

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı



**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONLU HASTALARDA
ANJİOTENSİN CONVERTING ENZİM GENETİK POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak ÜÇER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. R. Özcan KAYIKÇIOĞLU

Manisa, 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin konusunun belirlenmesinden, basım aşamasına gelince kadar destek olan ve önerileriyle beni yönlendiren tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Özcan KAYIKÇIOĞLU'na, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Esin BAŞER'e, Prof. Dr. S. Sami İLKER'e, Yrd. Doç. Dr. Göktuğ SEYMENOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Sinan EMRE'ye ;

Tezimin biyokimyasal incelemelerindeki katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Ahmet VAR'a ve genetik incelemelerindeki yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Sırrı ÇAM 'a;

Bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulduğum, deneyimleri ile bana yol gösteren, yetişmemde büyük emeği olan sayın hocalarım Prof. Dr. Cenap GÜLER'e, Doç Dr. Emin KURT'a ve Doç Dr. Barış TOPRAK'a;

Sevgi ve anlayış içinde mutlu bir eğitim sürecini paylaştığım asistan arkadaşlarım; Dr. Y. Ziya KAYA'ya, Dr. Hüseyin MAYALI'ya, Dr. Meliha CİNALİ'ye, Dr. Nehir İNCEOĞLU'na, Dr. Y. Barış SİLİNDİR'e, Dr. Ceren GÜLHAN'a, Dr. Bilge ÖZTÜRK'e, Dr. Sinan BİLGİN'e, Dr. Sibel ZORLU'ya, Dr. M. Oğuz ULUSOY'a, Dr. İbrahim TÜRKER'e, Dr. Gülsüm İREY'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistiğini tüm titizliğiyle yapan, sevgisi ve sabrıyla her zaman yanımda olan sevgili eşime ve beni bugünlere getiren, yaşamımda sevgi ve desteklerini her an hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Başak ÜÇER

KISALTMALAR

- ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
BMI: Vücut kitle indeksi
CFH: Kompleman faktör H
CRP: C reaktif protein
DRP: Diabetik retinopati
EIDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FFA: Fundus floresein anjiografi
GİB: Göz içi basıncı
I/D: İnsersiyon/Delesyon
KNV: Koroid neovaskülarizasyon
KNVM: Koroid neovasküler membran
MAC: Membran atak kompleksi
OKT: Optik kohorens tomografi
RAAS: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
ROM: Reaktif oksijen mediatörleri
RPE: Retina pigment epiteli
UV: Ultraviöle
VEGF: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
YBMD: Yaşa bağılı makula dejenerasyonu

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II. 1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	3
II. 2. MAKULA ANATOMİSİ	3
II. 3. YBMD TARİHÇE	4
II. 4. YBMD'DA EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER	4
II. 5. YBMD'DA RİSK FAKTÖRLERİ	5
II. 6. YBMD HİSTOPATOLOJİ	5
II. 6.a. YAŞLANAN MAKULADA GÖRÜLEN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER	5
II. 6.b. LİPOFUKSİN	8
II. 7. NON- EXUDATİF (KURU TİP) YBMD	9
II. 7. a. DRUSEN	9
II. 7. a. i. Küçük Sert Druzen	9
II. 7. a. ii. Büyük Yumuşak Druzen	10
II. 8. RETİNA PİGMENT EPİTELİ DEĞİŞİKLİKLERİ	11
II. 9. EXUDATİF (YAŞ TİP) YBMD	12
II. 9. a. KOROID NEOVASKÜLER MEMBRAN	12
II. 9. a. i. Klasik KNVM	13
II. 9. a. ii. Gizli (Okült) KNVM	13
II. 10. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI (PED)	14
II. 11. DİSKİFORM SKAR	14
II. 12. YBMD PATOGENEZ	14
II. 12. a. Hemodinamik Model	15
II. 12. b. Sklera Sertliğinin Artması	15
II. 12. c. Oksidatif Stres ve Antioksidan Yetmezliği	15
II. 13. YBMD ve İMMUNOLOJİ	15
II. 14. YBMD ve GENETİK	16

II. 15.ANGİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM	16
III. MATERYAL ve METOD	18
III. 1. Serum ACE Genetik Polimorfizminin Değerlendirilmesi	18
III. 2. Serum ACE Düzeyi (Enzim Aktivite) Tayini	19
III. 3. İstatistiksel analiz	19
IV. SONUÇLAR	20
V. TARTIŞMA	28
VI. SONUÇLAR	33
VII. ÖZET	34
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	36
IX. KAYNAKLAR	37

I. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonun da artışı ile birlikte, 65 yaş üzeri popülasyonda legal körlüklerin en sık nedenini oluşturmaktadır. YBMD retina pigment epiteli (RPE), Bruch Membranı ve koriokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır ve geri dönüşümsüz, santral görme kaybı ile sonuçlanır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 200.000 yeni olgu bildirilmektedir (2). Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmakta, 60-64 yaş arasında %2.3, 65-69 yaş arasında %5.9, 70-74 yaş arasında %12.1 ve 75-80 yaş arasında %27.3 oranında görülmektedir (3).

YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik), neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Nonneovasküler form drusen ve jeografik atrofi, atrofının nonjeografik alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina RPE'nin anomalilerini içerirken, ciddi görme kaybıyla giden olguların çoğunu içeren neovasküler formda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterizedir (4).

Bu kadar sık görülen bir hastalığın etyopatogenezi hakkında pek çok araştırma yapılmış olsa da hastalığın oluşum mekanizması ile ilgili kesin sonuçlara henüz ulaşılamamış ancak bazı risk faktörleri belirlenmiştir; ileri yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, açık ten ve göz rengi, sigara, sistemik hipertansiyon, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (5-7). Fototoksisite (8), diyetteki çinko düzeyi (9), antioksidan ve lutein desteğinin (10) hastalığın oluşumundaki etkileri ise tartışmalıdır.

Anjiotensin Converting Enzim (ACE), başta Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) olmak üzere birçok fizyolojik veya metabolik olayda doğrudan ya da dolaylı etkisi olan bir ekzopeptidazdır. İki önemli kardiyovasküler hormonal düzenleyici sistem (RAAS ve Kallikrein Kinin Sistemi) üzerindeki yaşamsal rolü nedeniyle ACE kardiyovasküler yapı ve fonksiyonda önemli bir etkiye sahiptir. ACE genetik yapısındaki insersiyon (I), delesyon (D) polimorfizminin de kardiyovasküler hastalıklar (11), spondilartropatiler (12), diabetik retinopati (13) gibi hastalıklarda rolü olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda, YBMD'nun ve özellikle de diabetik retinopatinin etyopatogenezi ile ilgili araştırmalarda RAAS'ın rolü gösterilmiş, serum ve plazma Angiotensin 2 seviyelerinin neovaskularizasyon ve maküler ödem gelişimindeki etkilerinden söz edilmeye başlanmıştır (14). ACE DNA Alu genetik polimorfizminin de proliferatif diabetik retinopati (15) ve YBMD patogenezindeki rolü gösterilmiştir (16).

YBMD'nin patogenezinde genetik (17-19) ve çevresel (8-10) faktörlerin birlikte rol oynadığının ve RAAS'nin de bu kaskadın basamaklarından biri olabileceğinin gösterilmesinden hareketle çalışmamızda YBMD'lu hastalarda ve kontrol grubunda serum ACE düzeyleri ve ACE genetik polimorfizmini değerlendirmeyi ve iki grubun sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

YBMD pek çok ülkede yaşlı nüfusu etkileyen körlük nedenlerinin başında gelir. Gelecek yüzyılda yaşlı nüfus yoğunluğunun artışı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olması beklenmektedir (20). Hastalık ABD’de yaklaşık 8 milyon kişiyi etkilemekte, 1,75 milyon kişide ise ileri santral görme kaybına neden olmaktadır (21,22). Neovasküler (yaş veya exudatif) tipi YBMD hastalarının sadece %10'luk kısmını oluştururken, çoğunluğunda non-neovasküler (kuru veya atrofik) tip görülmektedir (4).

Kuru tip RPE ve fotoreseptörün ilerleyici dejenerasyonudur. Hastalıkta RPE’inde metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak druzen gelişimi söz konusudur. Oftalmoskopik muayenede önce RPE atrofisi ve proliferasyonu ve druzen görülür (23).

Yaş tip YBMD’da KNV; koroidden kaynaklanan yeni damarların Bruch Membranı’nı geçerek subretinal aralığa doğru ilerleyerek gelişir. KNV fibroblastik aktiviteyi de uyarır. Oluşan fibrovasküler kompleks Bruch Membranı ve RPE’nin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, küçük görme, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, hemoraji ve lipid görülmesi KNV’e işaret eder (24).

Her iki tipte de santral görme kaybının asıl nedeni atrofi ya da koroidal neovaskülarizasyon sonucu oluşan fotoreseptör disfonksiyonudur.

YBMD ayrıca erken ve geç evre olarak da sınıflanabilir. Erken YBMD druzen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, KNV ve diskiform skarları içermektedir (25).

II. 2. MAKULA ANATOMİSİ

Makula optik disk merkezinden temporalde 4mm ve inferiorda 0.8mm uzaklıkta 5.5mm yarıçaplı bölgedir. 4 farklı zona ayrılır; foveola, fovea, parafovea ve perifovea. Fovea OD’dan 3mm (iki optik disk çapı) mesafededir (26).

Fovea alan olarak tüm retinanın sadece %0,02'sini kaplamakla birlikte, tüm koni hücrelerinin %0,3'ünü ve gangliyon hücrelerinin %25'ini bünyesinde barındırdığı için santral görmenin en önemli anatomik ve fonksiyonel yapısıdır (27).

II. 3. YBMD TARİHÇE

Hastalık ilk kez 1905'te Oeller tarafından tanımlanmıştır (28). 1923'te Coppez ve Danis, yaşlı hastalarda "senil makuler eksudatif retinitis" adını verdikleri bir dizi makula hastalığı bildirmişlerdir. Bunlarda ortak nokta, makula bölgesinde gittikçe genişleyip, vitreus içine doğru itilen ve tümöre benzeyen eksudasyondur (29). 1926'da Junius ve Kuhnt, bu terimi yaşlılarda görülen disk şeklindeki makula lezyonlarını tarif etmek üzere kullanmışlar ve sonradan organize olan makula altındaki büyük kanamayı bildirmişlerdir. Bu durum, senil dissiform makula dejeneresansının oluşma şekli olarak kabul edilmiştir (30).

1929'da Verhoeff ve Grossmann, koriokapillerdeki değişikliklerin RPE'deki seröz ve hemorajik dekolmanlara sebep olduğunu ve YBMD'da, pigment epitel altı alanın koroidden gelen yeni damarlarla istila edildiğini bildirmişlerdir (31).

Hastalık senil makula dejeneresansı, senil makula koroid dejeneresansı, Kuhnt-Junius dissiform skar, dominant geçişli drusen, familial drusen ve senil dissiform makula dekolmanı gibi isimlerle anılmakta olup günümüzde yaşa bağlı makula dejeneresansı terimi kullanılmaktadır (32).

II. 4. YBMD'DA EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

Literatürde hastalığın prevalansı ile ilgili farklı popülasyonlardan farklı farklı yayınlar mevcuttur. Amerika'da 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş ve üzeri popülasyonda da %28 sıklıkta bildirilmiştir (33). Hollanda'dan bildirilen bir yayında ciddi atrofik yada neovasküler hastalık sıklığı %1,7 olarak bildirilmiştir (34).

