelerinde reaksiyoner olarak hiperplazik ve metaplasik dönüşüm izlenir .

Druzen'in ultrastrüktürel yapısında lipofuksinin yanı sıra metaplastik RPE hücreleri tarafından sentezlenen ve ekstrasellüler makromoleküller polimerizasyona uğrayan, 100-120 nm arasında değişen geniş aralıklara sahip anormal yapıda tip 4 kollajen, heparan sülfat proteoglikan (HSPG), laminin ve fibronektin bulunur (22,41,71). Bu materyaller eozinofilik ve periodik asit shift pozitifdir.

Druzen, klinik görünüm olarak sıklıkla bilateral, simetrik, maküler bölgede yer alan sarı-beyaz renkli depositlerdir.

Druzen ,bazal laminar, sert ve yumuşak olmak üzere 3 tipe ayrılır ve prognostik önem taşırlar(5,13).

BAZAL LAMINAR DRUZEN

Çok sayıda ,küçük , sınırları belirgin, yüzeyden hafif kabarık, sarı-beyaz renkli lezyonlardır Bazal laminar druzen, fundus flöresein anjiyografi , (FFA)'da erken dönemde yıldızlı gökyüzü (stars in the sky) manzarası verir (67,68).

SERT DRUZEN

Çapları 50 mikrondan küçük,sınırları belirgin, sarı-beyaz renkli depositler şeklinde

izlenirler .Distrofik kalsifikasyon içerebilirler. Druzen üzerindeki yada çevredeki RPE hücre değişiklikleri (hipertrofi, atrofi, attentasyon, migrasyon) izlenir .

FFA'da erken fazda RPE depigmentasyonu ve atrofisinden kaynaklanan hiperflöresein gösteren pencere defekti izlenir . Geç dönemde koroidal flöresein kaybolunca boyanmayan druzen hipoflöresein alanlar şeklinde izlenir (5,13).

YUMUŞAK DRUZEN

Çapları 50 mikron ve üzeri, sınırları belirsiz, konfluens eğilimi gösteren, sarı renkli birikintilerdir.

FFA'da arterial fazda multiple hiperflöresein spotlar izlenir.Geç fazda eğer druzen boyanmışsa koroidal flöresein kaybolduktan somrada ekstravazasyon göstermeyen hiperflöresein alanlar izlenir (13,67,68). Geç fazda boyayı tutan druzen'nin CNVM geliştirme riski yüksektir. Bunun yanısıra geç koroidal dolma ve zayıf flöresein gösteren druzen'nin histopatolojisinde Bruch membranında difüz kalılaşma ve yüksek konsantrasyonda nötral lipid izlenir.Bu tip FFA bulgusu gösteren druzen'nin seröz pigment epitel dekolman (PED) geliştirme riski yüksektir (5,13).

DRUZEN DİNAMİĞİ

Druzen sayısı, içeriği ve yüzey alanı zamanla değişiklik gösterir(5,13). Dinamik sürece göre druzen aşağıdaki şekildeki gibi tiplendirilmiştir ve tipler arasında zaman içinde geçişlilik izlenir (13,22,72) (Şekil 1).

Sert <-----> Semisolid <-----> Yumuşak <-----> Regresyon
gösteren

Şekil 1: Druzen'nin dinamik süreci

JEOGRAFIK (AREOLAR) ATROFI (KURU TIP)

RPE atrofi yada kümelenmesi şeklinde dezorganizasyon ile maküler rüflede azalma, fotoreseptör hücrelerinden özellikle koni kaybı ve sınırları belirgin atrofi alanları ile karakterizedir (5,13).

Maküler bölgede RPE-fotoreseptör kaybı ile oksijen ve nütrisyon gereksiniminin azalması sonucu koroidal interkapiller septada kalınlaşma ve hyalin dejeneresansı, koriokapiller skleroz ve atrofi izlenir (5,55).

EKSÜDATİF FORM (YAŞ TIP)

Risk Faktörleri:

- 1- Çapı 50 mikron ve üzeri köftens eğilimi gösteren yumuşak druzen
- 2- Bazal lineer depositler
- 3- Intrabruç membran dekolmanı
- 4- RPE hiperplazisi ve metaplastik dönüşümü
- 5- Koriokapillerin, interstisyel dokuda biriken depositler sonucu kompresyonu
- 6- Koriokapiller yapının sinüzoidal şekilden tübüler şekile dönüşümü ile kapiller yüzey alanında azalma ve koroidal iskemi oluşumu (FFA'da koroid doluş süresindeuzama)
- 7- Maküler bölgede koroidal arteriol skleroz ve attenüasyon sonucu maküler perfüzyonda azalma ve maküler hipoksi oluşumu (2,3,5,29).

KOROİD NEOVASKÜLER MEMBRAN PATOGENEZİ

Fizyolojik koşullarda normal morfolojiye sahip RPE hücre bazal membranı normal yapıda tip 4 kollajen, HSPG ve laminin içerir. Metaplastik RPE hücre bazal membranı ise geniş aralıklı tip 4 kollajen, HSPG, laminin ve normal yapısında bulunmayan

fibronektin sentezlerler. Fibronektin,vasküler endotel hücreleri için güçlü mitojenik özelliğe sahiptir (57) .

RPE hücreleri aynı zamanda, lokal hipoksi ve hidrofobik Bruch membranı varlığında, insulin benzeri büyüme faktörü (ILGF), transforming growth faktör beta1 ve beta2 (TGFB1-B2),interlökin 6 (IL 6) ve interlökin 8 (IL 8), basik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), vasküler endotel büyüme faktörü ve makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokinler salgılar. Aynı zamanda kolesterol ve fosfolipid içeriği yüksek olan bazal lineer depositlerin ve yumuşak druzen'nin Bruch membran iç kollajen tabakada fokal konsantrasyonu, endotel hücreleri, polimorfonükleer lökosit, lenfosit, monosit'den zengin immünokompetan hücre atraksiyonunu oluşturarak hücreyel immün cevabı doğurur (Atraktif Hipotez). Bruch membran iç kollajen tabakada hücreyel immün cevap sonucunda düşük dereceli kronik enflamasyon ve transforme makrofaj histiosit ,epiteloid hücre ve dev hücreden oluşan granülatöz doku reaksiyonu izlenir(45,50,52).

Bruch membranında T-lenfositleri tarafından aktive olan makrofajlar kollajenaz ve elastaz salgılayarak Bruch membran incelmesi ve erozyonuna neden olurlar . Aktive makrofajlar aynı zamanda endotel hücreleri ve perisitler için büyüme faktörleri de salgılar(7,32).

Sonuç olarak koroiokapillerlerden köken alan yeni damar oluşumları perisiter proseslerle birlikte, aktive makrofajlar ve tomurcuklanma gösteren yeni damar başındaki endotel hücreleri tarafından erode edilen Bruch membranına doğru ilerleme gösterir, CNVM oluşumuna yol açar (4,9) .

KOROID NEOVASKÜLER MEMBRAN (CNVM)

CNVM ,RPE hiperplazisi nedeniyle yeşil-gri renkli,yuvarlak-oval şekilli bir lezyon olarak gelişir (2,5).

Klinik olarak belirgin ve okült tip olmak üzere iki şekilde incelenir (13):

Belirgin CNVM: FFA'da erken fazda, retina damarları dolmadan önce yeni damarlarda flöresein izlenir. Venöz fazda ise bu damarlardan sızıntı saptanır. Geç dönemde de yeni damarlardan progresif olarak süren sızıntı izlenir .

Okült CNVM: Seröz PED, subretinal hemoraji, subretinal turbiditede artışı yada pigment varlığı nedeniyle FFA'da CNVM'den gelişen sızıntı blokları ve CNVM izlenemez. Okült CNVM tüm CNVM'lerin %50'sini oluşturmaktadır (13,16).

