

**T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLGULARINDA KAN
IL-10, IL-12, IL-17, IL-27 SEVİYELERİ**

Doktor Nazlı Gül YALÇIN

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL-2016

**T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLGULARINDA KAN
IL-10, IL-12, IL-17, IL-27 SEVİYELERİ**

Doktor Nazlı Gül YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. E. Alper ŞENGÜL

Yardımcı Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Alev KOÇKAR

İSTANBUL-2016

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam sonucunda oluşturulduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve yazım haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nazlı Gül YALÇIN

N.G. Yalçın

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Erdal Yüzbaşıoğlu, Prof. Dr. Tomris Şengör ve Prof. Dr. Veliddin Oğuz'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Alper Şengül'e ve eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım asistanlık eğitimimde emeği geçen Doç. Dr. Rifat Rasier ve Yard. Doç. Dr. Alev Koçkar'a, tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında Yard. Doç. Dr. Palmet Gün Atak ve Prof. Dr. Uzay Görmüş'e, eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında olduğu gibi tezimi hazırlamamda da her zaman yanımda olan yardımlarını asla esirgemeyen biricik kardeşim Dr. Fulya Gök'e, tüm eğitimim öğrenim hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen anneme ve babama, her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşime sevgilerimle..

Dr. Nazlı Gül Yalçın

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	ix
1. GENEL BİLGİLER.....	10
1.1. TARİHÇE.....	10
1.2. MAKÜLA ANATOMİSİ.....	10
1.3. RETİNA İMMÜNOLOJİSİ.....	12
1.4. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ.....	14
1.5. YMBD RİSK FAKTÖRLERİ.....	14
1.6. YMBD ETYOPATOLOJİSİ.....	16
1.7. SİTOKİNLER.....	21
1.8. YMBD TANIM VE SINIFLANDIRMASI.....	26
1.9. YMBD'DEKİ HİSTOPATOLOJİSİ.....	28
1.9.1. NON-NEOVASKÜLER ANORMALLİKLER (KURU TİP).....	29
1.9.2. NEOVASKÜLER ANORMALLİKLER (YAŞ TİP).....	31
1.10. YBMD'DE TANI.....	34
1.11. YBMD TEDAVİSİ VE KORUNMA.....	37
1.11.1. NON-NEOVASKÜLER (KURU TİP) YBMD TEDAVİSİ.....	37
1.11.2. NEOVASKÜLER (YAŞ TİP) YBMD TEDAVİSİ.....	40
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	44
3. MATERYAL ve METOD.....	45
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	53

6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61



SİMGE ve KISALTMALAR

AK:	Komplemanın alternative kolu
AMD:	Age related macular degeneration
ANCHOR:	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
AREDS:	The age –related eye disease study
ARIC:	Atherosclerosis risk in communities
CATT:	The Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
D:	Dalton
DHA:	Doksaheksaenoik asit
EBV:	Ebstein-Barr virus
EPA:	Eikosapentoenoik asit
FDA:	Food and Drug Administration
FDT:	Fotodinamik tedavi
FFA:	Fundus floresein anjiografi
Ig:	Immünglobulin
IL:	İnterlökin
INF:	Interferon
İSY:	İndosiyanin yeşili
İSYA:	İndosiyanin yeşil anjiografi
IRF:	Interferon regulatory factor
KD:	Kilo dalton
KK:	Komplemanın klasik kolu
KNV:	Koroid neovaskülarizasyonu
KNVM:	Koroidal neovasküler membran
L+Z:	Lutein + Zeaksantin
LF:	Lipofuskin
NK:	Natural killer
MARINA:	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
OKT:	Optik koherans tomografi

PED:	Pigment epitel dekolmanı
PGF:	Plasental growth faktör
PIER:	Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection–controlled study of the efficacy and safety of Ranibizumab in subjects with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD
PRN:	Rro re nata
PrONTO:	Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis
RAP:	Retinal anjiomatöz proliferasyon
RNA:	Ribonükleik asit
RPE:	Retina pigment epiteli
STAT:	Signal transducer and activator of transcription
TNF:	Tümör nekroz faktör
TGF- β :	Tümör growth faktör β
YBMD:	Yaşa bağı maküla dejenerasyonu
VEGF:	Vasküler endotelyal growth faktör

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Başlıca Sitokinler.....	25
Tablo 2. Gruplara Göre Parametreler.....	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Grupların serum IL-10 değerleri grafiksel analizi.....	50
Grafik 2. Grupların serum IL-17 değerleri grafiksel analizi.....	51
Grafik 3. Grupların serum IL-27 değerleri grafiksel analizi.....	52
Grafik 4. Grupların serum IL-12 değerleri grafiksel analizi.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Maküla Anatomisi	13
Şekil 2. Kompleman Sistemi.....	23
Şekil 3. Amsler Grid.....	36

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) dünya çapında ileri yaş bireylerde geri dönüşsüz körlüğün en önemli sebebidir. İnflamasyon, bir çok faktörle birlikte YBMD patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı; YBMD hastalarında kan IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 seviyelerinin tespit edilmesi ve YBMD patogeneğindeki rolünün değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı ve hasta onamları alınan 50 yaş üstünde, 79 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kuru tip YBMD, yaş tip YBMD ve kontrol olarak 3 farklı gruba ayrıldı. Hastalardan periferal kan örnekleri alınarak IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 düzeyleri ölçüldü.