Cinsiyet ve irksal faktörlerin YBMD sıklığına etkileri tartışmalıdır. Erken dönem YBMD'un etnik kökene göre sıklığı pek çok çalışmada gruplar arasında benzer bulunmakla birlikte, ileri dönem hastalık beyaz ırkta siyahlara göre daha

sık görülmektedir (35). Bu durum ırklar arasındaki pigmentasyon farklılığına ve pigmentasyonun özellikle neovasküler YBMD'ya karşı koruyucu etkisine bağlanmaktadır (36).

Genel olarak cinsiyet ile YBMD sıklığı arasında anlamlı korelasyon bildirilmezken (37), nadiren literatürde ileri hastalığın bayanlarda daha sık görüldüğünü ve bunun kadın cinsiyetin uzun yaşam beklentisine bağlanabileceğini destekleyen yayınlar da vardır (33).

II. 5. YBMD'DA RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş (en önemli), ailede YBMD'li başka bireylerin varlığı, sigara içimi, hipertansiyon, C reaktif protein yüksekliği, beyaz küre artışı, bitkisel yağ alımındaki artış, tek veya doymamış yağ asitleri, linoleik asit alımı, kadın cinsiyet, hipermetropi, mavi iris rengi ve uzun süre güneşe maruz kalma YBMD gelişme riskini arttırıcı faktörlerdir (24).

Siyah ırk, dokosaheksaenoik asit alımında artış, bol miktarda balık yemek, kabuklu yemiş alımı, koyu yeşil yapraklı sebze alımı, yüksek serum karoten düzeyi, A-C vitaminlerinden ve luteinden zengin beslenme YBMD gelişme riskini azaltır (38).

II. 6. YBMD HİSTOPATOLOJİ

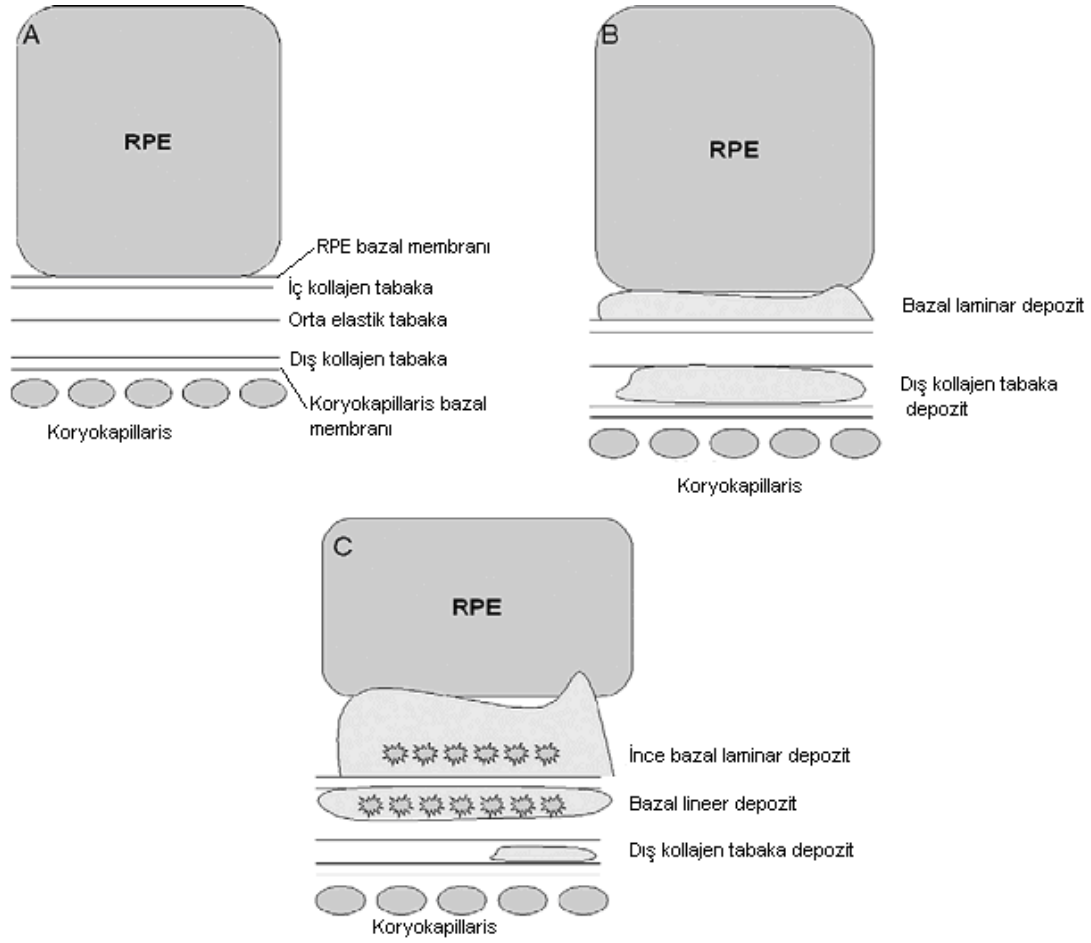
II. 6. a. YAŞLANAN MAKULADA GÖRÜLEN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Fotoreseptörlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için; RPE, 5 tabakadan oluşan Bruch Membranı (RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, orta elastik tabaka, dış kollajen tabaka, koriokapillaris bazal membranı) ve koriokapillaris kompleksinin sağlam olması gerekir. Yaşlanan retinada bu yapılarda patolojik olmayan bazı değişiklikler oluşur (39).

Görevlerinden biri dış segment disklerini fagosite etmek olan RPE; 70 yıllık bir yaşamda yaklaşık 3 milyar disk fagosite eder. Genç ve sağlıklı lizozomlarda fagosite edilmiş diskler hemen degradasyona uğrarken ilerleyen yaşlarda lizozomlarda tam degradasyon yapılamaz. Buna bağlı olarak RPE'de lipofuksin granülleri oluşur ve rezidüel cisimler birikir. Yaşla beraber fotoreseptör sayısı

azalmakta ve pigment epitelindeki melanin granülleri kaybolmaktadır. Epitel ile bazal lamina arasında bazal laminar depozit birikimi, pigment epiteli bazal membranı ile Bruch Membranı iç kollajen tabakaları arasında da Drusen adı verilen hyalin depozitlerin birikimi görülebilir (40). Bazal membranda kalınlaşmanın (41) yanı sıra hyalinizasyon, artmış bazofili, heterojen veziküler ve filamentöz atıkların birikimi ve kalsifikasyon oluşur (42).

En erken değişiklikler 19 yaş civarında Bruch Membranı'nın dış kollajen tabakasında oluşmaya başlar. Burada oluşan depozitler bazal membranın kalınlaşmasından sorumlu tutulmaktadır. Daha ileri dönemde, kalınlaşan bazal membran koroid kapillerlerine doğru ilerler ve kapillerler arası boşluğu doldurur (43). Görme keskinliği etkilenmediği sürece bu oluşan değişiklikler normal yaşlanma bulguları olarak değerlendirilir. Ancak yaş ilerledikçe yaşlılığa bağlı bu harabiyetin dejeneratif hastalığa dönüşme riski artar (25).

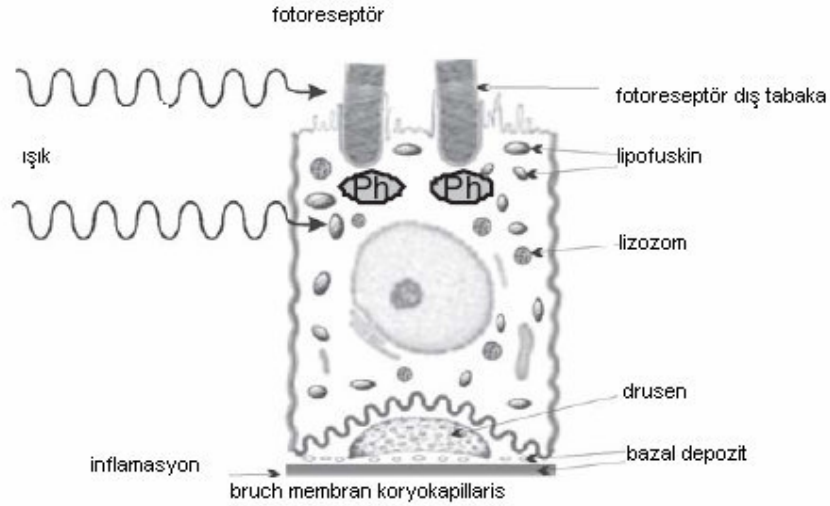


Şekil 1: A: Normal RPE, Bruch Membranı ve koriokapillaris kompleksi. B: Yaşlanan retinada depozit olmaksızın ince bazal laminar depozitler ve dış kollajen tabaka depozitleri. C: YBMD'da debris de içeren Bruch Membran depozitleri, bazal lineer depozitler ve dış kollajen tabaka depozitleri. (39).

II. 6. b. LİPOFUKSİN

Lipofuksinin içeriğinde %50 lipid, %44 fagozomal, %6 lizozomal proteinler ve fotoreseptör kaynaklı hücresel retinoid taşıyıcı proteinler bulunur ve hücre içinde birikir. Lipofuksin bir araya gelmiş sitotoksik öğelerden (fotoreaktif moleküller, retinoid deriveleri) oluşur. Ultraviole ve yüksek doz oksijenin indüklemesiyle proteinler, lipid ve dioksiribonükleik asit üzerinde oksidatif hasar oluşturur.

Lipofuksin hücresel yaşlanma indikatörü olarak kullanılabilir, post mitotik tüm hücrelerde birikir, otofloresan etki gösterir ve sarı-kahve renklidir. RPE'nin %25'ini kaplayabilir. Lipofuksin komponentleri lizozomal protein degradasyonunu inhibe eder. Reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açarak deterjan etkisi yaratır ve RPE apoptozisine sebep olur (38).



Şekil 2: Yaşlanma ile oluşan yapısal değişiklikler.

II. 7. NON- EXUDATİF (KURU TİP) YBMD

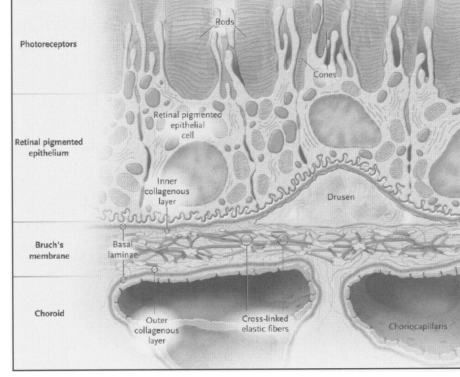
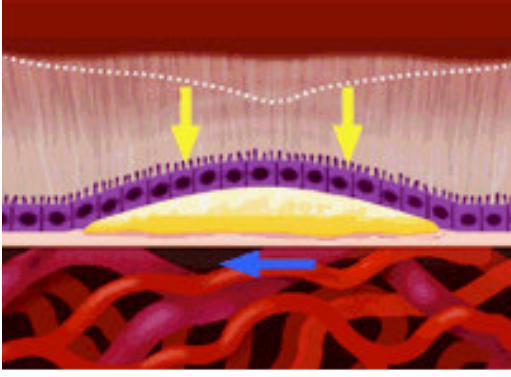
II. 7. a. DRUSEN

Almanca nodül anlamına gelen, ilk defa 1854 yılında Donders tarafından tariflenen drusen; makula içinde RPE seviyesinde yer alan, genellikle 50 yaşından büyüklerde görülen sarı-beyaz, hafifçe kabarık birikintilerdir. Drusen tipik olarak kollajen, RPE organelleri ve hücre proseslerini kapsayan ekstraselüler eozinofilik materyallerin fokal birikimidir ve RPE bazal membranı ile Bruch Membranının kollajenez katı arasında yer alır (44). Bugüne kadar drusenin oluşumu hakkında çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür fakat genellikle bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu düşünülmektedir (45). Histopatolojik incelemeler drusenin dağılımının koryokapillaris patternine uygunluk gösterdiğini göstermiştir (46).