Eksüdatif tipte görme kaybı oluşturan nedenler arasında retinanın yada RPE'in seröz yada hemorajik dekolmanı ve diskiform skar oluşumu gelmektedir(13)

SERÖZ RETİNA PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI (PED)

Seröz PED sarı-turuncu renkli, yuvarlak-oval, keskin sınırlı kubbe şeklinde izlenir. FFA'da erken fazda RPE altında hızlı ve uniform flöresein geç dönemde ise PED sınırlarını geçmeyen flöresein izlenir (5,13).

DİSKİFORM SKAR

Subretinal hemoraji organizasyonu sonucu gelişir. Boyutları sıklıkla 1 disk çapından büyük sarı,kahverengi bir lezyondur (5,13).

FFA'da geç boyanma ve persistan damarlardan dolayı sızıntı izlenir(21,52).

Diskiform skar ve CNVM sıklıkla bilateral ve simetrik olma eğilimi gösterirler.

Bir gözünde diskiform skar tesbit edilen olguların diğer gözünde 1 yıl içinde skar geliştirme

riski % 7.5, 5 yıl içinde ise % 30-50 arasında değişiklik gösterir(39,61). CNVM ve diskiform skarın simetrik olma eğiliminin major histokompatibilite kompleksi (MHC)'ne bağlı ve otozomal dominant olarak aktarılan immün response (IR), gen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,60) .

Major Histokompatibilite Kompleks (MHC), kromozom 6'nın kısa kolunda yer alan 3500 kilobaz (kb) genişliğinde Deoksiribonükleik asit (DNA), segmenti içeren ve total genomun yaklaşık 1/3000'ini oluşturan, yüksek oranda polimorfizm gösteren bir lokustur(1).

MHC ilk kez 1940 yılında saptanmış ve graft reddinde primer rol oynadığı öne sürülmüştür (1) .

MHC'in fizyolojik immün cevaptaki rolü ise 1960 yılında Baruj Benacerraf, Hugo McDevitt ve ark. tarafından gösterilmiştir (1) .

MHC Klas I (HLA B-C-A) gen ürünleri organizmada bulunan tüm çekirdekli hücreler ve plateletler tarafından sentezlenir ve hücre membranına bağlı bir şekilde hücre yüzeyinde yer alır(1). Alfa ve Beta olmak üzere birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlanmış iki ayrı polipeptid zincirinden oluşur. Alfa 44 kilodalton (KD) molekül ağırlığında olup MHC tarafından sentezlenirken, Beta 12 KD molekül ağırlığında olup kromozom 15 üzerinde yer alan gen tarafından sentezlenmektedir(1).

MHC Klas II (HLA DP-DQ-DR) molekülleri ise sadece makrofaj, monosit, T ve B lenfositleri tarafından üretilmektedir(60).

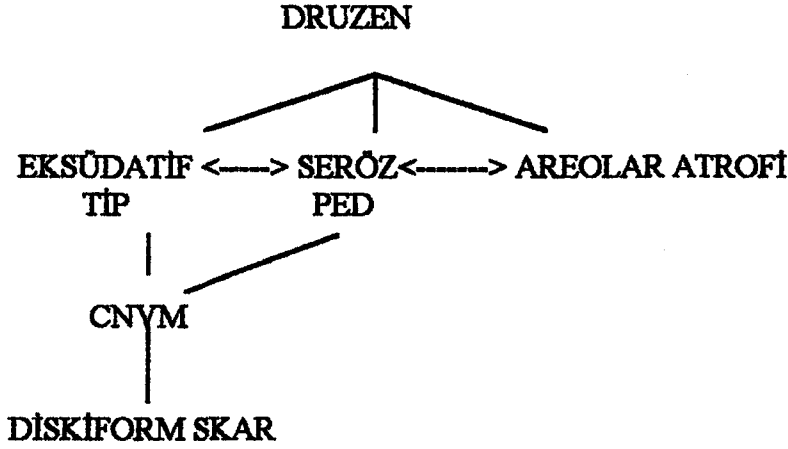
Hücre membranında yerleşim gösteren, birbirlerine kovalen olmayan bağlarla bağlanmış, 32-34 KD arasında değişen moleküller ağırlığına sahip Alfa ve 29-32 KD

arasında değişen moleküler ağırlığa sahip Beta polipeptid zincirlerinden oluşmuşlardır(1). Klas I moleküllerinden farklı olarak Klas II Alfa ve Beta polipeptid zincirlerinin t mt  MHC tarafından sentezlenmektedir . Klas I ve Klas II molekülleri hücre membranı yüzeyinde alfa helikal yapıya sahiptir . Her iki molekulde ekstrasellüler yerleşimli peptid bağlanma bölgesi ve immünoglobülin benzeri bölgeye, intramembran yerleşimli transmembran ve intrasitoplazmik yerleşimli sitoplazmik bölgeye sahiptir (1,60).

Klas I ve Klas II moleküllerinin peptid bağlanma bölgeleri protein yapısındaki antijenlerle ilişki kurar. Klas I moleküllerinde bu bölge yüksek oranda polimorfizm içerirken, Klas II moleküllerinde spesifik antijen affinitesi gösterir(1) . Klas I yada Klas II peptid bağlanma bölgeleri ile ilişki kuran antijenler, T-lenfositlerini aktive edici kompleks özelliğini kazanırlar. Klas I antijen kompleksi CD8+ sitotoksik T-lenfositleri (CTL)'ni aktive ederken, Klas II antijen kompleksi CD4+ T-lenfositlerini aktive etmekte ve hüresel immünitenin ilk basamağını oluşturmaktadır(1,60) .

CD4+ T-Lenfosit aktivasyonu MHC'e bağlı otozomal dominant olarak aktarılan immün cevap(IR) geni tarafından kontrol edilmektedir(1) . Aktive T-hücrelerinden salgılanan sitokinler RPE hücrelerinde MHC'e bağlı Klas II antijen ekspresyonuna neden olurlar(51). Klas II antijen ekspresyonu gösteren RPE hücreleri retinada resident antijen prezante eden hücre (APC), özelliğini kazanıp oküler imm nt tde rol oynar ve CNVM davranışı ile diskiform skann boyutlarını belirler (21,53).

Sonuç olarak SMD'de gelişen patolojik pro esler aşağdaki Şekil gibi özetlenebilir(Şekil 2):



Şekil 2 : Senil Maküla Dejeneresansında Patolojik Proçes

SENİL MAKÜLA DEJENERESANSI RİSK FAKTÖRLERİ

SMD gelişiminde çeşitli risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunların içinde en önemli faktör yaşır. Yapılan çeşitli çalışmalarla SMD prevelansının her iki cinste yaş ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. 60-64 yaş gurubunda %2.3, 65-69 yaş gurubunda %5.9, 70-74 yaş gurubunda %12.1 ve 75-80 yaş gurubunda ise %27.3 olarak saptanmıştır(5,13).

SMD gelişiminde bir diğer risk faktörü kahtsal özellik taşıyan ırktır. Beyaz ırkın SMD gelişimi için risk oluşturduğu öne sürülmektedir(42). Asya ve siyah ırkta SMD prevelansı düşüktür. Rodezya'lı zencilerde yapılan bir çalışmada SMD insidansı % 1.13 olarak gösterilmiştir. Güney Afrika'lı Bantularda ise insidans beyaz ırka göre oldukça düşük saptanmıştır(23).

Hipermetropi ve iris rengi gibi kişisel özelliklerde SMD gelişimini etkilemektedir(13,37) Hipermetropların uzun süreli gözlük yada kontakt lens kullanmalarından kaynaklanan ışığın fototoksitesi yüksek olan mavi dalga boyunun absorpsiyonu gerçekleşir. Koyu renkli irislielerde de iris pimentleri tarafından ışık absorbe edilerek fototoksitesi azaltılır

Yaşam içinde uzun süreli solar radyasyona maruz kalma ile SMD arasında korrelasyon saptanmıştır. Özellikle ultraviyole ve mavi dalga boyundaki ışıklar (< 460 nm), fotoreseptör dış segmentindeki doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar (27). Lipid peroksidasyonu ile oluşan serbest oksijen radikalleri (singlet oksijen, superoksit anyon) RPE hücreleri, Bruch membranı ve koriokapiller endoteline hasar verir (61). Foveadaki xantofil, koroid ve RPE hücrelerinde melanin pigmenti fotooksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterir. Aynı zamanda koroidal kan akımı ile oksidasyon sonucu oluşan ısı ortamdan uzaklaştırılır (25).