Sonuçlar: Yirmi dokuz hasta yaş tip YBMD, 27 hasta kuru tip YBMD ve 23 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu ile yaş tip YBMD ve kuru tip YBMD hastalarında serum IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tartışma: YBMD'nin her iki tipinde serum IL seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmamaktadır. Bu sonuçların YBMD multifaktöriyel bir hastalık olduğu için etyolojisinde sadece inflamasyon değil birçok faktörün sorumlu tutulması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Introduction and Aim: Age related macular degeneration (AMD) is the main reason behind irreversible blindness in elderly all around the world. Inflammation, along with many other factors, plays an important role in the pathogenesis of AMD. The aim of this study is to detect IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 serum levels of in AMD patients and to assess their role in AMD pathogenesis.

Methods: Seventy nine patients over 50 years of age, whose written consents and ethics committee approvals had been taken were included in the study. Patients were put into three groups as dry AMD, wet AMD and controls. peripheral blood samples were taken from the patients and the IL-10, IL-12, IL-17 and IL-27 levels were detected.

Results: Twenty nine patients who suffer from wet type AMD, 27 patients with dry type AMD and 23 patients as the control group were included in the study. No statistically significant difference was found between the serum IL-10, IL-12, IL-17 and IL-27 levels of the the control group and the wet type AMD and dry type AMD patients.

Discussion: Serum IL levels have not increased significantly in both types of AMD compared to the control group. Therefore, we think that as AMD is a multifactorial disease, it can be explained not just by inflammation but by holding many factors responsible in terms of its etiology.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 TARİHÇE

Retina kelimesi Latince 'rete' (ağ) sözcüğünden köken almakta olup, ilk olarak Kalkedonlu Herofilus tarafından MÖ 300 yıllarında keşfedilmiş ve Efesli Rufos tarafından (MÖ 110) 'retina' olarak adlandırılmıştır. Retinanın, gözün fotoreseptör tabakası olduğu histolojik incelemelerden çok önce Kepler tarafından iddia edilmişti. Histolojik inceleme teknikleri 1800'lerin sonunda, Ramony Cajal ve Camillo Golgi tarafından gümüş boyama olarak geliştirilmiş ve Cajal, 1892'de yazdığı — La Rétine des Vertébrés — adlı eserinde retinanın tabakalardan oluşan yapısını ve hücreler arasındaki bağlantıları tarif etmiştir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makülada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır. (1)

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu terimi ise ilk kez Gass tarafından 1967 de kullanılmıştır. Gass, makülanın diskiform dekolmanı ile sonlanan koryokapillerlerdeki eksudatif reaksiyonda, koroide ait dejeneratif, iltihabi ve neoplastik hastalıkların gelişebileceğini bildirmiştir. (2)

1.2. MAKÜLA ANATOMİSİ

Maküla

Maküla veya sarı nokta olarak adlandırılan alan retina merkezindeki, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabasından oluşan, ksantofil içeren alandır. Sarı renkli makülanın ksantofil karotenoid (lutein ve zeaksantin) içeriğinden gelir. Makülanın histolojik sınırları temporal damar arkları arasında yerleşmiş 5-6mm çapındaki alandır. (3)

Fovea

Makülanın merkezi 1.5 mm'lik bölümüdür. Optik sinir merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısında yer alır. Bu bölgede retina kalınlığı iç retina katlarının (sinir lifi, gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka) kenara itilmesi sebebiyle 0.25mm

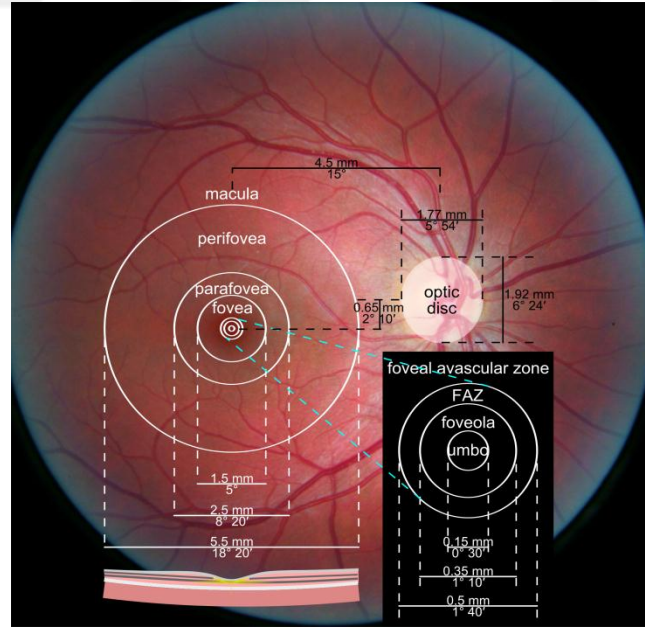
kadardır. Bu çukurluğun çevresinde bu tabakaların üst üste gelip kalınlaşmasından ötürü bir yükselti oluşur (Henle tabakası). Fotoreseptör içeriği ile renk görme ve görme keskinliğinin sağlanmasına yönelik özellik kazanmıştır. Foveanın içinde retina damarlarının bulunmadığı bölgeye foveal avasküler zon adı verilir. (3)