Deutman dominant bir kalıtım şekli izleyen drusenden bahsetmiş ayrıca drusenin morfolojik incelemelerinde her iki göz arasında hem dağılım hem de drusenin kimyasal yapısı açısından çok büyük benzerlikler göstermesi dikkat çekici bir bulgu olarak gösterilmiştir (47). Drusen her zaman makula dejeneresansına ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici formda aynı hastada zaman içerisinde farklı drusen formları oluşabilir. Hastalığın prognozunda oynadıkları rol açısından sayı, şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılabilirler:

II. 7. a. i. Küçük Sert Druzen

YBMD'da %95 oranında görülen, çapı 63µ'dan küçük keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Histopatolojik olarak sert drusen iç ve dış katlar arasında toplanan hiyalin bir materyalden oluşmaktadır ve drusenin üzerindeki RPE ince ve depigmentedir (48). Druzen varlığı hücrelerin artık ürünlerinin atılımında ve koroid damarlarından beslenmesinde aksaklıklara yol açabilir (49). Küçük sert drusen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir, bu nedenle birçok yazar tarafından küçük sert drusenin yalnız başına bulunmasının YBMD'nun erken bulgusu olarak kabul edilmemektedir (50).



Şekil 3: Sert druzen (1)

II. 7. a. ii. Büyük Yumuşak Druzen

63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir. RPE ile koryokapillaris arasında anormal bazal membran yapıları biriktiği zaman bazal lamina birikintileri olarak adlandırılan diffüz druzeni oluşturur. Yaygın Bruch Membran hastalığını anlatan bu durum klinik olarak gözlemlenemez. Fakat Bruch Membranı'nın iç ve dış katları arasında bir ayrılma olduğu zaman yumuşak druzen oluşmuştur ve bu durum hem oftalmoskopik hem de anjiyografik olarak tespit edilebilir. Bu bulgulara RPE'nin bu olaya cevabı da eklenince RPE'nin pigmentasyon bozuklukları da ortaya çıkar ve tablo tamamlanır (51).

1000 µm üzerindeki druzenler druzenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanır. Druzenlerin histokimyasal analizlerine bakıldığında RPE artıkları, immün bileşenli moleküller, dendritik hücre, immünglobulin, Class II antijen, kompleman kaskad ürünleri (aktivatör, inhibitörler ve Kompleman Factor H CFH), Membran Atak Kompleksi (MAC; C 5b-9) ve fotoreseptörler bulunur (52).

Bazal membranın kalınlaşması, yapısının bozulması ve druzen gelişimi Bruch Membranı'nda çatlaklara yol açar. Bu çatlaklar koryokapillaristen yeni damarların RPE altına ilerlemesine olanak tanır ve KNV oluşur (53).

Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, koroid neovaskülarizasyonu gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Maküler

fotokoagulasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde koroid neovaskülarizasyonu gelişme olasılığı büyük yumuşak drusenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (40, 54, 55).

Hem sert hem de yumuşak drusenlerin özelliklerini taşıyan ve yumuşak drusene göre daha sığ ve atrofik görünümlü olan drusenler de yarı yumuşak yada karışık drusen olarak adlandırılmaktadır. Sarks'ın hipotezine göre bu drusen tipi sert ve yumuşak drusen arasında bir geçiş evresidir. Sert drusen zamanla yarı katı drusene dönüşmekte, daha sonra yarı katı drusen de yumuşak drusene dönüşmektedir (48). Fakat bunun tam tersi olan hipotezler daha fazla kabul görmüştür ve yumuşak drusenin zamanla atrofiye olup sert drusen haline geldiği ve yarı katı drusenin de bir geçiş evresi olarak karşımıza çıktığı düşünülmektedir (51).

II. 8. RETİNA PİGMENT EPİTELİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Bazal depozit ve druzenlerin oluşumu ile birlikte RPE'de de progresif bir dejenerasyon başlar. Başlangıçta normal küboidal morfolojisini koruyan RPE hücreleri zamanla şekillerini yitirirler. Kalın bazal depozitlerin varlığında RPE hücreleri şekil olarak düzleşir, atrofiye gider ve pigment granüllerini kaybederek normal RPE hücrelerine göre daha az pigmente görünürler (56, 57). Bu değişiklikler klinikte RPE'nin jeografik atrofisi, RPE'nin nonjeografik atrofisi, fokal hiperpigmentasyon, ve Bruch Membranı'nın distrofik kalsifikasyonu olarak tespit edilir (58). Fokal hiperpigmentasyon genellikle yumuşak drusen, jeografik atrofi veya neovasküler YBMD ile birlikte olmasına rağmen yalnız başına da görülebilir (55).

RPE'nin jeografik atrofisi nonneovasküler YBMD'nin en ciddi belirtilerinden olup, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin yaklaşık %12'sinden sorumludur. Areolar atrofi olarak da adlandırılan jeografik atrofi geniş koroidal damarların görülebildiği ve sensöryel retinanın incelmış gözlendiği belirgin sınırlı depigmente alanları içerir. Jeografik atrofide RPE'nin kaybı çok daha ağırdır. Neovasküler YBMD'nin tersine başlangıçta foveanın dışındadır (fovea başlangıçta korunmuştur), zamanla parasantral skotomlar artar, okumayı güçleştirir ve en sonunda fovea da tutulur.

RPE'nin nonjeografik atrofisinde, pigmentasyon kaybının sınırları belirsiz ve koroid damarları da belirgin değildir (59).

II. 9. EXUDATİF (YAŞ TİP) YBMD

II. 9. a. KOROID NEOVASKÜLER MEMBRAN (KNVM)

YBMD'li çoğu hastada yalnızca drusen veya RPE anomalileri görülürken, YBMD nedeniyle ciddi görme kaybıyla giden çoğu hastada neden koroid neovaskülarizasyonudur. Subretinal neovaskülarizasyon, retina altında kan damarlarının büyümesi sonucu sıvı, kan ve lipid sızıntısıyla ortaya çıkan patolojik bir olaydır. Subretinal neovaskülarizasyon sıklıkla koryokapillaristen orjin alır ve Bruch Membranı'ndaki bir yırtıktan sub-RPE veya sub-nörosensoryal retinal alana doğru yayılır. RPE'nin solid bir elevasyonuna neden olabilen fibroblastik proliferasyon ile birlikte dir. Eksudatif YBMD'li olguların %53'ünde aktif membran tespit edilmiştir (60). Bu süreçte Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)'ün rolü sözkonusudur (61).

Dalgalı, çarpık görme, donuklaşma veya bulanıklaşma, okuma güçlüğü, renkli görmenin bozulması, çift görme gibi şikayetlere neden olur. Subretinal veya intraretinal lipid varlığı, RPE kabarıklığı, sensoryal retinanın kistik değişiklikleri, KNVM'in bizzat görülmesi başlıca biyomikroskopik muayene belirtileridir. Seröz retina dekolmanı en iyi görme aksından 10 derecelik bir yandan aydlatma ile dar slit kullanılarak izlenebilir ve sıvı genellikle transparandır. Damarlar sarı-yeşil renk farklılaşması şeklinde izlenir ve pigmente halka ile çevrilidir. En iyi RPE'nin transillüminasyonu ile izlenirler. İntraretinal, subretinal veya sub-retinal pigment epitelyal kan görülebilir ve bazen KNM varlığını tamamen gizleyecek kadar yoğun olabilir (62).

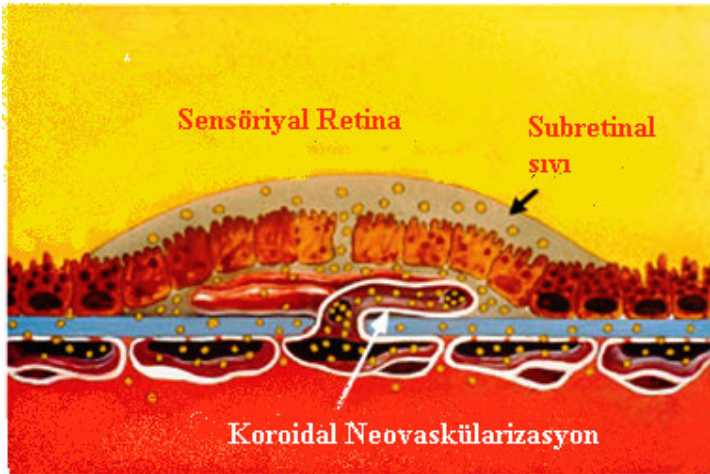
Fundus muayenesinde tespit edilebilen lezyonların yanında muayenede görülemeyen KNVM'lar için en uygun tanı yöntemleri Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ve Optik Kohorens Tomografi (OKT) uygulamalarıdır. KNVM'lar FFA'daki görünümüne göre 2 tiptir:

II. 9. a. i. Klasik KNVM

KNVM'nin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiografik tiptir. Klasik tip KNVM Bruch Membranı'ndaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen parlak hiperflöresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. YBMD'lerin %12'si yaş tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNVM özellikleri gösterir (63).

II. 9. a. ii. Gizli (Okült) KNVM

Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya damarsal etkisiyle değişik görüntüler sergiler. FFA'da flöresein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNVM'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda flöresansın blokajına bağlı olarak, KNVM sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (64).



Şekil 4: Koroidal neovaskülarizasyon gelişimi (51)

II. 10. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI (PED)

Exudatif YBMD' nun klinik bulgularından biridir. Makulada kubbe tarzında bir seröz ya da hemorajik elevasyon sonucu oluşur. KNVM 'a eşlik edebilir yada sonrasında oluşan RPE yırtığından KNVM gelişebilir. FFA görüntülerine göre; 1. Erken hiperflöresans, 2. Geç hiperflöresans, 3. Sığ ve sınırlı hiperflöresans, 4. Düzensiz hiperflöresans şeklinde sınıflanabilir (65). Düzensiz hiperflöresans veren PED'ler de altta yatan nedene göre 6 grupta incelenebilirler: 1. Psödovitelliform PED, 2. Konfluent drusen tipi PED, 3. Seröz PED, 4. Vasküler PED, 5. Hemorajik PED, 6. Retinal vasküler anomali tipi PED (66). Bu sınıflama tedavi planlama aşamasında önemlidir.

II. 11. DİSKİFORM SKAR

KNV'a eşlik eden sarı-beyaz fibröz dokudur. YBMD'de koroid neovaskülarizasyonlarının doğal seyridir. Skar içindeki RPE proliferasyonunun miktarına bağlı olarak kahverengi veya siyah pigmentler izlenir. Görünümü sub-RPE veya subretinal yerleşime, skarlaşan KNVM derecesine, mevcut olan koryoretinal anostomozu ve skara eşlik eden RPE atrofisinin miktarına bağlı olarak değişebilir. YBMD'ye ikincil KNV lezyonlarının doğal seyrinde, lezyonun santral kısmının skarlaşması, lezyonun periferde aktif KNV bulgusunun devamı şeklindedir (67).