Fotooksidatif hasardan koruyucu diğer etkenler arasında kornea ve lens gelir. Özellikle yaşlılarda gelişen nükleer skleroz mavi dalga boyunu absorbe etmektedir (34).

SMD gelişme riskinin afaklarda fakik yada pseudofakiklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir(44).

SMD'li olguların % 20'sinde aile öyküsü pozitifdir (15). Otozomal dominant geçiş patterni saptanmıştır (11,36). Tek yumurta ikizlerinin takibinde dizyotik ikizlere oranla druzen ve CNVM geliştirme zamanı ve simetrisi açısından daha fazla konkradans izlenmiştir(11,44,45).

Bunların yanı sıra diğer risk faktörleri arasında vitamin A-C-E eksikliği, çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se) eksikliği, kısa boy, akciğer vital kapasitede azalma, akciğer enfeksiyonu hikayesi bulunması, atheroskleroz, hiperlipidemi, hiperkolesteremi, kardiovasküler hastalık, hipertansiyon, el kavrama gücünde azalma, hemotokrit ve lökosit konsantrasyonunda artma bulunur(2,5,38,49,54).

Hemodinamik çalışmalarla kan akımının patolojik özelliklerinden dolayı koriokapiller perfüzyon hızında azalma saptanmıştır (29) . Buna bağlı olarak SMD erken dönemde eritrosit fleksibilitisini arttıran pentofilin yada vazodilatasyon özelliği olan nikotomik asit ile tedavi sonrasında görme artışı saptanmıştır(29). Bunun yanısıra yine SMD erken dönemde potent vazodilatatör olan prostoglandin E denenmiş ve artan hemotokrit konsantrasyonunu azaltmak amacıyla hemodilüsyon uygulanmıştır(29) .

Sistemik olarak kullanılan ilaçlardan özellikle hipnotiklerin SMD riskini arttırdığı öne sürülmektedir(28) .

Sigara içmenin ,özellikle erkeklerde CNVM gelişme riskini ve laser fotokoagülasyondan sonra rekürrensleri arttırdığı öne sürülmektedir (8,72) .

SENİL MAKÜLA DEJENERESANSLI OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİLERİ

SMD'li olguların druzen sayısı boyutları ve içeriğindeki değişiklikler açısından regüler takipleri önemlidir (31) .

Bu olguların Amsler kartları ile takiplerinde eksüdatif değişiklikler erken dönemde yakalanabilir.

Atrofik tip progresyonu hiç bir tedavi şekli ile etkilenememektedir(5,13). Jukstafoveal (Foveal avasküler zon (FAZ) merkezinden 1-200 mikron arası uzaklıkta), ve ekstrafoveal (FAZ merkezinden 200 mikrondan daha fazla uzaklıkta) yerleşim gösteren CNVM için , Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu'na göre argon yeşil yada kripton fotokoagülasyon tedavisi uygulanır (5,13).

Subfoveal membran (CNVM'nin en az bir parçası FAZ içinde) , tedavisinde kontrolsüz bir kanamayı engellemek amacıyla fotokoagülasyon yada membranın cerrahi

eksizyonu uygulanabilir(42,43).

Günümüzde subfoveal membran tedavisinde medikal yaklaşım denenmektedir(6). Bu amaçla tüm hücrelerde sentezlenen, glikoprotein yapısında olan sitokin interferon alfa 2a (Roferon- A) ve interferon alfa 2 a'dan 23. amino asit arjinin yerine lizin gelerek değişiklik gösteren interferon alfa 2b kullanılmaktadır(20,33,40,56)

III) GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma gurubu kapsamına yaşa bağlı maküla dejeneresansı tanısı ile takip edilen 9 erkek , 11 kadın olmak üzere 20 olgunun toplam 40 gözü alınmıştır.

Kontrol gurubu ise presbyopia tanısı ile kliniğimizde takip edilen, belirgin bir sistemik hastalığı olmayan 5 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 22 olgunun 44 gözünden oluşmuştur.

Çalışma ve kontrol gurubundaki olguların Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümleri Schiötz tonometresi ile tansiyon oküler değerlendirmeleri, biyomikroskopik muayeneleri, fenilefrin ve sikloplejin ile pupil dilatasyonunu takiben Goldman 3 aynalı lensi ile fundus muayeneleri yapılmıştır.

Çalışma gurubundaki olguların Zeiss FK 40 fundus kamera ile kodak ekstrakrom 100 ASA'lık film kullanılarak renkli fundus fotoğrafları ve ILFORD HP5 400 ASA'lık film kullanılarak fundus flörescin anjiyografileri çekilmiştir.

Çalışma ve kontrol gurubundaki tüm olguların doku tiplendirilmesi Dyna-Beads yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

DYNA-BEADS YÖNTEMİ

Dyna-Beads yöntemi immünomagnetik hücre izolasyon yöntemi olup HLA- Klas I ve Klas II doku tiplerinin tayininde kullanılmaktadır(58). Bu amaçla tüm olgulardan alınan heparinize kan örnekleri 1 ml PBS(Fosfat Buffer Saline Solüsyon) karıştırıldıktan sonra 4 ml histopak üzerine tabakalandırılır ve 2000 cpm'de 20 dakika santrifüj edilir. Santrifüj tamamlandıktan sonra tüplerdeki plazma kısmı atılarak altta kalan hücreler polisterilen tüplerle konur ve üzerlerine Klas I ve Klas II doku antijenleri için hazırlanmış Dyna-Beads

soltüsyonundan 100 mikrolitre eklenir. Dyna-Beads ile karıştırılan örnekler 5 dakika süreyle buzlu kap içinde hafifçe çalkalanır. Karışma işlemi tamamlandıktan sonra tüpler mıknatıslı holder içine alınarak en az üç kere yıkanır. İlk yıkama için üç, ikinci ve üçüncü yıkamalar için birer dakika yeterlidir. Yıkama soltüsüyonu olarak PBS kullanılır ve tüpler holder içinden çıkarılmadan yıkama işlemi tamamlanmalıdır. Yıkama işlemi devam ederken fetal calf serumdan 50 mikrolitre ve PBS'den 2.5 ml karıştırılarak hücre resüspansiyonu sağlanır. Yıkama işlemi bitirildikten sonra hücreler Klas I doku antijenleri için 100, Klas II doku antijenleri için 50 mikrolitre , fetal calf serum-PBS soltüsüyonu ile süspansiyon haline getirilirler. Yaklaşık 3 ml olacak şekilde üzerlerine PBS soltüsüyonu eklenerek buzlu kap içinde 5 dk çalkalanırlar. Terasaki plaklarında (One Lambda) antiserum içeren kuyucuklara bu hücre süspansiyondan 1 mikrolitre Hamilton pipeti ile konur (Resim 2). Klas I ve Klas II doku antijenleri tayini için inkübasyon süresi oda sıcaklığında 30 dakikadır. İnkübasyon bitiminde 5 mikrolitre kompleman eklenir ve 30 dakika daha oda ısısında beklenir. Bu süre sonunda AO+EB (15 mg Acridine Orange, Sigma A6014 ve 5mg Ethidium Bromide, Sigma E8751, 1 ml % 95'lik ethanol içinde 49 ml PBS ile karıştırılır) içeren boya ilave edilir. 15 dakika karanlıkta bekletildikten sonra kuyucuklardaki fazla sıvı aspire edilir ve immünflöresans mikroskop altında değerlendirilir(74).