Foveola

Yalnızca konilerin oluşturduğu 350µm çapında ve 150µm kalınlığındaki fovea çukurluğudur. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 µm genişlikte, 45 µm uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan *umbo* olarak bilinen küçük bir çukurlaşma yeralır. Bu bölge görme keskinliğinin en yüksek olduğu alandır. (3)

Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5 mm lik alana parafovea ismi verilir. Bu alan gangliyon hücre, iç hücre ve dış pleksiform tabakalarının en kalın olduğu alandır. (3)



Şekil 1: Maküla Anatomisi

Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve retina arasında bulunan nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır. Optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır. Rod ve kon hücrelerinin dış kısmının fagositozu ve ışık absorpsiyonunda rol oynarken aynı zamanda dış kan-retina bariyerini de oluşturur. (3)

Bruch Membranı

RPE'nin taban kısmıdır ve RPE bazal membranı, iç kollajen alan, esnek lifler, dış kollajen alan, koryokapillaris endoteli olmak üzere beş tabakadan oluşur. Yaşam boyunca, yağlar ve oksidatif olarak harap edilen maddeler bruch membranı içinde birikirler.(3)

Koroid

Kan arka silyer arterler ile koroide girer. Koroidal damarların dış tabakası, Haller tabakası olarak bilinir ve göreceli olarak büyüktür. Bu damarlar Sattler tabakası olarak bilinen tabakadaki küçük çaplı damarlarla birleşir. Böylelikle arteryel basıncın koroid seviyesine gelmesi düzenlenmiş olur. Arka kutupta, koryokapillarisdeki kapillerler lobüler yapıda olmasada, işlevsel olarak lobül oluşturan bir ağı yapıdadır. Bu ağı yapı fovea altında 4-5 kat iken ora serrataya doğru gidildikçe 1-2 kata kadar düşer. Kan koryokapillaris varınca, ampullalara dönüşen venüller içerisinde toplanır ve vorteks venler yardımı ile üst oftalmik vene ulaşır. Retina, ağırlığına göre metabolizma oranı en yüksek dokulardandır ve yoğun kan akımına sahip koroid tarafından beslenir. Koroidi terk eden venöz kanda dahi çok yüksek oranda oksijen mevcuttur. Böylece koryokapillaris üzerinde yer alan RPE hücreleri herhangi bir hücreden daha çok oksijene maruz kalırlar ve oksidatif hasar olasılığı da artar (3)

1.3. RETİNA İMMÜNOLOJİSİ

Göz; "immün ayrıcalıklı" bir organ olarak tanımlanmaktadır. Gözün immün ayrıcalıklı bir alan olarak kalmasında hangi mekanizmaların çalıştığı tam olarak bilinmese de bu özellik açısından arka segmentte RPE önemli rol oynamaktadır.

RPE fotoreseptör hücreleri ile koryokapillaris tabakası arasında yer alan özelleşmiş epitel hücreleridir.

Retina pigment epitelinin temel görevleri şunlardır:

1. Su, iyon ve besinlerin taşıması,
2. Işığın emilimi ve ışığın oluşturduğu oksidasyona karşı korunma,
3. Vizüel siklus için gerekli olan A vitamininin metabolizması,
4. Dökülmüş olan fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu,
5. Retinanın yapısal bütünlüğü için bir çok sitokin ve büyüme faktörünün salınması,
6. Retinanın pigment epiteline yapışık kalmasının sağlanması,
7. Lokal immün cevabın düzenlenmesi.

Immün fonksiyonları: RPE hücreleri sistemik dolaşım ile nöral retina arasında yerleştiği için lokal immün cevabın düzenlenmesinde rolü vardır. Normal bir gözde immün cevabı kontrol etmek için bağışıklık baskılayıcı mekanizmalar çalışmaktadır. RPE hücreleri immünite üzerinde bariyer fonksiyonu yanı sıra tümör *growth* faktör β (TGF- β) gibi immün baskılayıcı sitokinlerin salınımı ile de fonksiyon göstermektedir. İnflamatuar cevap varlığında RPE hücreleri inflammatuar mediatörlerin çalışmasını baskılayabilir.