II. 12. YBMD PATOGENEZ

Hastalığın patogenezindeki temel mekanizma; RPE dejenerasyonuna sekonder görme hücrelerindeki harabiyet ve görme kaybı olarak özetlenir (68). Normal yaşlanmanın bir uzantısı olarak göz dokularında da yaşlanma belirtileri oluşmakta ancak bu değişikliklerin neden özellikle makula bölgesinde yoğunlaştığı ve kesin patogenez tam olarak açıklanamamaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı, oksidatif stresin de patogeneizde önemli olduğu gösterilmiştir (69). Patogeneizde öne sürülen bazı mekanizmalar:

II. 12. a. Hemodinamik Model: Yaşlanma ile birlikte vücudun diğer organlarında olduğu gibi sklera, Bruch Membranı ve damar yapılarının duvarlarına lipoit maddelerin infiltrasyonu YBMD’nda olayı başlatan mekanizma olarak görülmektedir. Lipoit birikimler sonucu koroid kan akımına karşı artmış direnç oluşur, buna bağlı olarak koroid perfüzyon basıncında azalma ve koriokapiller damar içi basınçta artma görülür. Koroid perfüzyonunun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek; RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Artmış koroid basıncı ise RPE’den gelen atık maddelerin (fotoresesör dış segmentleri) atılımını güçleştirmekte ve Bruch Membranında lipoit infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, druzen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Işık etkisi ve antioksidan yetmezliği ve hipertansif vasküler değişiklikler de bu olayın gelişiminde ve hızlanmasında etkili olabilir (70).

II. 12. b. Sklera Sertliğinin Artması: Sklera sertliğinin yaşlanma ile arttığı ve bunda lipoit birikiminin önemli rol oynadığı bilinmektedir. YBMD’da ise sklera sertliği daha da artmıştır. Azalmış esneklik nedeni ile dış etkilere duyarlılığın arttığı ve dokularda dejenerasyona yatkınlık oluştuğu öne sürülmektedir (71).

II. 12. c. Oksidatif Stres ve Antioksidan Yetmezliği: Bu teori yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların reaktif oksijen mediatörlerince (ROM) oluşturulmuş olan hasarlanmalar sonucu oluştuğunu öne sürmektedir. Yaşa bağlı oksidatif hasarın nedeni olarak kollajen, elastin, mukopolisakkaritler, DNA hasarı ve lipofuksin birikimine neden olan lipid peroksidasyonu gösterilmiştir. Sonuç olarak yaşlanma ile birlikte sistemik oksidan birikimi artmakta ve antioksidan savunma mekanizmaları azalmaktadır (72).

II. 13. YBMD ve İMMUNOLOJİ

Elektron mikroskopide YBMD’da; RPE, makrofajlar, eritrositler, fibroblast ve vasküler endotel yapılarının izlenmesi patogeneizde immunolojik mekanizmaların sözkonusu olabileceği düşünülmüştür (73). İmmunolojik mekanizmanın primer mi yoksa tetiği çeken başka bir olaya cevap olarak mı ortaya çıktığı açıklanamamaktadır (74). Elektron mikroskopik incelemede hücre ölümüne giden

RPE hücrelerinin stoplazmasında CRP (C Reaktif Protein) ve komplemanın 5. komponenti (C5) izlenmiştir. Druzen yapılarında da C3 ve C3 aktive edici komponent görülmüştür (52). Bu bulgularla YBMD'da izlenen değişikliklerden immun mekanizmalar ve kompleman kaskadının aktivasyonunun sorumlu olabileceği öne sürülebilir (74).

II. 14. YBMD ve GENETİK

YBMD'nun genetik geçişi ilk kez 1973'de Gass tarafından gösterilmiştir (7). YBMD'lu bir hastanın birinci dereceden akrabalarında hastalığın görülme riski hastalığı taşımayan kişilerin yakınlarına göre 5 kat yüksektir. Bu da hastalığın genetik özelliğinin bir göstergesi olabilir. Yapılan pek çok genetik çalışmalarda hastalıkta; Chromosome 1q: The Complement Factor H Gene (CFH) ve LOC387715 genlerinin tüm diğer faktörlerden bağımsız olarak hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (75).

II. 15. ANGIOTENSİN CONVERTİNG ENZİM

Vücudun su ve elektrolit dengesi ve bu zeminde kardiyovasküler dolaşımın ve sistemlerin aktivitesi ve sürdürülebilirliği, santral sinir sisteminde hipofizden böbreklere değin çok sayıda organı ilgilendiren karmaşık bir mekanizmadır. Bu düzeneğin temel unsurlarının başında RAAS gelmektedir. Bu sistem sıvı elektrolit dengesinin, dolaşım volümünün ve arteryel kan basıncının düzenlenmesinde ve fizyolojik düzeylerde devamının sağlanmasında temel görevler yüklenmiştir. RAAS bedende uzun dönem kan basıncını ve hücre dışı volümü regüle eden hormonal bir sistemdir (76). Böbrekte jukstaglomerular aparatın granüler hücrelerinden salınan renin, hipotansiyon vb. nedenlerle böbrek perfüzyonu düştüğünde ya da makula densaya ulaşan Na azaldığında karaciğer kaynaklı Anjiotensinojeni Anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I, başlıca akciğerlerin yüzeyi ve böbrek endotelyumundan salınan ACE aracılığı ile Anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II etkisini kendisine ait 2 reseptöre bağlanarak gösterir. Bu etkiler arteriolar vazokonstriksiyon ve kan basıncının artması, antinatriüretik etki (Na retansiyonu), trofik etki (büyüme faktörü) ve susama hissinin uyarılmasıdır (dipsojenik etki). Ayrıca sürrenal korteksten aldesteron salınımını sağlayarak

sonuçta su retansiyonuna yol açar (77, 78). Sistem, kanın volüm kaybında ve kan basıncında düşme olması durumunda aktifleşir.

ACE; RAAS'ın ana unsurlarından biridir. Peptidil dipeptidaz A, karboksikatepsin, kininaz II, CD 143 ve ACE1 olarak da adlandırılan bir çinko metallopeptidazdır ve Anjiotensin I'in aldosteron stimulan bir peptid olan Anjiotensin II'ye dönüşümünü ve potent bir vazodilatatör olan bradikininin kinin yıkım ürünlerine parçalanmasını katalize eder (79). Anjiotensin II ve bradikinin kardiyovasküler sistem üzerine multipl akut ve kronik etkileri olan güçlü vazoaktif moleküllerdir. İlki potent bir vazokonstrüktör, ikincisi ise güçlü bir vazodilatatördür. ACE'nin bu iki fonksiyonu onu yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği, diyabetik nefropati, tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'un tedavisinde ideal bir hedef durumuna getirmektedir. Geniş enzimatik özgünlüğü ve yaygın dağılımı nedeniyle ACE'nin başka fizyolojik rolleri de olması gerektiği kanısı hakimdir. Çünkü ACE dolaşımda plazma, serebrospinal sıvı, bronkoalveolar ve amniotik sıvı ya da seminal sıvılar gibi biyolojik sıvılarda olduğu kadar endotel hücrelerde ve değişik tip epitelyal ve nöroepitelyal hücrelerde de bulunmaktadır. İşlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte, gözler, ekzokrin pankreas, kalp, yağ dokusu, böbrek üstü bezi, testisler, overler, hipofizin ön ve arka lobları, beyin ve epifizde de doku RAAS ya da bu sistemlere ait bazı elemanlar bulunur (77).

ACE geni 17q23 bölgesinde yer almakta olup 21 kb uzunluğundadır. ACE geni 287 baz çiftlik Alu repeat sekansta 16 numaralı intronun varlığı (insersiyon formatında) ya da yokluğu (delesyon) zemininde İnsersiyon/Delesyon polimorfizmi ile karakterizedir. Bu durum 3 farklı genotipi ortaya çıkarmaktadır (DD, ID, II). Söz konusu polimorfizmin plazma ACE ve ortalama ACE düzeyi ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. ACE gen polimorfizmi allel sıklığı coğrafya ve etnik unsurlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Söz konusu polimorfizmin bu değişkenliği belli bölgelerde ve toplumlarda yoğunlaşan hastalıklarla olası bağlantısı üzerine özel bir ilgi oluşturmaktadır (80).

III. MATERYAL ve METOD

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.04.2008 gün ve 0167 sayılı onayı alındı. Nisan-Ekim 2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve yapılan ayrıntılı oftalmolojik muayenede senil makula dejenerasyonu (neovasküler yada non-neovasküler tip) tanısı konan 79 hasta ve 65 yaş üstü senil makula dejenerasyonu olmayan 68 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışında bırakılma kriteri olarak; eşlik eden retina hastalığının (Diabetik Retinopati, Santral Retinal Ven Okluzyonu, Retinal Ven Dal Tıkanıklığı, Retina Dekolmanı, Herediter Retina Distrofileri vb.) bulunması belirlendi. Tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tüm katılımcılara LogMAR ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), non-kontakt tonometre (Nidek, NT-3000 model) ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, biyomikroskop (Haag-Streit, 200.7.2.21407 model) ile ayrıntılı biyomikroskopik inceleme, %1 lik Tropikamid ve %2,5 'luk Fenilefrin damla ile pupilla dilatasyonu sonrası + 90 D mercek ile slit biyomikroskop ışığı altında arka kutup ve periferik retina muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene uygulandı. Muayene sonrası neovasküler ya da non-neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı konan hastaların fundus floresein anjiografi cihazı (Zeiss marka, FF450 plus model) ile renkli fundus görüntüleri alındı. Aktif neovasküler hastalıktan şüphelenilen olgulara aynı cihazla anjiyografik görüntüleme ve OKT (OTİ marka spectral OKT SLO) ile görüntüleme uygulanarak tanı kesinleştirildi, bu hastalar kliniğimiz retina biriminde takibe alınarak uygun tedavileri düzenlendi.

III. 1. Serum ACE Genetik Polimorfizminin Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri alındı. Hastaların ve kontrollerin venöz kanları K₂EDTA'lı tüplere toplandı ve DNA izolasyonları yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. EDTA'lı tüpe alınan 1ml periferik kandan 200µl alınarak genomik DNA, QIAmp DNA izolasyon kiti kullanılarak elde edildi. ACE gen polimorfizmi PCR yöntemi ile belirlendi (81). PCR reaksiyonunda yer alan bütün bileşenler (PCR tamponu, dNTP, Primerler, Taq DNA Polimeraz) ve PCR siklus

sıcaklık profilleri tek tek kontrol edilerek standardizasyonları yapıldı ve aşağıdaki primerler kullanıldı.

FORWARD: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'

REVERSE : 5'-ATGTGGCCATCACATTTCGTCAGAT-3'

Her bir DD genotipi, insersiyon sekansına spesifik primer kullanarak ikinci bir PCR analizi ile doğrulandı (82). PCR ürünleri, jele yüklendi. UV'de belirlenen baz çiftleri değerlendirildi.

III. 2. Serum ACE Düzeyi (Enzim Aktivite) Tayini

İşleme tabi tutulana kadar -20 °C'de saklanan serum örnekleri Biyokimya laboratuvarında incelenerek serum ACE düzeyleri belirlendi. ACE enzim aktivite tayini R&D ticari kiti (R&D systems, Inc. Minneapolis, MN 55413 USA, Katalog No: DACE00) kullanılarak ELISA yöntemi ile serumda tayin edildi. Kitin analitik sensitivitesi 0,019 ng/ml, çalışma içi %CV (coefficient variation) değeri 10.9 ng/ml için % 3.9 olarak bildirilmiştir. Kitte normal değer aralıkları 37.2 - 202 ng/ml dir.