Klas I lokusları için Terasaki plakları tablo 1'de gösterilen subgrupları içermektedir. Klas II lokusları için ise Terasaki plakları tablo 2'de gösterilen subgrupları kapsar. Çalışma grubundaki olguların kontrol gurubuna göre ortak doku antijeni yönündentaşıdıkları risk rölatif risk formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

TABLO 1: HLA Klas I Doku Antijenlerinin Dağılımı

B		C	A
Bw4	Bw7		
B5	Bw48	Cw1	A1
Bw6	B49	Cw2	A2
B7	Bw50	Cw3	A3
B8	B51	Cw4	A9
B12	Bw52	Cw5	A10
B13	Bw53	Cw6	A11
B14	Bw54	Cw7	Aw19
B15	Bw55	Cw8	A23
B16	Bw56		A24
B17	Bw57		A25
B18	Bw58		A26
B21	Bw59		A28
Bw22	Bw60		A29
B27	Bw61		A30
B35	Bw62		A31
B37	Bw63		A32
B38	Bw64		Aw33
B39	Bw65		Aw34
B40	Bw67		Aw36
Bw41	Bw70		Aw43
Bw42	Bw71		Aw66
B44	Bw72		Aw68
B45	Bw73		Aw69
Bw46			

TABLO -2: HLA Klas II Doku Antijenlerinin Dağılımı

DR	DQ (DC)
DR1 Dw1	DQw1
DR2 Dw2	DQ2
DR3 Dw3	DQw3
DR4 Dw4	
DR5 DRw6	
DR7 Dw7	
DRw8 Dw8	
DRw9	
DRw10	
DRw11 Dw5	
DRw12	
DRw13 Dw6	
DRw14 Dw9	
DRw52	
DRw53	

$$RR = \frac{p+ \cdot c-}{p- \cdot c+}$$

RR: Rölatif Risk

p+: Ortak doku antijenine sahip hasta sayısı

c-: Ortak doku antijeni bulundurmeyen kontrol sayısı

p-: Ortak doku antijeni bulundurmeyen hasta sayısı

c+: Ortak doku antijenine sahip kontrol sayısı

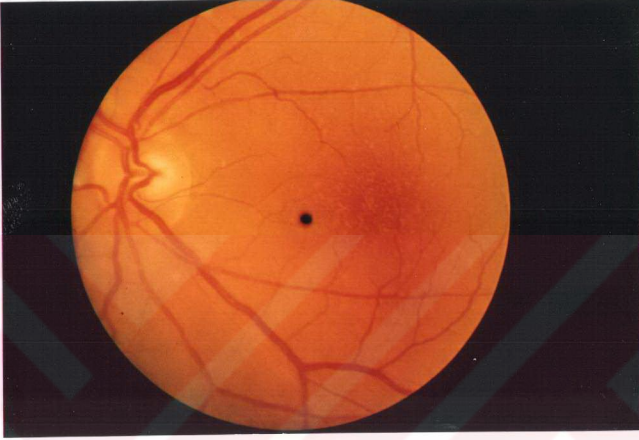
IV) BULGULAR

Senil maküla dejeneresansı tanısı ile izlenen hastaların yaşları 52-83 (ortalama yaş 63.4) arasında kontrol gurubundaki olguların ise 45-80 (ortalama yaş 62.4) arasında değişiklik gösteriyordu.

Çalışma grubundaki toplam 20 olgunun 40 gözünün ilk muayenedeki görme keskinlikleri, fundus değişiklikleri ve FFA bulguları Tablo 3'de gösterildiği gibi gruplandırılmıştır. Buna göre 32 gözde sert druzen ve pigment epitel değişiklikleri ile birlikte görme keskinlikleri 0.1-0.9 arasında değişmekte idi (Resim 1). FFA'da erken dönemde hiperflöresein alanlar geç dönemde koroidal flöresein kaybolunca hipoflöresein alanlar şeklinde izlenmekte idi (Resim 2). 2 gözde, yumuşak druzen izlendi (Resim3). Görme keskinlikleri 0.1 ve 0.6 idi. FFA'da erken dönemde druzenin boyanması sonucu hiperflöresein gösteren alanlar ve geç dönemde de bu alanlarda hiperflöresein izlendi (Resim 4). 4 gözde CNVM izlendi(Resim 5). Görme keskinlikleri 1mps-0.1 arasında değişiyordu. FFA'da erken fazda koroidal doluş sırasında yeni damarlarda hiperflöresein ve venöz fazda bu damarlardan sızıntı izlenmekteydi (Resim 6). 2 gözde diskiform skar bulunmaktaydı (Resim 7). Görme keskinlikleri sırasıyla 1/2 mps ve 1 mps idi. Bu gözlerde FFA geç dönemde boyanma izlendi (Resim 8).

Pigment epitel değişiklikleri ve sert druzen saptanan olgunun 5'nin görme keskinliği hipermetropik korreksiyon, 2'sinin myopik korreksiyon sonrası artırılırken, diğer olguların görme keskinlikleri refraksiyon kusuru düzeltilmesi yada teleskopik gözlüklerle arttırılmadı.

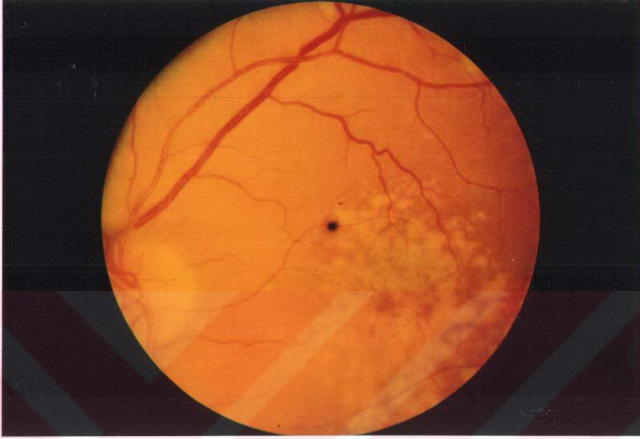
Kontrol gurubundaki olguların görme keskinlikleri 0.6-1.0 arasında değişiklik



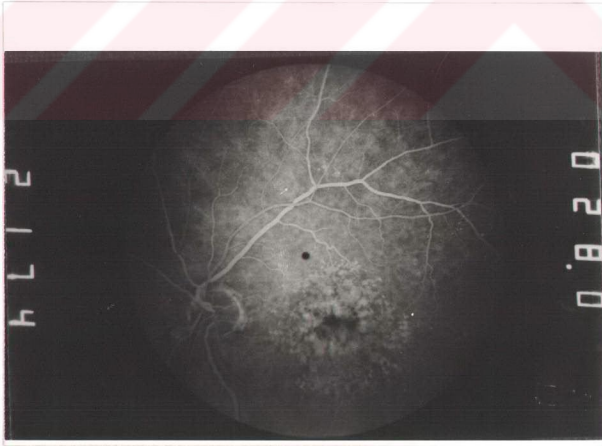
Resim 1: Sert Druzen ve RPE Değişiklikleri Fundus Fotoğrafi



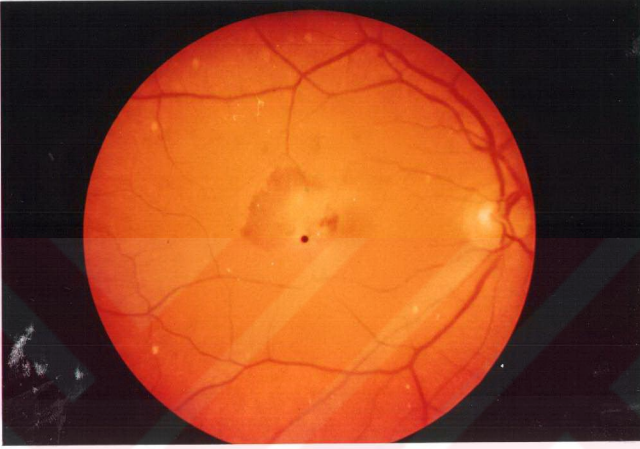
Resim 2: Sert Druzen ve RPE Değişiklikleri Fundus Flöresein Anjiyografisi