RPE hücreleri aktif olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) reseptörleri sekrete eder ve lokal olarak TNF- α etkisini inhibe edebilir. RPE aynı zamanda nötrofil superoksitin oluşumunu baskılayan bir faktör üreterek enflamasyon sırasında doku hasarını sınırlayabilir. RPE hücreleri antijen sunucu hücreler ile ortak bazı özelliklere sahip olmasına rağmen antijen-spesifik T hücre proliferasyonunu güçlü olarak stimüle etmezler. Ancak belli koşullar altında bu durum değişebilir. RPE hücreleri normalde MHC sınıf II antijenlerini (HLA-DR) eksprese etmezlerken interferon-gamma ile uyarıldıklarında bu moleküllerde hızlı bir up-regülasyon olur. (4)

Benzer şekilde adezyon molekülü ICAM-1 inflammatuar sitokinler tarafından dramatik olarak up-regüle edilir. Kan-retina bariyerinin kırılması, RPE tarafından eksprese edilen CD59 ve CD48 tarafından gönderilen sinyalle alternatif CD2 aracılı T hücre yolağının aktivasyonunu başlatarak antijen spesifik olmayan lenfositik infiltrasyona neden olabilir. (5-11)

1.4. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

YBMD maküla bölgesinde nöroretina, retina pigment epiteli, Bruch membranı-koryokapillaris kompleksi dejenerasyonu ile seyreden multifaktöriyel, ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. (12)

YBMD gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü bireylerde geri dönüşümsüz körlüğün en sık nedenidir. YBMD'nin görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı şekilde artmaktadır. Literatürde hastalığın prevalansı ile ilgili farklı popülasyonlardan farklı yayınlar mevcuttur. Amerika'da 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş ve üzeri popülasyonda da %28 sıklıkta bildirilmiştir. (13)

Hastaların %90'ını kuru tip, %10'unu yaş (neovasküler) tip olgular oluşturmaktadır.

1.5. YBMD RİSK FAKTÖRLERİ

Uzun dönem epidemiyolojik çalışmalar epidemiyoloji, insidans, doğal süreç ve YBMD ile ilişkili risk faktörleri açısından değerli bilgiler sağlamıştır. (14-15)

Yaş: İleri yaş, YBMD'de bilinen en yüksek risk faktörüdür. Yapılan tüm çalışmalarda yaş ilerledikçe görülme sıklığı giderek artmaktadır. Framingham Eye çalışmasında 65-74 yaş arası hastalarda % 6.4, 75 yaş üstü hastalarda % 19.7 oranında YBMD bulguları olduğu gösterilmiştir. (16)

The Eye Disease Research Prevalence grubu, bir gözde 125 µm ve üzeri drusen bulunma prevalansını % 6.12 ve ileri YBMD prevalansını % 1.47 olarak bulmuştur. İleri YBMD hastalarının % 1.02'sinde koroid neovakülarizasyonu (KNV) mevcuttur. Ayrıca aynı çalışmada 80 yaş üstü hastalarda YBMD prevalansını, 60-64 yaş arası hastalara göre 6 kat artmış bulmuşlardır. (17)

Popülasyon yaşlandıkça YBMD etkileri artmaya devam edecektir. 2020 yılında YBMD'den etkilenmiş hastaların oranında % 60 artış olacağı tahmin edilmektedir. (17)

Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda YBMD ile cinsiyet ilişkisi arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bazı çalışmalar kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirirken (18-19) bazıları da anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. (20-21)

İrk ve etnik faktörler: Geç dönem YBMD prevalansının beyaz ırkta daha sık olduğu gösterilmiştir. (22)

Neovasküler YBMD'nin siyah ırkta daha nadir görülmesi; melaninin, olası serbest radikal temizleme etkisine veya pigment epiteli, Bruch membranı, koroid ve dış retinayı koroid neovaskülarizasyonunu kolaylaştıran etmenlere karşı koruyucu etkisine bağlanmaktadır (23)

Oküler faktörler: Dört vaka kontrol çalışması açık iris rengi ile maküler dejenerasyon arasında ilişki saptamıştır. (24-27)

Birçok çalışmada hiperopi ve YBMD, özellikle KNV arasında ilişki göstermiştir. Sandberg ve ark. çalışmasında unilateral neovasküler YBMD'si olan dört hastanın bilateral kuru forma göre ortalama 1D daha fazla hiperopik olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda +0.75D ve daha üstü refraktif kusuru olan hastaların diğer refraktif kusurlara göre daha fazla neovasküler form olduğu saptanmıştır. (28)

Bir grup vaka kontrol çalışması ve kesitsel popülasyon çalışması da kısa aksiyel uzunluk ile YBMD ilişkisini doğrulamıştır. (29-32)