III. 3. İstatistiksel analiz

Araştırma sonuçları SPSS 13.0 (SPSS 13.0 for Windows Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile analiz edildi. Hasta ve kontrol gruplarının değişkenlerinin karşılaştırılmasında Independent Samples T analizi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyonlar ise Pearson ve Spearman's rho analizi ile yapıldı.

Yapılan analiz sonuçları değerlendirilirken p değerinin 0,05'in altında olması ($p < 0,05$) anlamlı olarak kabul edildi.

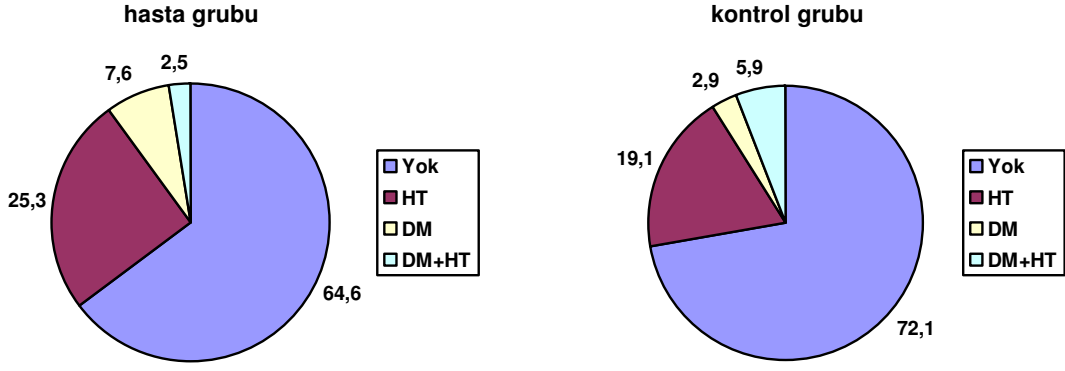
IV. SONUÇLAR

Nisan- Ekim 2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran 79 senil makula dejenerasyonlu hasta ve 64 yaş üstü senil makula dejenerasyonu bulunmayan 68 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubundaki 79 katılımcıdan 44'ü kadın (%55,7), 35'i erkek(%44,3) iken kontrol grubundaki 68 kişiden 30'u kadın (%44,1), 38'i erkek (%55,9) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $73,90 \pm 7,98$ (52-90), kontrol grubununki $72,22 \pm 5,85$ (64-90) idi. İki grup arasında yaş ($p:0,155$) ve cinsiyet ($p:0,187$) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo1: Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta(n)(%)	Kontrol(n)(%)	p değeri
Kadın	44(%55,7)	30(%44,1)	0,187
Erkek	35(%44,3)	38(%55,9)	

Her iki gruptaki katılımcılar sistemik hastalıkları açısından sorgulandıklarında (Grafik 1); hasta grubunda 51 hastada (%64,6) sistemik hastalık eşlik etmezken, 20 hastada sistemik hastalık olarak hipertansiyon (%25,3), 6'sında diabetes mellitus (%7,6), 2 hastada ise hem hipertansiyon hem diabet mevcuttu (%2,5). Kontrol grubunun sistemik hastalık sorgulamasında; 49 katılımcıda eşlik eden sistemik hastalık bulunmazken (%72,1), 13 katılımcıda hipertansiyon (%19,1), 2'sinde diabet (%2,9) ve 4 katılımcıda da hipertansiyon ve diabet birlikte (%5,9) mevcuttu. 2 grup arasında eşlik eden sistemik hastalıkların sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p:0,33$) (Tablo 2).



Grafik 1: Hasta ve kontrol gruplarındaki sistemik hastalık dağılımı

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

Tablo2: Katılımcıların eşlik eden sistemik hastalık oranları

Sistemik hastalık	Hasta(n)(%)	Kontrol(n)(%)	p değeri
Yok	51(%64,6)	49(%72,1)	0,330
HT	20(%25,3)	13(%19,1)	
DM	6(%7,6)	2(%2,9)	
HT + DM	2(%2,5)	4(%5,9)	

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

Oftalmolojik muayenede EİDGK'leri her iki grup için LogMAR'a göre kaydedildi. Hasta grubundaki 79 katılımcının 142 hasta gözünün ortalama EİDGK'i $0,97 \pm 0,61$, kontrol grubundaki 68 katılımcının 136 gözünün ortalama EİDGK ise $0,16 \pm 0,19$ idi. Hasta grubunda EİDGK ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

Non-kontakt tonometre ile tüm hastaların GİB ölçümleri yapıldı. Hasta grubunda; sağ göz için GİB ortalaması $14,25 \pm 3,56$ (8-24) mmHg, sol göz için $13,99 \pm 3,19$ (8-25) mmHg iken kontrol grubu değerleri; sağ göz ortalama $13,90 \pm 3,0$ (7-21) mmHg, sol gözde ise $14,19 \pm 2,66$ (9-21) mmHg idi. İki grup arasında sağ (p:0,518) ve sol(p:0,678)GİB ortalamaları açısından fark yoktu. Kontrol grubunda 2 hastada; birinde sağ, diğerinde bilateral olmak üzere glokom öyküsü mevcuttu. Her 3 gözde de GİB geçirilmiş trabekülektomi cerrahileri sonrası regüle idi. Hasta grubunda glokomu olan olgu yoktu.

Biyomikroskopik muayenede; hasta grubundaki 79 hastanın 158 gözünden 31'i doğal, 93 gözde (%58,86) katarakt, 28 gözde psö dofaki (%17,72), 2 gözde afaki (%1,26), 1 gözde fitizis bulbi (%0,63), 1 gözde kornea santralinde nefelyon (%0,63), 1 pterjium (%0,63) ve 1 konjenital pupiller membran (%0,63) izlendi.

Tablo 3: Hasta Grubunun Biyomikroskopik Bulguları

Biyomikroskopi bulgusu	n	%
Doğal	31	19,62
Katarakt	93	58,86
Psö dofaki	28	17,72
Afaki	2	1,26
Fitizis bulbi	1	0,63
Nefelyon	1	0,63
Pterjium	1	0,63
Pupiller membran	1	0,63
Toplam	158	100

Kataraktların 81'i nükleer (%87,09), 5'i arka subkapsüler (%5,37), 7'si ise kortikal (%7,52) özellikte idi. Hasta grubundaki kataraktlı gözlerin yalnızca 4'ünde eşlik eden psödoeksfolyasyon mevcuttu.

Psö dofakik gözlerden 2'si YAG kapsülotomili(%7,14), 1'inde ise eşlik eden psödoeksfolyasyon (%3,57) izlendi

Kontrol grubunun biyomikroskopik muayenesinde; 136 gözden; 44'ü doğal (%32,35), 53 gözde katarakt (%38,97), 37 gözde psödofaki (%27,20), 1 gözde ön kamara IOL (%0,73), 1 gözde ise afaki (%0,73) tespit edildi.

Tablo 4: Kontrol Grubunun Biyomikroskopik Bulguları

Biyomikroskopi Bulgusu	n	%
Doğal	44	32,35
Katarakt	53	38,97
Psödofaki	37	27,20
AC IOL	1	0,73
Afaki	1	0,73
Toplam	136	100

Kontrol grubundaki kataraktlı gözlerden 46'sı nükleer, 5 gözde arka subkapsüler, 2 gözde kortikal özellikte idi. Nükleer kataraktlı gözlerin 4'ünde eş zamanlı arka subkapsüler katarakt, 6 gözde psödoeksfoliasyon (bunlardan 2'si opere trabekülektomili), da mevcuttu. Psödofakik gözlerden 19'unda (%51,35) arka kapsül kesafeti gelişmiş (bunlardan 4'ü YAG kapsülotomili), 1'i ise trabekülektomi cerrahisi geçirmişti.

Fundus muayenesinde; hasta grubundaki 79 hastanın 158 gözünden 70'inde non-neovasküler(atrofik) YBMD (%44,30) , 17'sinde sert druzen (%10,75), 17'sinde yumuşak druzen (10,75), 17 gözde neovasküler YBMD (10,75), 13'ünde skatrize olmuş neovasküler YBMD (%8,22), 12'sinde makulada retina pigment epitel(RPE) değişikliği (%7,59) mevcuttu. 6 gözün fundus muayenesi tamamen doğal (%3,79) izlenirken, 1 gözde tigre retina (%0,63), 1 gözde traksiyonel retina dekolmanı (%0,63), 1 gözde ise peripapiller korioretinal atrofi (%0,63) izlendi. Hasta grubunda 3 gözde sırası ile fitizis bulbi, korneal nefelyon, konjenital pupiller membran nedeni ile fundusları görüntülenemedi (%1,89). Orbita USG'de fitizik göz dışındaki 2 gözün retinaları yatışık olarak izlendi.

Tablo 5: Hasta grubunun fundus bulguları

Fundus Bulgusu	n	%
Non-neovasküler(atrofik) YBMD	70	44,30
Sert Druzen	17	10,75
Yumuşak Druzen	17	10,75
Neovasküler YBMD	17	10,75
Skatrize Olmuş Neovasküler YBMD	13	8,22
Makulada RPE Değişikliği	12	7,59
Doğal	6	3,79
Tigre Retina	1	0,63
Traksiyonel Retina Dekolmanı	1	0,63
Peripapiller Korioretinal Atrofi	1	0,63
Fundus Görüntülenemeyen	3	1,89
Toplam	158	100

Hasta grubunda fundus muayenesi ile aktif neovasküler hastalıktan şüphelenilen hastalara fundus floresein anjiografi ve OKT uygulandı. Bu tetkikler sonucunda 12 hastada KNVM, 2 hastada PED izlendi.

Hasta grubunda 30 hasta neovasküler (%37,97), 48 hasta da non-neovasküler (%60,75) YBMD tanısı aldı. Bir olguda ise bir göz neovasküler diğer göz non-neovasküler formda idi.

Kontrol grubundaki fundus muayenelerinde; 4 katılımcıda bilateral peripapiller korioretinal atrofi, 1 kişide bilateral c/d yüksekliği, 1 kişide sağ gözde tek taraflı c/d yüksekliği saptandı. Bunun dışındaki olgularda patolojik muayene bulgusu yoktu.

Katılımcılardan alınan serum örneklerinden biyokimya laboratuvarında değerlendirilen ACE serum aktivite tayini değerleri hasta ve kontrol grupları için istatistiksel olarak değerlendirildi. Serum ACE düzeyleri hasta grubunda ortalama $175,63 \pm 57,67$ (n:78) (hasta grubundaki katılımcılardan birinin serum ACE aktivite

tayini yapılamadı) , kontrol grubunda ise ortalama $191,20 \pm 57,92$ (n:68) olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,107).