Resim 3 : Yumuşak Druzen Fundus Fotoğrafi



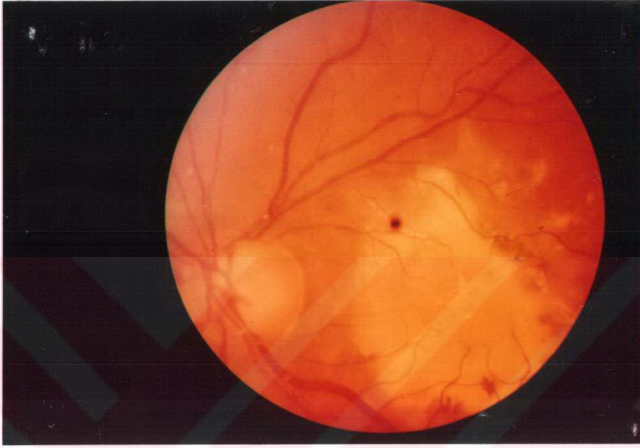
Resim 4: Yumuşak Druzen ı Fundus Flöresein Anjiyografisi



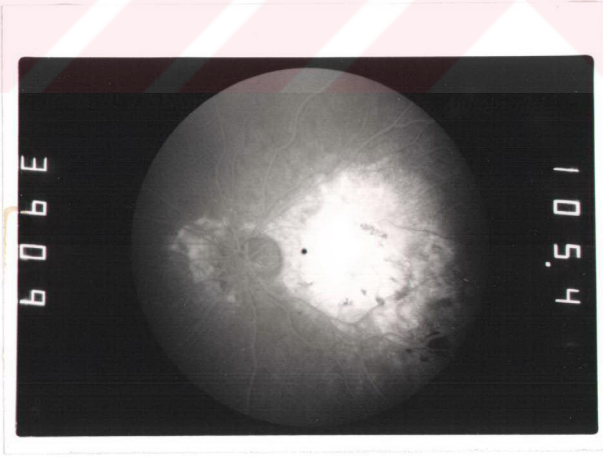
Resim 5: Koroid Neovasküler Membran Fundus Fotoğrafi



Resim 6 : Koroid Neovasküler Membran Fundus Flöresein Anjiografisi



Resim 7 : Diskiform Skar Fundus Fotoğrafi



Resim 8 : Diskiform Skar Fundus Flöresein Anjiografisi

gösteriyordu. 4 olguda hipermetropik, 7 olguda myopik korreksiyon sonucu görme keskinliği arttırdı.

Kontrol gurubundaki olguların fundus muayenelerinde herhangi bir patolojiye rastlanılmadı.

Çalışma gurubundaki 20 olgu, toplam 40 gözün biyomikroskopik muayenesinde 5 gözde arkus senilis, 1 gözde konjunktival melanozis, 17 gözde arka subkapsüler opasite, 2 gözde senil ektropion, 4 gözde arka kamara intraoküler lens(IOL) izlendi (Tablo 4).

Kontrol gurubundaki 22 olgu toplam 44 göz biyomikroskopik bulguları arasında 3 gözde arkus senilis ve 15 gözde arka subkapsüler opasite saptandı (Tablo 4).

TABLO-3 : Çalışma Gurubu Olgu Gözlerinde Görme Keskinliği, Fundus ve FFA Bulguları

GÖRME KESKİNLİĞİ	GÖZ SAYISI	FUNDUS BULGULARI	FFA BULGULARI
0.1-0.9	32	Sert Drüzen RPE değişikliği	Erken faz Hiperflöreselin Geç faz hipoflöreselin
0.1-0.6	2	Yumuşak Drüzen	Erken faz ve geç faz Hiperflöreselin
0.1-1mp	4	CNM	Erken faz Hiperflöreselin Geç faz sızını
1/2mp-1mp	2	Diskiform Skar	Erken faz hipoflöreselin Geç faz Hiperflöreselin

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tümü sistemik patoloji varlığı ve risk faktörlerinin saptanması amacıyla dahiliye kliniği ile konsülte edildi. Konsültasyon sonuçlarına göre çalışma grubundaki 2 olguda atherosklerotik kalp hastalığı, 6 olguda hipertansiyon, 5 olguda hiperlipidemi, 1 olguda makroanjiyopati 1 olguda diabetes mellitus saptandı. 5 olguda herhangi bir sistemik patolojiye rastlanmadı (Tablo 5).

Kontrol grubunda ise 4 olguda atherosklerotik kalp hastalığı, 5 olguda hipertansiyon, 2 olguda nodüler goiter ve 1 olguda ise osteoporoz saptandı (Tablo 5).

Tablo 4: Çalışma ve Kontrol Gruplarında Biyomikroskopik Bulgular

IOL: İntraoküler Lens

BIYOMİKROSKOPİK BULGULAR	SMD GÖZ SAYISI	KONTROL GÖZ SAYISI
Arkus Senilis	5	3
Konjunktival Melanozis	1	-
Senil Ektropion	1	-
Arka Subkapsüler Opasite	17	15
Arka Kamara IOL	4	-

Tablo 5: Çalışma ve Kontrol Guruplarında Sistemik Hastalıkların Dağılımı
ASKH: Atherosklerotik kalp hastalığı
HT: Hipertansiyon
DM: Diabetes Mellitus

SİSTEMİK BELGELER	SMD OLGU SAYISI	KONTROL OLGU SAYISI
ASKH	2	4
HT	6	5
Hipertansiyon	5	-
DM	1	-
Mikroangiopati	1	-
Nörolojik Gaiter	-	2
Osteoporoz	-	1

Senil maküla dejeneresansı tanısı ile izlenen toplam 20 olgunun Dyna-Beads yöntemi ile çalışılan HLA Klas II doku antijenleri subgurubu HLA DR7, 10 olguda pozitif saptandı. Toplam 22 olgudan oluşan kontrol gurubunda ise , aynı yöntem ile çalışılan HLA Klas II doku antijenlerinden HLA DR7 pozitifliğine 4 olguda rastlandı. SMD'li olgularda HLADR7'de Khi-Kare ile yapılan istatistiksel değerlendirmede kontrol gurubuna göre anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Beyaz ırkta yüksek frekansta izlenen HLA DR3, HLA DR52 ,HLADR53, HLADQ1, HLADQ2 ve HLADQ3'de SMD'li olgularda kontrol gurubuna göre Khi-Kare testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6) .

SMD'li olguların atrofik ve eksüdatif olmak üzere subgruplarında HLA DR7 ortaklığı değerlendirildi. Toplam 15 atrofik tip olgunun 6'sında HLA DR7 pozitifliği saptanırken toplam 5 eksüdatif tip olgunun 4'ünde HLA DR7 pozitifliği izlendi (Tablo 7). İstatiksel olarak Fisher-Exact testi ile yapılan değerlendirme sonucunda atrofik ve eksüdatif tip arasında HLA DR7 ortaklığı açısından anlamlı farklılık tesbit edilemedi ($p>0.05$).

HLA A-B-C Klas I doku antijenleri SMD ve kontrol gruplarındaki ayrı olgularda Dyna-Beads yöntemi ile çalışıldı. HLA A-B-C Klas I doku antijenleri ortaklığı yönünden SMD'li olgularla kontrol gurubu arasında Fisher-Exact testi ile yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Beyaz ırkta yüksek frekansta izlenen HLA3, HLA B5, HLA Bw4, HLA Bw6 SMD'li ve kontrol gruplarında da yüksek izlendi.

SMD'li olgularda biyomikroskopik muayene bulguları, sistemik patolojiler ve risk faktörleri açısından kontrol gurubuna göre Fisher-Exact testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). SMD'li toplam 20 olgunun 2'si birinci dereceden akraba idi ve HLA DR7 doku antijeni taşıyorlardı.