Işık: Güneş ışığına maruziyetin kendi başına YBMD için bir risk olabilmesine rağmen, güneş duyarlılığı da etkili bir faktör olabileceği kabul edilmektedir. (33)

Genetik: Birçok epidemiyolojik çalışmada genetik faktörlerin YBMD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(34) YBMD olgularının yaklaşık %20sinde aile öyküsü bulunmaktadır. (35)

Kardiovasküler faktörler: Sigara kullanımı, sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz gibi sistemik faktörlerin de etkisi gösterilmiştir. (36-38)

Sigara kullanımı oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, fibrinojen seviyesi, platelet agregasyonunda artışa sebep olur. Aynı zamanda, düşük plazma yüksek dansiteli lipoprotein ve antioksidan seviyeleri ile ilişkilidir. (39)

Sigara koroidal damarları hasarlayabilir ve ateroskleroz ile koroid kan akışı azaltabilir. Nikotin nikotinle uyarılmış Vasküler endotelyal *growth* faktör (VEGF) upregülasyonu yaparak anjiogenezini artırır. (40)

Yazarlar sigaranın ayrıca kompleman C3 ve diğer inflamatuvar mediatörleri aktive ederek ve serum kompleman faktör H düzeyini azaltarak inflamasyona sebep olduğunu bulmuşlardır. (41)

Rotterdam Eye, Beaver Dam Eye ve Cardiovascular Health Studies dataları YBMD'nin subklinik kardiovasküler hastalık bulguları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (42-44)

Ayrıca Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study YBMD olan hastalarda aynı yaşta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı ve inme sıklığının arttığını saptamışlardır. (45)

1.5 milyondan fazla 65 yaş üstü bireyin tarandığı çalışmada demografik faktörler ve komorbiditeden bağımsız şekilde inme riski kontrolle karşılaştırıldığında YBMD hastalarında daha yüksek bulunmuştur. (46)

YBMD olgularında risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada hipertansiyon, sigara ve antioksidandan fakir gıdalarla beslenme YBMD hastalarında normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve çalışma sonucunda derecelendirme sisteminde 4-5 seviyesinde stresli bir işe sahip olduğunu ifade edenlerde YBMD görülme sıklığı daha fazla olarak tespit edilmiştir. (47)

1.6. YBMD ETYOPATOLOJİSİ

YBMD'nin kesin patofizyolojisi halen anlaşılammış olmasına rağmen yapılan çalışmalarda çok sayıda biyolojik yol tanımlanmıştır. Bunlar yaşlanma, RPE hücrelerinde lipofuksin birikimi, koroidal iskemi ve oksidatif stres gibi çeşitli patolojik süreçleri içermektedir.

Yaşlanma: RPE fotoreseptörler için çok önemli olan metabolik ve destekleyici fonksiyonlara sahiptir. Fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarında disk şeklindeki membran yapıları bulunmaktadır. Bu diskler düzenli olarak yenilenmekte ve eski diskler hücrelerin

dış kısmına itilmektedir. İşte RPE bu dökülen fotoreseptör dış segmentlerini fagosite eder. Metabolik artıklar ise daha sonra koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. (48)

Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinin sayısında zamanla azalma olmaktadır. Hücre sayısında azalma kalan hücrelerin metabolik yükünün artmasına ve metabolik artıkların tam olarak uzaklaştırılmamasına sebep olur. Bu durumda artık materyaller hücre sitoplazmasında birikmeye başlar. Bu birikim kalan RPE hücrelerinin de ölümüne yol açabilir. (49)

RPE sitoplazmasında biriken fagozomal birikimler lipofuksin olarak adlandırılır. Yaşla birlikte lipofuksin birikimi giderek artmaktadır. (50)

RPE sitoplazmasında lipofuksin biriktikçe fonksiyonel sitoplazma gittikçe azalır ve RPE fonksiyonunda bozukluklar ortaya çıkmaya başlar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faliyetin azalmasına neden olabilir. (51,52) RPE hücrelerinin ölümü ile fotoreseptör kaybı ve koryokapillarisde atrofiye neden olabilir. (53)

Bruch membranı YBMD patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. Gençlerde ve sağlıklı gözlerde Bruch membranı oksijen ve glukoz gibi sıvı ve küçük molekülleri geçiren, yapısal bir destek olarak fonksiyon gösterir. Ayrıca antianjiojenik moleküller içererek elastin tabaka da neovaskularizasyona karşı bir bariyer olarak işlev görür.

RPE VEGF üretir. VEGF Bruch membranından koryokapillarisine geçebilir. Buna rağmen Bruch membranındaki antianjiojenik moleküller koroidden gelen neovasküler kılcal damarların büyümesini engelleyerek yaş tip YBMD'nin gelişmesine engel olur.