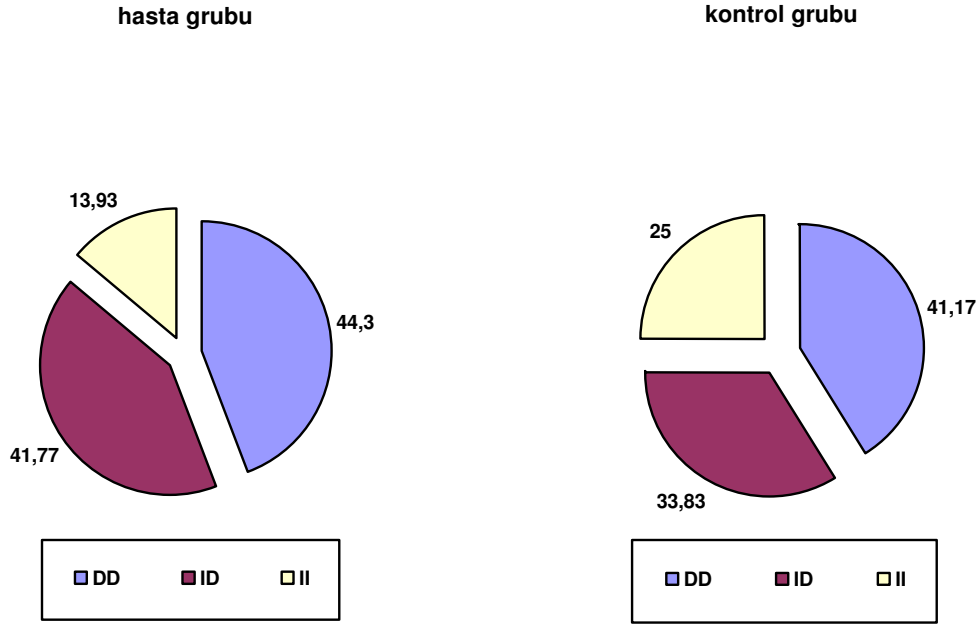
Neovasküler ve non-neovasküler hastalığı olan iki grubun serum ACE düzeyi ortalama değerleri; neovasküler grup için $176,27 \pm 62,65$, non-neovasküler grup için ise $174,80 \pm 55,68$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0,915).

Serum ACE aktivite düzeyleri her iki grup için yaşa, cinsiyete ve eşlik eden sistemik HT varlığına göre değerlendirildi. Bu üç parametre için serum ACE düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubu için ACE genetik insersiyon-delesyon (I/D) polimorfizmi değerlendirildi. Hasta grubundaki 79 kişiden; DD genotipine sahip olanların sayısı 35 (%44,30), ID genotipi sayısı 33 (%41,77), II genotipi sayısı ise 11 (%13,93) kişi idi. Kontrol grubundaki 68 katılımcıdan; DD genotipi 28 (%41,17) kişide, ID genotipi 23 kişide (%33,83), II genotipi 17 kişide (%25) tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında ACE I/D genetik polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,218).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubu ACE I/D Genetik Polimorfizm Dağılımı

Genetik Polimorfizm	DD		ID		II	
	n	%	n	%	n	%
Hasta Grubu	35	44,30	33	41,77	11	13,93
Kontrol Grubu	28	41,17	23	33,83	17	25



Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarındaki ACE genetik polimorfizm dağılımı

Hasta grubu kendi içinde neovasküler ve non-neovasküler gruplar olarak incelendi. Neovasküler hastalığı olan 29 kişinin serum ACE aktivite düzeyi ortalama $176,27 \pm 62,65$, non-neovasküler hastalığı olan 48 kişinin serum ACE aktivite düzeyi ortalama $174,80 \pm 55,68$ idi. İstatistiksel olarak iki grup arasında serum ACE düzeyleri açısından fark yoktu ($p:0,915$).

Neovasküler hasta grubunda 14 hasta DD (%48,27), 10 hasta ID (%34,48), 6 hasta II (%20,68) genotipine sahipti. Non-neovasküler grupta ise 21 hasta DD (%43,75), 22 hasta ID (%45,83), 5 hasta ise II (%10,41) genotipinde idi. Neovasküler ve non-neovasküler grup arasında ACE I/D genetik polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p:0,379$).

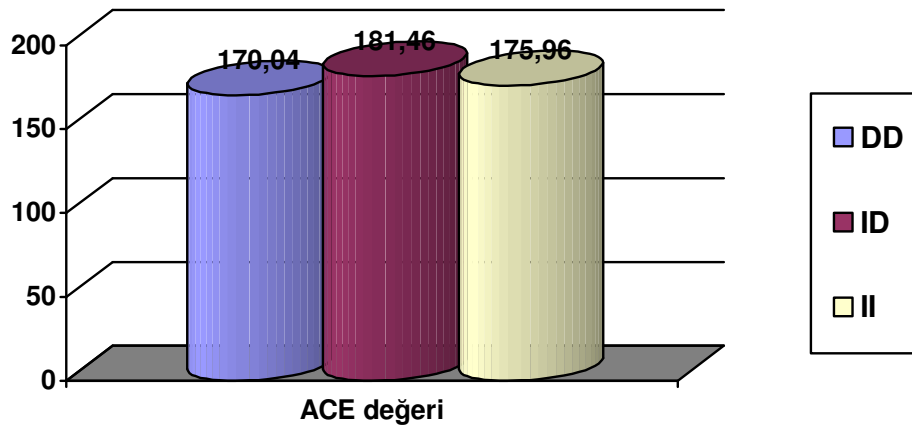
Tablo 7: Neovasküler ve Non-neovasküler Grup ACE I/D Genetik Polimorfizm Dağılımı

Genetik Polimorfizm	DD		ID		II	
	n	%	n	%	n	%
Neovasküler Hasta Grubu	14	48,27	10	34,48	6	20,68
Non-neovasküler Hasta Grubu	21	43,75	22	45,83	5	10,41

Serum ACE düzeyleri I/D genetik polimorfizmine göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Serum ACE Düzeyi-ACE I/D Genetik Polimorfizm

Genetik Polimorfizm	Min ACE Düz.	Max ACE Düz.	Ortalama ACE Düz.	Standart Sapma
II	91,20	254,10	175,96	48,45
ID	102,30	325,50	181,46	63,19
DD	57,9	320,10	170,04	55,57



Grafik 3: Hasta grubunda ACE genetik polimorfizmine göre ACE serum değerleri

V. TARTIŞMA

YBMD etiopatogenezinde pek çok faktör suçlanmış, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, ırk, ailede hastalık varlığı, Ultraviyole (UV)'ye maruziyet, sigara, antioksidanlar ve çinkodan fakir diyet, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar etyolojide yer alan faktörlerden bazıları olarak sayılabilir (8).

RAAS ve ACE son yıllarda pek çok hastalığın etyolojisinde gündeme gelmiştir. Primer görevi kan basıncını ve elektrolit dengesini düzenlemek olan bu sistem, vasküler yapılar dışındaki adrenal bez, gonadlar, beyin, göz gibi bazı dokularda da gösterilmiştir (83, 84). Gözdeki lokal RAAS sisteminin fonksiyonu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Retinal damar duvarlarında Angiotensin II reseptörlerinin gösterilmesi Angiotensin II'nin retinal vasküler tonüsün düzenlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir (85, 86). Bunun yanında lokal uygulanan ACE İnhibitörlerinin GİB düşürücü etkisinin gösterilmesi üzerine oküler dokulardaki Angiotensin II'nin aköz hemodinamiğinin düzenlenmesinde de etkili olabileceği öne sürülmüştür (87). Franken ve ark'nın yaptıkları çalışmada proliferatif Diabetik Retinopati (DRP)'li diabetik hastaların serum örneklerinde reninin inaktif prekürsör maddesi olan prorenin yüksek olarak bulunmuştur (88, 89). Benzer bir yayında da proliferatif DRP'li olgulardan intraoküler cerrahi işlem sırasında alınan aköz hümeör prorenin düzeyleri non-diabetik hastalarinki ile karşılaştırılmış ve retinopatili olgularda yüksek bulunmuştur, bu DRP'li olgularda intraoküler RAAS sisteminin aktive olduğunun göstergesidir (90). RAAS aynı zamanda hastalıkların patogenezinde hücrelerin proliferasyonunu ve hücre ölümünü düzenler (91,92).

Çalışmamızda lokal RAAS sisteminin multifaktöriyel bir hastalık olduğu bilinen YBMD'da etkinliği araştırıldı. Bu amaçla serum ACE düzeyleri ve hastalığa etkili olan genetik özellikler dahilinde ACE I/D genetik polimorfizminin etkisi incelendi.

McCarty ve ark. YBMD'lu hastalarda cinsiyet ve eşlik eden sistemik hastalıkların sıklığının normal popülasyona göre farklı olmadığını bildirmişlerdir (93). Bu çalışmada da hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, eşlik eden

sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak fark oluşmadı. Bu durum çalışma sonuçlarının güvenilirliğini arttıran bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Hasta gözlerde kontrol grubuna göre EİDGK'ı anlamlı olarak düşük bulundu. Ehrlich ve ark'da YBMD'lu gözlerde EİDGK'ni düşük bildirmişlerdir (94). YBMD santral GK'ı anlamlı derecede azaltan ilerleyici, dejeneratif bir hastalık olduğu için hasta gruplarında EİDGK değerleri, kontrol gruplarına göre düşüktür.

Her iki grupta en sık eşlik eden biyomikroskopi bulgusu senil katarakt idi. Catherine ve ark. YBMD hastalarında eşlik eden senil katarakt ve opere senil katarakt görülme sıklığını yüksek olarak bildirmişler ve eşlik eden bu oftalmolojik patolojilerin YBMD için risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmadaki YBMD'lu hastalardaki katarakt görülme sıklığı literatürle uyumlu idi. Hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubundaki katılımcılarda da en sık izlenen oftalmolojik patoloji senil katarakt idi. Klein ve ark. 65 yaş üstü popülasyonda kataraktın önemli bir görme azalması sebebi olduğunu ve yaşla insidansının arttığını bildirmişlerdir. Kontrol grubumuzda görülen katarakt sıklığı literatürdeki normal popülasyonda katarakt sıklığı sonuçları ile koreledir (95).

Serum ACE düzeyleri daha önce çeşitli hastalıklar açısından değerlendirilmiş olan bir parametredir. Danser ve ark. serum ACE düzeyinin yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı düzeyi, diastolik kan basıncı düzeyi ve vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkisini incelemişler ve bu faktörlerden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda serum ACE düzeylerinin yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığından etkilenmediği gösterilmiştir.