SMD'li olgularda HLA DR7 yönünden kontrol gurubuna göre oluşturdukları rölatif risk faktörü :

$$RR = \frac{10 \times 16}{12 \times 4} = 3.3$$

saptandı.

CNVM'li 4 olguya uygulanan argon yeşil fotokoagülasyon sonucunda 5-18 ay

(Ortalama 11.5 ay) takipleri süresinde rekürrens izlenmedi.

Tablo 6: Çalışma ve Kontrol Guruplarında HLA Klas II Doku Antijenlerinin Dağılımı

ÖLÇÜLERDE İZLENEN HLA-DR SUBGRUPLARI	SMD ÖLÇÜ SAYISI	KONTROL ÖLÇÜ SAYISI
DR1	1	2
DR2	4	4
DR3	12	15
DR4	6	5
DR6	1	1
DR7	10	4
DR10	1	2
DR11	15	12
DR13	2	2
DR14	1	1
DR52	12	11
DR53	9	10
DQ1	11	10
DQ2	9	7
DQ8	12	9

TABLO -7: SMD Subguruplarında HLA DR7 Doku Antijeni Dağılımı

	ATROFİK	EKSÜDALİF	TOPLAM ÖLÇÜ
HLA DR 7(G)	6	4	10
HLA DR 7(G)	9	1	10
TOPLAM ÖLÇÜ	15	5	20

TABLO-8: Çalışma ve Kontrol Gurubu Olgularında HLA A-B-C Doku Antijenleri Dağılımı

OLGULARDA İZLENEN HLA A-B-C SUBGRUPLARI	SSİD OLGU SAYISI	KONTROL OLGU SAYISI
A1	1	1
A2	2	3
A3	3	3
A9	2	5
A11	1	2
A19	1	1
A24	1	1
A32	1	1
B5	7	5
B7	1	1
B12	1	1
B13	1	1
B17	1	1
B18	1	1
B21	-	1
B22	1	1
B35	2	5
B38	-	1
B40	-	1
B49	1	1
Bw4	6	4
Bw6	5	3
Cw1	1	1
Cw2	-	2
Cw3	-	1
Cw4	2	2
Cw5	1	1
Cw6	1	1

V) TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalarla retina dejeneresansları ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde retinada resident APC özelliği gösteren ve hücrel immün cevap gelişiminde etkili olan RPE hücrelerinin rol oynadığı gösterilmiştir (39,53).

Bu çalışmaların başında Michael J.Lavin ve ark.'ları tarafından SMD'li olgularda CNVM'nin ve diskiform skar'ın yüksek oranda bilateral ve simetrik oluşu saptanmış ve bu simetri RPE hücrelerinin CNVM gelişimi üzerindeki regülatuar etkisine bağlanmıştır. Aynı çalışmada atrofik yada eküdatif SMD patogeneğinde enflamatuvar ve immünokompetan hücreler aracılığıyla gelişen ve kişisel farklılıklar gösteren hücrel immün cevabın etkili olduğu ve skar boyutlarını belirlediği öne sürülmüştür (39).

SMD patogeneğinde RPE hücrelerinin rolünü gösteren ikinci çalışmada ise Caroline Percepo ve ark. tarafından, fizyolojik koşullarda RPE hücre membranında bulunmayan ancak hücrel immün cevap sırasında aktive T-lenfositlerinden salgılanan interferon gamma ve interlökin 2 sitokinleri tarafından RPE hücre membranında eksprese edilen MHC'e bağlı Klas II antijenleri gösterilmiştir (53).

Çalışmamızda SMD patogeneğinde Klas II antijen ekspresyonu göstererek antijen presante eden hücre özelliğini kazanan ve Klas II antijen ekspresyonu gösteren T-lenfositleri ile hücrel immün cevabın ilk basamağını oluşturan RPE hücreleri göz önünde tutularak SMD'li olgularda ortak doku gurubu varlığı düşünülmüştür.

Ortak doku gurubu varlığı olabileceğini destekleyen diğer iki çalışma Daniela Gurne ve Philip L. Penfold tarafından yapılmıştır (24).

Daniela H. Gurne ve ark. SMD'li olguların % 46'sında serumda otoantikorlar saptamışlardır. Philip L. Penfold ve ark. ise bu otoantikorların retina astrositleri glial fibriller asit proteine karşı geliştikleri ve fonksiyonel bakımdan retina astrositlerine benzerlik gösteren ve Klas II antijen bulunduran RPE hücreleri Klas II antijen peptid bağlanma bölgesi ile çapraz reaksiyon verdiklerini göstermişlerdir(24,50).

Çalışmamızda öncelikle MHC-Klas II doku antijen ortaklığını düşündük çünkü, Kourosh Dasgheib ve ark.'ı SMD'li olgularda yapmış oldukları Bruch membran histopatolojik çalışmalarda, enflamasyon merkezi olarak düşünülen Bruch membran iç kollajen tabakasında, sadece Klas II antijen ekspresyonu gösteren makrojaj, monosit, T ve B lenfositlerden oluşan immünokompetan hücre infiltrasyonunun varlığını göstermişlerdir (10).

Çalışmamızda SMD'li olgularda kontrol gurubuna göre HLA DR7 doku antijeninde anlamlı farklılık saptanmış ve HLA DR7'nin SMD'li olgularda kontrol gurubuna göre oluşturduğu rölatif risk 3.3 olarak bulunmuştur.

Bunun yansısı beyaz ırkta yüksek frekansta izlenen HLA DR11, HLA DR52, HLA DR53, HLA DQ2 ve HLA DQ3 antijenleri açısından SMD'li olgularla kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık tesbit edilememiştir.

Litaratür taramalarımızda SMD'li olgularda Klas II doku antijeni ortaklığı yönünde yapılmış benzer çalışmalara rastlamadık.

Çalışmamızın ikinci aşamasında aynı olgularda Klas I (HLA B-C-A) ortak antijen varlığının araştırılması yapıldı. Beyaz ırkta yüksek frekansta izlenen HLA A3, HLA B5,

HLABw4 ve HLA Bw6 antijenlerine kontrol ve çalışma guruplarındada diğer Klas I anti-jenlerine göre yüksek frekansta rastlandı ve anlamlı bir fark saptanamadı.

SMD'li olgularda Klas II doku antijen ortaklığının saptanıp, Klas I antijen ortaklığının tespit edilememesi, SMD histopatogenezi yöntünde yapılan ve enflamasyonun merkezi kabul edilen Bruch membran iç kollajen tabakada Klas II antijen kompleksi tarafından aktive edilen CD4+ T- lenfositlerinin varlığının gösterildiği çalışmalarla uyumlu bulundu (10,32,51,52).

Bunun yansıra SMD'li olgularda saptadığımız Klas II ortaklığı Caroline Percopo ve ark.'ı tarafından RPE hücreleri ve T-lenfositlerinde gösterilen Klas II antijen ekspresyonu bulgusunu desteklemektedir(53).

Hidonobu Toniara ve ark. yaptıkları çalışmada Klas II antijen ekspresyonu gösteren RPE hücre kültüründe transforman büyüme faktörü(TGF) Beta1 ve Beta2 gen üretiminde artış saptanmıştır (69) . TGF Beta1 ve Beta2 anjiogenezi stimüle etmektedir. Anjiogenez ayn zamanda Bruch membran iç kollajen tabakada hücresele immünite sonucu aktive makrofajlardan salınan anjiogenetik faktör tarafındanda stimüle edilmektedir(32,75). Hücresele immün cevap ise MHC'e bağlı otozomal dominant olarak aktarılan immün cevap geni tarafından kalıtsal olarak geçmektedir (1) .

Çalışmamızda atrofik ve eksüdatif olmak üzere SMD subguruplarında HLA DR7 ortaklığı da araştırıldı. Ancak SMD subguruplarındaki vaka sayısının yetersizliği nedeniyle atrofik tip ile eksüdatif tip arasında HLA DR7 ortaklığı açısından anlamlı bir fark tesbit edilemedi .