Bruch membranı 5 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koriokapillarisin bazal membranıdır. Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında da bazı değişiklikler görülmeye başlar. Bruch membranında görülen ilk dejenerasyon belirtileri *bazal* laminar depozitlerdir

Yaşlandığımızda Bruch membranı elastin laminada debris birikimi ve ayrıca kollajen tabaka ve RPE bazal laminası arasında drusen birikimi oluşmaya başlar. Bu debris birikimi Bruch membranının geçirgenliğinde azalmaya sebep olur. Bu RPE tarafından gözün içinden dışına atık maddelerin pompalanmasına engel olarak RPE dekolmanına sebep olabilir. Ayrıca kuru tip YBMD'de görülen atrofi de yine Bruch membranındaki artık madde birikimi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. (54)

Yaşlanma ayrıca Bruch membranındaki elastin tabakada incelmeye ve kırılmalara yol açar bu tabakada incelme antianjiojenik proteinlerin azalmasına bağlı olarak

neovaskularizasyon riskini artırır. Ayrıca elastin yıkım ürünlerinin kendileri de anjiojeniktir. Bu nedenle Bruch membran elastinlerinin yıkımı sadece neovaskularizasyona karşı olan bariyerin azalmasına sebep olmaz aynı zamanda damar büyümesini de stimüle eder. (55)

Koroidal kan akımı: Yaşlanma ile sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarına lipoit maddelerin infiltrasyonu sonucu koroidde kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir. Bunun sonucu olarak da göz ve beyin arterindeki göreceli dirence bağlı olarak koroid perfüzyon basıncında azalma veya koriokapiller damar içi basınçta artma izlenir.

Ramrattan ve ark. çalışmasında doğumdan (200µm) 90 yaşına kadar (80µm) koroid kalınlığında progresif bir azalma izlenmiştir. Yaşla beraber koriokapillaris yoğunluğu ve lumen çapı azalmaktadır. (56)

Bu bilgilerin ışığında subfoveolar koroidal kan akımının yaşla birlikte azalması sürpriz değildir. (57) Örneğin 50 yaşın üzerindeki bireylerde indosiyanin yeşille koriokapiller dolma gecikmiş, YBMD hastalarında makülada hipofloresan alanlar görülmeye başlanmıştır.

Submaküler koriokapillarisin Laser Doppler Flowmetrisi 46 yaşından büyük bireylerde düşük koroidal kan akımını ve volümünü göstermiştir. (57)

Guymer ve ark Bruch memb daki endotelial hücre çıkıntılarının Bruch membranından atık temizlemede önemli bir rolü olduğunu söylemektedir. Bu nedenle yaşa bağlı koriokapiller kaybı Bruch membranı kalınlığının artmasının sebebi olabilir. (58) Aynı zamanda RPE normal koriokapiller yoğunluğu ve anatomisini koruyucu maddeler üretmektedir. Bruch memb kalınlaşması koriokapillaris bu maddelerin yayılmasını bozarak yaşa bağlı koriokapiller değişikliklere yol açar. (59)

Koroid perfüzyonunun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek RPE dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. (60,61)

Aynı zamanda artmış koroid basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını zorlaştırmakta ve Bruch membranında lipoit infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Artmış koroid basıncı retina pigment epitel dekolmanının (PED) da nedeni olabilir. Ek olarak sistemik

hipertansiyon da koroidde vasküler değişikliklere yol açarak damar intimasında kalınlaşma ve tıkanıklığa sebep olabilmektedir. (62,63)

Oksidatif stres: Hücrelerin oksidatif hasarı yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. (64)

Yaşla birlikte DNA onarım sisteminde bozukluk, yoğun oksidatif stres ve azalmış antioksidan savunma nedeniyle DNA hasarı artar. (65)

Fotoreseptör ve RPE gibi nonproliferatif postmitotik hücreler hücre döngüsü kontrol noktalarında herhangi bir DNA hasarı tespit sistemlerine sahip olmadıkları için oksidatif hasara duyarlıdır. (66)

Makülada predominant fotoreseptörler koni hücreleridir. Rodlardan daha fazla enerji üretmeye ihtiyacı olduğu için aynı zamanda daha fazla oksijene de ihtiyaç duyarlar. (67,68)

Retina görünür ışığa maruz kalmasından dolayı yüksek oksijen tüketen bir organdır. Bu nedenle retina oksidatif strese karşı duyarlıdır. (69,70)

Işığa ve oksidatif strese maruz kalma durumu protein, lipid ve DNA'da lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. (71)

Ayrıca bazı çalışmalar antioksidan vitaminler olan vitamin A,C ve E'lerden zengin gıdalar tüketenlerde YBMD riskinde azalma göstermiştir. (72,73)

Ek olarak Eye Disease Case Control Study düşük plazma C vitamini düzeylerinin artmış YBMD riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (74)

YBMD'de plazma glutatyon redüktaz seviyeleri anlamlı derecede düşük izlenmiştir. (75).