Rigat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada serum ACE düzeyleri I/D genetik polimorfizm gruplarında değerlendirildiğinde Delesyon Polimorfizm grubunda (DD) serum ACE düzeyinin anlamlı yüksek olduğu, heterozigot grupta (ID) serum ACE seviyeleri orta düzeyde İnsersiyon Polimorfizm grubunda (II) ise en düşük olarak bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise bu yayından farklı olarak serum ACE düzeyleri ile ACE genetik polimorfizm grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde serum ACE düzeyi ile YBMD ilişkisini araştıran benzer bir yayın bulunmamakla birlikte RAAS'ın vazokonstrüksiyon, inflamasyon, tromboz ve vasküler remodeling üzerinden tüm vasküler hastalıkların (HT, Koroner Arter

Hastalığı, DRP vb.) patogenezinde önemli rol oynadığının gösterilmesi (98), lokal RAAS sistemleri (96,99), YBMD'nun genel vücut vaskülopatisinin oküler bir manifestasyonu olabileceğinin öne sürülmesi ve ACE Inhibitör (ACEI) tedavi ile RAAS'ın inhibisyonunun pek çok çalışmada antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayların oluşma riskini azalttıklarının gösterilmesi (100, 101); araştırmacıları RAAS, YBMD ilişkisine ve bu hastalığın tedavi ve önlenmesi aşamasında ACEI'lerinin etkilerinin araştırılmasına yönlendirmiştir. Bu konuda yapılan yayınlarda araştırmacılar farklı sonuçlar bildirmişlerdir. Kathy ve ark. oral ACEI kullanımının YBMD'dan koruyucu bir etkisi olmadığını göstermişler (102). Beaver Dam Eye Çalışma Grubu da 5 yıllık izlem boyunca ACEI'nin YBMD'dan koruyucu bir etkinliğinin olmadığını göstermişlerdir (103). Benzer şekilde van Leeuwen ve ark. Rotterdam çalışmasında 6 yıllık izlem boyunca ACEI kullanan ve kullanmayan grupta YBMD gelişimi açısından fark olmadığını göstermişlerdir (104). Ancak bu konuda farklı görüş bildiren yazarlardan McCarty ve ark. ACEI kullanımının YBMD'dan koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (105). Bu birbirinden farklı sonuçların açıklaması yazarların YBMD'nun evresini erken ya da geç olarak değerlendirmemiş olmaları ve patogenezi birbirinden farklı olan neovasküler ve non-neovasküler hastalıkları ayrı ayrı değerlendirmemiş olmaları olabilir. Bizim çalışmamızda serum ACE düzeyleri ortalaması hasta grubunda $175,63 \pm 57,67$ (n:78); kontrol grubunda ise $191,20 \pm 57,92$ (n:68) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır (p:0,107). Bu sonuçlardan hareketle YBMD etyopatogenezinde serum ACE düzeyinin etkin olmadığı, ACEI tedavisinin de hastalık gelişiminin önlenmesinde etkin bir yöntem olmadığı düşünülebilir. Çalışmamızda hastalık erken ve geç evre olarak değerlendirilmedi ancak hasta grubu neovasküler ve non-neovasküler gruplara ayrılarak serum ACE düzeyleri karşılaştırıldı. Neovasküler hastalığı olanların ortalama serum ACE düzeyleri $176,27 \pm 62,65$, non-neovasküler grup için ise serum ACE düzeyi ortalama $174,80 \pm 55,68$ idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0,915).

YBMD genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Çalışmamızda hastalığın genetik ayağına yönelik ACE genetik polimorfizmini araştırdık. Literatürde hastalığın genetik yönünün araştırılmasına yönelik pek çok yayın mevcuttur. Stone ve ark. YBMD hastalarında RDS/peripherin gen mutasyonunu araştırmışlar ancak anlamlı ilişki

saptamamışlardır (106). Bir başka çalışmada Shroyer ve ark. Stargard makula distrofisinde de etkili bir mutasyon olan ABCA4 gen mutasyonunun YBMD'lu olguların da %3'ünde saptandığını ve patogeneizde etkili bir mutasyon olabileceğini öne sürmüşlerdir (107) ancak bu konuda Stone ve ark. ile Rivera ve ark. aksi yönde görüş bildirmişlerdir (108, 109). Yağ asidi metabolizmasında etkili bir gen olan ELOVL 4 (Elongation of very long chain fatty acids 4) geninin de YBMD ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (110).

Stone ve ark. YBMD olguların %1,7'sinde fibulin 5 geninin pozitif olduğunu bildirmişlerdir (111). YBMD'nun etyopatogeneizindeki inflamatuvar olaylardan hareketle CX3CR1 (karakteristik bir amino asit dizilimi olan sitokinler için bir reseptör) genininin hastalık etyolojisindeki rolü araştırılmış ve genin yapısındaki amino asit dizilimi ile ilgili iki farklı polimorfizmin hastalıkla bağlantısı gösterilmiştir (112). Kimura ve ark. da superoksid dismutaz (SOD) genetik polimorfizmi ile YBMD arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (18).

Çalışmamızda YBMD'lu olgularda ACE genetik yapısındaki insersiyon-delesyon polimorfizmi değerlendirildi. Hasta grubundaki 79 kişiden; DD genotipine sahip olanların sayısı 35 (%44,30), ID genotipi sayısı 33 (%41,77), II genotipi sayısı ise 11 (%13,93) kişi idi. Kontrol grubundaki 68 katılımcıdan; DD genotipi 28 (%41,17) kişide, ID genotipi 23 kişide (%33,83), II genotipi 17 kişide (%25) tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında ACE I/D genetik polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,218). Hastalıkla genetik polimorfizm arasında bağlantı olmadığı gösterildi.

Literatürde ACE I/D genetik polimorfizmi ile YBMD ilişkisini inceleyen başka yayın bulunmamasıyla beraber YBMD ile ACE DNA Alu genetik polimorfizm ilişkisini inceleyen Hamdi ve ark.'nın çalışmasında DNA Alu +/+ genotipinin YBMD'ndan koruyucu bir faktör olduğu bildirilmiştir (16). Bir başka yayında proliferatif DRP olgularında Alu +/+ genotipinin daha sık olduğu bildirilmiş (15), iki hastalık arasındaki ACE genetik polimorfizm açısından izlenen bu farklılık her iki hastalıkta oluşan neovaskülarizasyonun kaynağının farklı olmasına bağlanmıştır, neovasküler YBMD'da yeni damar oluşumları koroid kökenli iken DRP'deki yeni damarlanmaların kaynağı retina olarak bilinmektedir (16).

Tip II diabeti olan proliferatif DRP'li olgularda Fegghi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ACE I/D genetik polimorfizmi incelenmiş ve DD genotipinin proliferatif DRP'li olgularda sık olduğu gösterilmiştir (13). Biz de kendi çalışmamızda

neovasküler ve non-neovasküler YBMD'lu hastalarda ACE I/D genetik polimorfizmi açısından inceledik, genotipler arasında fark olmadığını gösterdik. Bizim neovasküler YBMD, ACE I/D genetik polimorfizm sonucumuzla proliferatif DRP'li olguların sonuçlarının farklı olması da aynı şekilde iki hastalıkta neovaskülarizasyonun kaynağının farklı olmasına, retina ve koroiddeki lokal RAAS sistemlerinin farklı olmasına bağlanabilir.

Schafer ve ark. aterosklerotik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan ACE I/D polimorfizmini retinal arter oklüzyonlu hastalarda değerlendirmişler ve ACE I/D polimorfizminin hastalık için bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (113). Gori ve ark. ACE I/D gen polimorfizmini retinal ven oklüzyonu için bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir, DD genotipine sahip kişilerde hastalığın daha sık görüldüğünü öne sürmüşlerdir (114).

Ülkemizden Tekeli ve ark.'nın çalışmasında ACE I/D genetik polimorfizmi ve psödoeksfolyasyon (PEX) ilişkisi incelenmiş ve ACE genetik polimorfizminin PEX için bir risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir (115). Benzer şekilde Özkur ve ark.'da Türk toplumunda ACE I/D genetik polimorfizmi ile primer açık açılı glokom arasında ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (116).

Serum ACE düzeyi ve ACE I/D genetik polimorfizminin 300'den fazla yayında kardiyak ve vasküler hastalıklara etkileri araştırılmıştır(117-123) .Yayınlar farklı sonuçlar bildirmekle birlikte RAAS'ın vasküler kökenli hastalıklara etkisi bilinen bir gerçektir. Özellikle vasküler patogeneze dayalı oftalmolojik hastalıklar için de ACE serum düzeyleri ve I/D genetik polimorfizm ilişkileri incelenmiş, birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (13, 15, 16,113-116). Bizim çalışmamızda Türk toplumunda YBMD olan olgularda serum ACE düzeyi ve ACE genetik polimorfizminin etyopatogeneze rolü olup olmadığı araştırılmış ve hastalık için serum ACE düzeyinin ve ACE I/D genetik polimorfizm tiplerinde bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.

VI. SONUÇLAR

YBMD etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Bu tezde serum ACE düzeyinin ve ACE I/D genetik polimorfizminin hastalığın genetik etyolojik faktörlerinden biri olup olmadığı araştırıldı. Serum ACE düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ACE I/D genetik polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede de iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Etyopatogenezi birbirinden farklı olan neovasküler ve non-neovasküler YBMD'lu hastalar değerlendirildiğinde neovasküler ve non-neovasküler grup arasında serum ACE düzeyi ve ACE I/D genetik polimorfizmi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

VII. ÖZET

Amaç: Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu bilinen Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) etyopatogenezinde serum Anjiotensin Converting Enzim (ACE) düzeyleri ve ACE genetik polimorfizminin etkisi olup olmadığının araştırılması.

Gereç-Yöntem: Nisan-Ekim 2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve yapılan ayrıntılı oftalmolojik muayenede senil makula dejenerasyonu (neovasküler yada non-neovasküler tip) tanısı konan 79 hasta ve 64 yaş üstü senil makula dejenerasyonu olmayan 68 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), non-kontakt tonometre ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, ayrıntılı biyomikroskopik ve fundus muayeneleri uygulandı. Muayene sonrası YBMD tanısı alan olguların fundus fotoğrafları alındı. Neovasküler YBMD'ü olan hastalara fundus floresein anjiografi çekildi. Hastalar Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina birimince takibe alınarak tedavileri düzenlendi. Tüm katılımcılardan serum örnekleri alınarak genetik ve biyokimyasal analiz yapılabildiği kadar -20°C'de saklandı. Biyokimya laboratuvarında serum ACE düzeyleri ELİSA yöntemi ile, genetik laboratuvarında ACE insersiyon-delesyon(I/D) genetik polimorfizmleri PCR yöntemi ile incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan olgular YBMD hasta grubu(Grup A) ve kontrol grubu(Grup B) olarak iki gruba ayrıldı. Grup A'da 79, Grup B'de 68 katılımcı vardı. İki grubun yaş ortalamaları(p:0,155) ve cinsiyetleri(p:0,187) arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yapılan biyokimyasal incelemede serum ACE düzeyleri hasta grubunda $175,63 \pm 57,67$ (n:78) , kontrol grubunda ise $191,20 \pm 57,92$ (n:68) olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0,107). Genetik incelemede ACE I/D genetik polimorfizmi açısından da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,218).

Sonuç: YBMD multifaktöryel etyolojisi olan bir hastalıktır. Son yıllarda retinada renin-angiotensin-aldosteron sisteminin(RAAS) gösterilmesi ile YBMD etyolojisinde bu sistemin etkisi gündeme gelmiştir. Bizim çalışmamızda bu sistemin serum ACE düzeyi ve ACE I/D polimorfizmi basamakları incelenmiş, kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim sonuçlarımıza göre ACE I/D genetik polimorfizmi ve serum ACE düzeyinin YBMD patogenezinde rolü olmadığı düşünüldü.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENETIC POLIMORPHIZM IN PATIENTS WITH AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Aim: To determine the association between the age related macular degeneration (ARMD) and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism, serum ACE levels in Turkish patients.

Methods: 79 patients, who was examined in Celal Bayar University Ophtalmology Department between April 2009- October 2009 and diagnosed as ARMD (neovascular or non-neovascular form), were included the study. Also 68 patients, aged over 64, without senil macular degeneration were examined as control group of the study. Detailed ophtalmologic examination, including best corrected visual acuity, intraocular pressure, biomicroscopic and fundoscopic examinations, was performed to all participants. Fundus photographs of the patients with ARMD were taken. In patients with neovascular ARMD fundus fluorescein angiography was performed. The treatment and follow-up strategies of these patients were arranged in the retina department of the same clinic. Serum samples were taken from all participants and stored at -20 °C until biochemical and genetic examinations were performed. Genetic analyse of insertion/deletion polymorphism was performed by using PCR technique. Serum ACE levels were determined in biochemistry labarotuary by using ELISA method for all participants. The results were statistically assessed.