Stuart L. Fine ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SMD'li olguların %20'sinde aile öyküsünün

pozitif olduğu gösterilmişti (15) .

SMD gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilen aile öyküsü pozitifliğine biz çalışmamızda % 10 olguda rastladık ve bu olgularda HLA DR 7 ortak doku antijeni mevcuttu

SMD'nin kalıtsal özelliği A.F. Deutman, S.M. Meyers, A.A Doss ve M.A.Melrose tarafından yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. A.F. Deutman ve ark'mın yaptıkları çalışmada SMD'li olgularda otozomal dominant geçiş patterni izlenmiştir (11). Sanford M.Meyers, A.A.Dosso ve Mark A.Melrose ve ark'larının çalışmasında ise tek yumurta ikizlerinin takiplerinde, ayrı yumurta ikizlerine göre SMD gelişme zamanı ve bilateral simetrisi açısından daha fazla benzerlik saptanmıştır (12,46,47) .

SMD gelişiminde risk oluşturan çevresel faktörler ile genetik faktörler arasındaki karşılaştırma Bertrand Piguet ve ark. tarafından yapılmış ve SMD geliştiren kardeşler arasındaki korrelasyonun aynı çevrede yaşayan SMD geliştiren eşler arası korrelasyondan daha yüksek olduğunu saptamıştır. Çalışmacılar SMD gelişiminde genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha etkin olduğunu vurgulamışlardır(54) .

Çalışmamızda SMD'li olgularda ortak doku antijeninin varlığının saptanması SMD gelişiminde genetik faktörlerin önemini desteklemektedir.

F.L.Ferris ve L.G.Hyman'ın yaptıkları çalışmalarda herediter olarak aktarılan iris rengi, kısa boy ,hipermetropia gibi kişisel özelliklerin SMD gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir(14,28).

Çalışmamızda kişisel özellikler açısından SMD'li kontrol gurubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır .

T.Vinding ve ark'ı ise sistemik risk faktörleri ile SMD arasındaki ilişkiyi

incelemişler ve sadece sigara içimi ile SMD arasında pozitif korrelasyon saptamışlardır (72).

Çalışmamızda atherosklerotik kalp hastalıkları, hipertansiyon hiperlipidemi gibi sistemik risk faktörleri açısından SMD'li olgular ile kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak bundan sonra yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla SMD özellikle subfoveal tip CNVM'nin medikal tedavisinde Klas II doku antijen peptid bağlanma bölgesi ile spesifik kompleks oluşturabilen ancak T-lenfosit aktivasyonunu bloklayarak hücrel immün cevap gelişimini engelleyen otoantikor üretimine gidilebileceği düşünülmektedir

VI) ÖZET

Senil maküla dejeneresansı, maküla çevresinde RPE-fotoreseptör kompleksi harabiyeti, druzen birikimi ve patolojik sürecin areolar atrofi yada koroid neovasküler membran oluşumu ile sonlanması şeklinde karakterizedir.

Senil maküla dejeneresansı patogenezinde son yıllarda yapılan çalışmalarla herediter ve otoimmün faktörler üzerinde durulmaktadır. Retina astrositlerine karşı gelişen ve fonksiyonel bakımdan retina astrositleri ile benzerlik gösteren RPE hücreleri ile çapraz reaksiyon veren anti glial fibriller asit protein antikorları gösterilmiştir.

Senil maküla dejeneresansı patogenezinde rol oynayan herediter ve otoimmün faktörler göz önünde tutularak bu olgularda ortak doku gurubu antijeni varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

20 senil maküla dejeneresanslı ve 22 kontrol olgularında HLA Klas I ve Klas II doku antijenleri Dyna-Beads yöntemi ile çalışılmıştır.

Senil maküla dejeneresanslı olgularda kontrol gurubuna göre HLA DR7 doku antijeninde Khi-Kare testi ile yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

HLA A-B-C Klas I doku antijenlerinde ise senil maküla dejeneresanslı olgularda kontrol gurubuna göre Fisher-Exact testi ile yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

VII) KAYNAKLAR

- 1) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS : Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company Edition 1991
- 2) Abraham L.K : Modern Concepts of senile macular degeneration. Journal of the American Geriatrics Society XXII : 246-253 1974
- 3) Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL, The Macular Photocoagulation Study Group : Relationship of Drusen and Abnormalities of the Retina Pigment Epithelium to the Prognosis of Neovascular Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 108:1442-1447 1990
- 4) Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander W, Green R : Clinicopathological correlation of Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 110 : 827-831, 1992
- 5) Neil M.Bressler, Susan B.Bressler : Age related macular degeneration Major Review. Survey of Ophthalmology 32 : 375-412 1988
- 6) Chan CK, Kempin SJ, Noble SK, Palmer GA : The Treatment Of Choroidal Neovascular Membranes By Alfa Interferon. Ophthalmology 101 : 289-300, 1993
- 7) Campochiaro PA, Glaser BM : Endothelial Cells Release a Chemoattractant for Retinal Pigment Epithelial Cells In Vitro. Arch Ophthalmol 103 : 1876-1880, 1985
- 8) Çuhadaroğlu H, Eldem B : Senil Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri. 23. Ulusal Oftalmoloji Bülteni Cilt 1 : 9-12, 1989
- 9) Das A, Puklin JE, Frank RN, Zhang NL : Ultrastructural immunochemistry of Subretinal Neovascular Membranes in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 99 : 1368-1376, 1992

- 10) Dastgheib K, Green R : Granulomatous Reaction to Bruch's Membrane in Age-Related Macular Degeneration Arch Ophthalmol. 112 : 813-818, 1994
- 11) Deutman AF, Jansen AA : Dominantly inherited drusen of Bruch's Membrane. Brit.J. Ophthal. 54: 373-382, 1970
- 12) Dosso AA, Bovet J : Monozygotic Twin Brothers with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica 205 : 24-28 1992
- 13) Federman JL, Gouras P, Schubert H, Slusher MM, Vrabc TR : Retina and Vitreus. Textbook of Ophthalmology Edited By Steven M. Podos and Myron Yanoff Mosby Year Book Europe, 1994
- 14) Ferris LF : Senile Macular Degeneration. American Journal of Epidemiology 118 : 132-151, 1983
- 15) Fine LS : Advising Patients About Age-Related Macular Degeneration. Acta Ophthalmol 111 : 1186-1188 1993
- 16) Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA : Age-Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization American Journal of Ophthalmology 115 : 786-791, 1993
- 17) Fung WE : Interferon Alfa 2a for Treatment of Age-Related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology 112: 349-350, 1991
- 18) Ganley J, Dawber TR : Prevalence of Senile Cataract, Diabetic Retinopathy, Senile Macular Degeneration and Open Angle Glaucoma in the Framingham Eye Study. American Journal of Ophthalmology 85 : 28-34, 1978
- 19) Gehrs KM, Wilson JH, Juan E : Transmission Electron Microscopic Study of a Subretinal Choroidal Neovascular Membrane Due to Age-Related Macular Degeneration. Arch

Ophthalmol 110 : 833-837, 1992

20) Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, Hunyor AB, McKay D Treatment of Choroidal Neovascularization in age-related macular degeneration with interferon alfa 2a and alfa 2b.