Yine bir çalışmanın sonucu sigara kullanmanın da oksidatif hasara yol açarak YBMD için risk faktörü olduğunu göstermektedir. (76)

İnflamasyon: Epidemiyoloji ve laboratuvar çalışmaları, enflamasyonun drusen ile YBMD patogenezinde rol aldığını göstermektedir. (77-80)

Doku kesitlerinin histolojik incelemelerinde RPE'ye ait hücre atıkları, RPE bazal lamina ve "Bruch" membranı arasında birikip kronik enflamasyon yoluyla drusen oluşturabildiği görülmüştür. Drusen akut ve kronik enflamatuvar cevap oluşturan proteinler,

amiloid P ve kompleman proteinleri de içerir. Enflamasyon anjiyogenez ile alakalıdır ve ileri YBMD'de neovaskülarizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. (77,81)

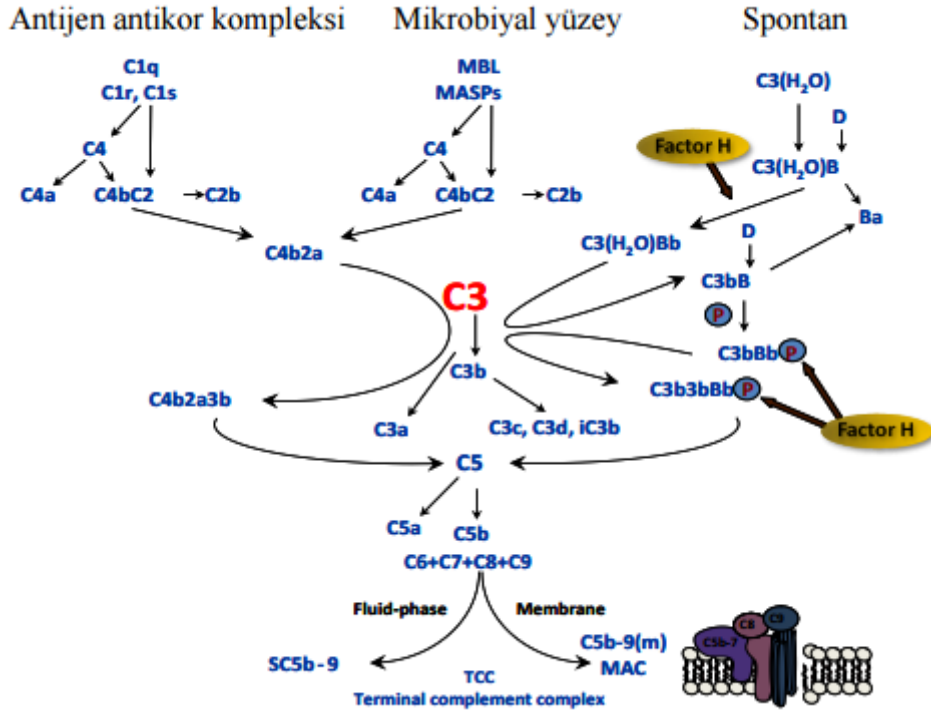
Patojenik mekanizma tam olarak aydınlatılamamakla birlikte immün mekanizmaların YBMD'de önemli rol oynadığı yeni araştırmalarla da vurgulanmaktadır. (82,83)

Kuru tip YBMD'de retinada immün hücrelerine dahil olan mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, RPE hücreleri, makrofajlar ve koroiddeki immün hücrelerine dahil olan perikapiller makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar. (84)

Kuru tip YBMD'nin anlamlı belirtisi olan drusen; apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, kompleman faktörleri gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörler içermektedir ve lokal inflamasyon YBMD'nin erken patogenezini oluşturmaktadır. (85)

İmmün sistemin bir parçası olan ve inflamasyonda önemli rol oynayan kompleman sistemi YBMD patogenezinde de yer almaktadır. Kompleman kaskadının bileşenleri C3, C5 ve C5b-9 kompleksi drusende ve çevresindeki boşluklarda saptanmıştır. (86-88)

Kompleman aktivasyonu iki kolda incelenmektedir, klasik ve alternatif kol (AK). Mannoza bağlı-lektin kolu klasik kolu (KK) oluşturmaktadır. (Şekil 2) AK ve KK komplemanın antikora veya mannoza bağlı lektine yapışması ile başlatılır. AK ile kompleman aktivasyonu C3-convertase enzim kompleksini oluşturmak için kompleman komponenti C3'ü hidrolize ederek spontan başlayabilir. Genetik analizler kuru tip YBMD ile AK'nin negatif regülasyonu ve kompleman faktör H, I B ve C3'ü kodlayan genler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle AK ile YBMD arasında sonuç yaratan anlamlı bağlantı olduğu düşünülmektedir. (89)



Şekil 2: Kompleman Sistemi

Kompleman sistemindeki moleküllerden biri olan CFH proteini kompleman alternatif yolunun aktivasyonunda en önemli düzenleyicidir. (90,91)