Results: 79 patients with ARMD and 68 patients without ARMD were examined in our study. There was no statistically significant difference about age($p:0,155$) and gender($p:0,187$) between two groups. Serum levels of ACE was determined $175,63 \pm 57,67$ ($n:78$) in ARMD group, and $191,20 \pm 57,92$ ($n:68$) in control group. The difference was not statistically significant ($p:0,107$). Also there was no statistically significant difference in ACE I/D genetic polymorphism between two groups ($p:0,218$).

Conclusion: According to our findings, I/D polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and serum levels of ACE does not play any role in the pathogenesis of ARMD.

IX. KAYNAKLAR

1. McConnell V, Silvestri G. Age-related macular degeneration. *Ulster Med J* 2005; 74: 82-92.
2. Kaufman SR. Developments in age-related macular degeneration: Diagnosis and treatment. *Geriatrics* 2009; 64: 16-9.
3. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67: 609-16.
4. Kendir F. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda orta ve uzun dönem fotodinamik tedavi sonuçlarımız. (uzmanlık tezi) Isparta-2007.
5. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 213-27.
6. Tso MO. Pathogenetic factors of aging macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 628-35.
7. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 206-17.
8. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al. Exposure to Sunlight and Other Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 875-879.
9. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 192-8.
10. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 671-9.
11. O'Malley JP, Maslen CL, Illingworth DR. Angiotensin-converting enzyme and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 407-15.
12. Shehab DK, Al-Jarallah KF, Al-Awadhi AM, Al-Herz A, Nahar I, Haider MZ. Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion-deletion polymorphism with spondylarthropathies. *J Biomed Sci* 2008; 15: 61-7.
13. Fegghi M, Nikzamir A, Esteghamati A, Farahi F, Nakhjavani M, Rashidi A. The relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion

- polymorphism and proliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 1-4.
14. Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23: 495-501.
 15. L. Pucci, D. Lucchesi, D. Stellini, S. Bandinelli, R. Giannarelli, G. Penno and S. Del Prato *Diabetes* (2001).
 16. Hamdi HK, Reznik J, Castellon R, et al. Alu DNA polymorphism in ACE gene is protective for age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295: 668-72.
 17. Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 487-91.
 18. Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 769-73.
 19. Zarepari S, Reddick AC, Branham KE, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1306-10.
 20. De La Paz MA, Zhang J, Fridovich I. Red blood cell antioxidant enzymes in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 445-50.
 21. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1621-4.
 22. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-72.
 23. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-74.
 24. Spaide R. Etiology of late-age-related macular disease. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz- Mercado H, Jager RD, Yasuo Tano, editors. *Age-Related macular Degeneration A Comprehensive Textbook*. USA: Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.23-35.

25. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 291-306.
26. Kolb, H. The neural organization of the human retina. In "Principles and Practices of Clinical Electrophysiology of Vision" In Eds. Heckenlively, J.R. and Arden, G.B. Mosby Year Book Inc. , St. Louis, pp. 1991: 25-52.
27. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990; 300: 5-25.
28. Maumenee AE. Symposium: Diseases of the macula, clinical manifestation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryn* 1965; 69: 605-13.
29. Atmaca LS. Senil dissiform makula dejeneresansı. Turaçlı ME, ed. Makula hastalıkları, retina arter ven tıkanıklıkları. Ankara: IV. Ulusal Oftalmoloji Kursu, 1984; 23-35.
30. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: 1. General concepts and classification. III Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 573-85.
31. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease. Saint- Louis: The CV Mosby Company, 1977.
32. Atmaca L.S, Batioğlu F. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı. *Klinik Oftalmoloji* 1992; 1: 269-277.
33. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. 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(Suppl): 335-610.
34. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.
35. Klein R, Marino EK, Kuller LH, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 84-90.
36. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 185-7.
37. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 571-3.

38. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224-32.
39. Handa JT. New molecular histopathologic insights into the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 15-50.
40. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-7.
41. Feeney-Burns L, Eilersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 686-97.
42. Hogan MJ. Bruch's membrane and disease of the macula. Role of elastic tissue and collagen. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1967; 87: 113-61.
43. van der Schaft TL, de Bruijn WC, Mooy CM, Ketelaars DA, de Jong PT. Is basal laminar deposit unique for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 420-5.
44. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 265-78.
45. Hogan MJ. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76: 64-80.
46. Friedman E, Smith TR, Kuwabara T. Senile choroidal vascular patterns and drusen. *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 220-30.
47. Deutman AF, Jansen LM. Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 373-82.
48. Sarks SH. Council Lecture. Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol* 1980; 8: 117-30.
49. Algvare PV, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss? *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 427-429.
50. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994; 8: 269-283.
51. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.

52. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 411–431.
53. Bressler N, Silva JC, Bressler SM, Fine SL. Clinicopathologic of drusen and retina pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. *Retina* 1994; 14: 130-142.
54. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
55. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In: Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB (eds): retina, Vol 2. St Louis, Mosby-Year Book, 1994, p.1071-1102.
56. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324–341.
57. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. A statistical analysis. *Ophthalmology* 1992; 99: 278–286.
58. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997; 106: 1768-1779.
59. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RP, Patz A (eds): Retina. St Louis, CV Mosby, 1989; p.:149-73.
60. Berkow JW. Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 143-7.
61. Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 329–35.
62. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998; 6: 74-9.
63. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1258-65.
64. Gass JDM. Serous retinal pigment epithelial detachment with notch: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984; 4: 205-220.

65. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. retinal pigment epithelial detachments in the elderly. Classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 397-403.
66. Harnett EM, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 113: 1392-8.
67. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113: 633–42.
68. Green WR, Mc Donnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 615-27.
69. Bardak Y, Çekiç O, Güven C, Taştan H. Ratlarda sigaradumanının retinal toksisitesi (YBMD için elektron mikroskopi model çalışma). *Retina- Vitreus* 1999; 7: 188-95.
70. Mc Cumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: FFA, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 704-5.
71. Friedman E, Ivry M, Ebert E, et al. Increased scleral rigidity and age related macular degeneration. *Ophthalmol* 1989; 96: 104-8.
72. Beatty S, Koh HH, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmol* 2000; 45: 115-34.
73. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, et al. Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised subfovealchoroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 914 –921.
74. Nussenblatt RB, Ferris F 3rd. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 618-26.
75. Mullins RF. Genetic insights into the pathobiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 1-14.
76. Brewster U C, Perazella M A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *The American Journal of Medicine* 2004; 116: 263-272.

77. Bernstein K E. Views of the Renin–Angiotensin System. *Hypertension* 2006; 47: 509-514.
78. Merlo J, Bengtsson K, Ulf B, Lennart L. et al. Multilevel analysis of systolic blood pressure and ACE gene I/D polymorphism in 438 Swedish families. A public health perspective. *BMC Medical Genetics* 2006; 7: 14.
79. Brown N J, Vaughan D E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
80. Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 101-6.
81. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion / deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCEP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
82. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 1993; 3: 120–121.
83. Kumar A, Rassoli A, Raizada MK. Angiotensinogen gene expression in neuronal and glial cells in primary cultures of rat brain. *J Neurosci* 1988; 19: 287-90.
84. Paul M, Wagner J, Dzau VJ. Gene expression of the renin angiotensin systems in human tissues: quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993; 91: 2058-64.
85. Ferrari-Dileo G, Davis EB, Anderson DR. Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 1747-51.
86. Rockwood EJ, Fantes F, Davis EB, Anderson DR. The response of retinal vasculature to angiotensin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 676-82.
87. Constad WH, Fiore P, Samson C, Cinotti AA. Use of an angiotensin converting enzyme inhibitor in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1982; 105: 674-7.
88. Franken AAM, Derkx FHM, Manin't Veld AJ, et al. High plasma prorenin in diabetes mellitus and its correlation with some complications. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1008-15.

89. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus: a marker of microvascular complications. *N Engl Jt Med* 1985; 312: 1412-7.
90. Danser AHJ, van den Dorpel MA, Deinum J, et al. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 160.
91. L.A. Fernandez, J. Twickler, A. Mead, Neovascularization produced by angiotensin II. *J. Lab. Clin. Med* 1985;105: 141–145.
92. M. Horiuchi, M. Akishita, V.J. Dzau. Molecular and cellular mechanism of angiotensin II-mediated apoptosis, *Endocr Res* 1998; 24: 307–314.
93. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1455-62.
94. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirostko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 473-82.
95. Klein BE, Klein R, Lee KE, Gangnon RE. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 477-82.
96. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT & Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1008–1018.
97. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
98. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. [Theodore Cooper Lecture.] *Hypertension* 2001; 37: 1047–1052.
99. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, de Jong TV, Paul M, Mullins JJ, Schalekamp MA & Ganten D (1996): Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol* 80: 159–163.

100. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR & Pitt B (1994): Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 90: 2056–2069.
101. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R & Dagenais G (2000): effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145–153
102. Kathy H. C. Wu, Jie Jin Wang, Elena Rochtchina, Suriya Foran, Martin K. . Ng and Paul Mitchell. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and age-related maculopathy (ARM): cross-sectional findings from the Blue Mountains Eye Study. *ACTA Ophthalmol Scan* 2004.
103. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG & Tomany SC (2001): Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 119: 1354–1359.
104. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A & de Jong PT (2003): Blood pressure, atherosclerosis and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 3771–3777.
105. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ & Taylor HR (2001): Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 119: 1455–1462.
106. Stone EM, Sheffield VC, Hageman GS. Molecular genetics of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2001;10: 2285–92.
107. Shroyer NF, Lewis RA, Yatsenko AN, et al. Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genetics*. 2001;10:2671–2678.
108. Stone EM, Webster AR, Vandenberg K, et al. Allelic variation in ABCR associated with Stargardt disease but not age-related macular degeneration. *Nat Genetics*. 1998; 20: 328–329.
109. Rivera A, White K, Stohr H, et al. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genetics*. 2000;67: 800–813.

110. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, et al. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genetics*. 2005; 14: 1991–2002.
111. Stone E, Braun T, Russell S, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:346–353
112. Tuo J, Smith BC, Bojanowski CM, et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J*. 2004; 18: 1297–1299.
113. Schäfer E, Weger M, Birgül T, Renner W, Stanger O, Steinbrugger I, Schmut O, Temmel W, Haas A. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Jun;84: 305-8.
114. Gori AM, Marcucci R, Fatini C et al. (2004): Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI- 1 levels. *Thromb Haemost* 92: 54–60.
115. Tekeli O, Turaçlı ME, Altinok B, Akar N, Elhan AH. No relation between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and pseudoexfoliation. *Ophthalmic Res*. 2008; 40: 32-4. Epub 2006 Nov 27.
116. Ozkur M, Erbaş I, Gungor K, Nacak M, Aynacioglu S, Bekir NA: Angiotensin-converting enzyme insertion- deletion polymorphism in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2004; 218: 415 -41.
117. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J & Hennekens CH (1995): A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 332: 706–711.
118. Catto A, Carter AM, Barrett JH, Stickland M, Bamford J, Davies JA & Grant PJ (1996): Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 27: 435–440.
119. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K & Woods KL (1996): A meta- analysis of the association of the deletion allele of the

angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 94: 708.

120. Zee RYL, Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH & Lindpaintner K (1999): Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation* 99: 340–343.
121. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG & Tybjaerg-Hansen A (2000): ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 484–492.
122. Keavney B, McKenzie C, Parish S et al. For the International Studies of Infarct (ISIS) Collaborators (2000): Large scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting enzyme insertion / deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *Lancet* 355: 434–442.
123. Tabara Y, Kohara K, Nakura J & Miki T (2001): Risk factor–gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 46: 278–284.