Brit.J.Ophthal. 77 : 759-765, 1993

21) Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, Sato M : Retinal Pigment Epithelial Cells Release an Inhibitor of Neovascularization. Arch Ophthalmol 103 : 1870- 1875, 1985

22) Goldberg J, Flowerdew G : Factors associated with age-related macular degeneration. American Journal of Epidemiology 128 : 700-710, 1988

23) Gregor Z, Joffe L : Senile Macular Changes in the Black African. Brit.J.Ophthal. 62 : 547-550, 1978

24) Gurne DH, Tso MO, Edward DP, Ripps H : Antiretinal antibodies in Serum of Patients with Age- Related Macular Degeneration. Ophthalmology 98 : 602-607, 1990

25) Hart WM : Adler's Physiology of the Eye Ninth Edition, Mosby Year Book, 1992

26) Hope GM, Dawson WW, Engel HM, Ulshafer RJ, Kessler MJ, Sherwood MB : A Primate Model for Age-Related Macular Drusen. Brit. J. Ophthal. 76 : 11-16 1992

27) Holtz FG, Sheraidah G, Pauleikoff D, Bird AC : Analysis of Lipid Deposits Extracted From Human Macular and Peripheral Bruch's Membrane. Arch Ophthal 112 : 402-406, 1994

28) Hyman GL, Lilienfeld AM : Senile Macular Degeneration. American Journal of Epidemiology 118 : 213-227, 1983

29) Inhoffen W, Nøsgens Z : Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 228 : 316-320, 1990

- 30) Kashani AA : Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration Embryologic Concept. *Ann Ophthalmol* 22: 246-248, 1990
- 31) Killingsworth MC: Age-related components of Bruch's membrane in the human eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 225 : 406-412 1987
- 32) Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH : Macrophages related to Bruch's Membrane in Age-Related Macular Degeneration. *Eye* 4 : 613-621
- 33) Kirkpatrick JN, Dick AD, Forrester JV : Clinical experience with interferon alfa 2a for exudative age-related macular degeneration, *Brit. J. Ophthalm.* 77 : 766-770, 1993
- 34) Klein BE, Klein R : Cataracts and Macular Degeneration in Older Americans. *Arch Ophthalmol* 100 : 571-573, 1982
- 35) Klein R, Klein BE, Linton LP : Prevalence of Age-Related maculopathy. *Ophthalmology* 99 : 936- 943, 1992
- 36) Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD : Heredity and Age-Related Macular Degeneration Observation in Monozygotic Twins. *Arch Ophthalmol* 112 : 932-937, 1994
- 37) Kumcuoğlu Z, Taşındı E, Örgü Y, Özertürk Y, Gülecek O: Senil Makula Dejeneresansında Risk Faktörlerinin Araştırılması. 25. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni ,Cilt 3 : 156
- 38) Landolfo V, Albini L, Simone S : Senile Macular Degeneration and Alteration of the Metabolism of the Lipids. *Ophthalmologica* 177 : 248-253, 1978
- 39) Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ : Symmetry of disciform scars in bilateral age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 75 : 133-136, 1991
- 40) Lewis ML, Davis J, Chuang E : Interferon alfa 2a in the treatment of exudative age related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 615-618, 1993

- 41) Loffler KU, Lee WR : Basal linear deposits in the human macula. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 224 : 493-501 1986
- 42) Macular Photocoagulation Study Group : Visual Outcome After Laser Photocoagulation for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 112 : 480-488, 1994
- 43) Macular Photocoagulation Study Group : Persistent And Recurrent Neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal Choroidal Neovascularization for Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 112 : 489-499, 1994
- 44) Maltzman BA, Mulvihli MN, Greenbaum A : Senile Macular Degeneration and Risk Factors. *Annals of Ophthalmology* August : 1197-1201, 1979
- 45) McInnes A, Rennick D : Interleukin 4 induces cultured monocyte-macrophage to form giant multi nucleated cells. *J.Exp.Med.* 167 : 598-611, 1988
- 46) Melrose MA, Magargal LE, Lucier AC : Identical Twins With Subretinal Neovascularization Complicating Senile Macular Degeneration. *Ophthalmic Surgery* 16 : 648-651, 1985
- 47) Meyers SM, Zachary AA : Monozygotic Twins With Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 106 : 651-653, 1988
- 48) Newell FW : *Ophthalmology Principles and Concepts* Sixth Edition, The C.V. Mosby Company, 1986
- 49) Pauleikhoff D, Barondes MJ, Minassian D, Chisholm IH, Bird AC : Drusen as Risk Factors in Age-Related Macular Disease. *American Journal of Ophthalmology* 109 : 38-43, 1990

- 50) Penfold PL, Provis JM, Furby JH, Gatenby PA, Billson FA : Autoantibodies to retinal astrocytes associated with Age-Related Macular Degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 228 : 270-274, 1990
- 51) Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH: Senile Macular degeneration The involvement of the immunocompetant cells. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 223 : 69-76, 1985
- 52) Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH: Senile Macular Degeneration The involvement of Giant Cells in atrophy of the retina pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 364-371, 1986
- 53) Percopo CM, Hooks JJ, Shinohara T, Caspi R, Detrick B : Cytokine Mediated Activation of a Neuronal Resident Cell Provokes Antigen Presentation. *The Journal of Immunology* 145 : 4101-4107, 1990
- 54) Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, Wormald R, Chisholm IH: Age-Related Bruch's Membrane Change. *British Journal of Ophthalmology* 77 : 400-403, 1993
- 55) Piguet B, Palmvang IB, Chisholm IH, Minasian D, Bird AC : Evolution of Age-Related Macular Degeneration With Choroidal Perfusion Abnormality. *American Journal of Ophthalmology* 113 : 657-663, 1992
- 56) Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG: Interferon Alfa 2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 100 : 1417-1424, 1993
- 57) Proença R, Carvalho M, Verrisimo J, Travassos A : HLA Antigens and Lymphocytes in PVR *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*: Springer Verlag 25-32, 1994

- 58) Rasmussen AM, Smeland EM, Erikstein BK : A new method for detachment of Dyna-Beads from positively selected B-lymphocytes. *J. Immunol Methods* , Vo 146 (2),195-202 1992
- 59) Reinken J, Allan BC : Prevalence of Ocular Disease in a Population Study of Subjects sixty-five Years Old or Older. *American Journal of Ophthalmology* 94 : 181-189, 1982
- 60) Roitt I, Brostoff J, Male D : *Immunology*, The C.V. Mosby Company, 1986
- 61) Roy M, Kaise-Kupfer M : Second Eye Involvement in SMD. *Eye* 4: 813-818, 1990
- 62) Sebag M, Peli E, Lahav M : Image analysis of changes in drusen area. *Acta Ophthalmologica* 69 :603-610, 1991
- 63) Schaft TL, Mooy CM : Immunohistochemical light and electron microscopy of basal laminar deposit. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 232 : 40-41 1994
- 64) Schaft TL, Brujin WC : Element analysis of the early stages of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 110 : 389-394 1992
- 65) Schaft TL, Mooy CM, Brujin WC, Jong PT : Early Stages of Age Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 77 : 657-661 , 1993
- 66) Schaft TL, Mooy CM, Brujin WC Oron FG, Mulder MG, Jong PT : Histological Features of the Early Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 99: 278-286, 1991
- 67) Swann PG, Lovie-Kitchin JE : Age-Related Maculopathy Inves. *Ophthal.Physiol.Opt.* 10 : 149-158, 1990
- 68) Swann PG, Lovie-Kitchin JE : Age-Related Maculopathy II. *Ophthal.Physiol.Opt.* 11

59-70, 1990

69)Tanihara H, Yoshida M, Matsumoto M, Yoshimuro N : Identification of Transforming Growth Factor Beta Expressed in Human Retina Pigment Epithelial Cells. Investigative Ophthalmology and Visual Science 34 : 413-419, 1993

70)Vinding T: Age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 67 : 609-616 ,1989

71)Vinding T: Occurance of drusen, pigmentary changes and exudative changes in the macula with reference to age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol, 68 : 410-414

1990

72)Vinding T, Appleyard M : Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 70 : 66-72, 1992

73) Vinding T : Age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 67 : 609-616, 1989

74) Widjoatmodio MN, Fluit AC, Torensma R, Verhoef J : Comparision of immunomagnetic beads coated with protein A,protein G or antimouse immunoglobulins. J Immunol Methods, Vol 165(1), 9-11, 1993

75) Zimmerman LE : Age-related macular degeneration Histopathologic Studies. Ophthalmology 100 : 1519-1535 1992

PA. YUSSEKAWATI
 EKAMANTAYON