Kompleman aktivasyonunu sınırlamada gerekli olan bu faktör antiinflamatuvar etkiye sahiptir. (92,93)

CFH'nin genetik varyasyonlarının inflamatuvar hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. CFH'de missense SNP'in YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (94)

CFH YBMD tedavisinde tedaviye yanıtı etkilemesi açısından da önemlidir. Yapılmış olan bir çalışmada CFH CC genotipine sahip hastaların IVR ve IVB tedavisine yanıtı CFH TC ve TT genotipine sahip olan hastalara göre daha az olduğu tespit edilmiştir. (95)

1.7. SİTOKİNLER

Sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi, yaralanmasına karşı sistemik yanıtı da içeren bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenleyen polipeptitlerdir. Çeşitli

hücrelerce üretilip salınabilirler. Sitokinler hormonlara benzemekle birlikte özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için tam olarak hormon değildirler. (96)

Sitokinler molekül ağırlığı 6.000-80.000 Dalton arasında olan polipeptid veya glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Bugüne kadar yüzden fazla sitokin tanımlanmıştır.

Her bir sitokin özel bir hücre tarafından özgün bir cevap oluşturmak için sentezlenir. Bu üretilen sitokinler üretildikleri hücrelere göre isimlendirilirler. Örneğin lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir.

Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarını kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar.

Hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma ve fonksiyonları üzerine etki gösterirler. Sitokin etkisi; o sitokini sentezleyen hücre üzerine ise 'otokrin', yakında başka bir hücre üzerine ise 'parakrin', dolaşım sistemi aracılığıyla ulaşılmış bir hücre üzerine ise 'endokrin' etki olarak sınıflandırılır.

Sitokinler çeşitli hücrelerde sentezlenir ve hücre dışına salınırlar. Her bir sitokin birkaç değişik hücre tipi üzerinde etki yapabilir. Üzerinde sitokin için reseptör bulunan her hücre etkilenebilir. Ayrıca değişik hücrelerde sentezlenip, salınan çeşitli sitokinler de aynı hücre üzerinde etki oluşturabilir. (97)

Tablo 1'de başlıca sitokinler, molekül özellikleri, hücre kaynakları, hedef hücreleri ve işlevleri bildirilmiştir.

Sitokin	Molekül ağırlığı (Da)	Hücre kaynakları	Hedef hücreleri	Ana etkileri
IL-1 α β	17,500	Makrofajlar, Somatik hücreler	Hematopoetik sistem, İmmün sistem	İnflamasyon
IL-2	15,500	T lenfositler	T ve B hücreleri	T hücre büyüme faktörü
IL-3	28,000	T lenfositler	Erken hematopoetik hücreler	Hematopoetik büyüme faktörü
IL-4	19,000	T hücreler Mast hücreleri	T ve B hücreleri, Erken hematopoetik hücreler	İmmün ve hematopoetik büyüme faktörü
IL-5	40,000-50,000 homodimer	T hücreler Mast hücreleri	Eozinofiller	Eozinofil büyüme ve farklılaşma faktörü
IL-6	21,000-28,000	Fibroblastlar, T hücreleri, Makrofajlar, Somatik hücreler	B hücreleri, Megakaryositler	İmmünglobulin üretimi, Karaciğerde Akut faz protein üretimi
IL-7	25,000	Stroma hücreleri	Erken T ve B hücreleri	T ve B hücre büyüme faktörü
IL-8	6,000-8,000	Genel(Ubiquitous): Makrofajlar, Endotelial hücreler, Fibroblastlar, Somatik hücreler	Nötrofiller ve T Lenfositleri için Kemoatraksiyon yapıcı	Nötrofil/bazofil migrasyonu
IL-9	35,000	Th2 hücreleri	Mast hücreleri, Eritroid öncü hücreler	Hematopoezis, T hücre gelişimi
IL-10	35,000-40,000	Yardımcı T ve B hücreler, Keratinositler, Makrofajlar	B ve T hücreler, Monositler, Makrofajlar	Mast hücre / B hücre proliferasyonu ve antikor üretimi, Monositler / Yardımcı T hücreleri tarafından sitokin üretiminin baskılanması
IL-11	23,000	Fibroblastlar, Stromal hücreler	Megakaryositler, Erken Hematopoetik hücreler, B hücreleri	Hematopoez, Trombopoez, B hücre İmmünglobulin sekresyonu
IL-12	70,000 Heterodimer	Makrofajlar, B hücreleri	T hücreleri, NK hücreleri	IFN ve hücre aracılı immünitenin baskılanması
IL-13	10,000	T hücreleri	Monositler, B hücreleri	IgE üretiminin baskılanması
IL-14	60,000	T hücreleri, bazı B hücreleri	Growth faktör	Ig sentezinin inhibisyonu
IL-15	14,000	Monositler, Granülositler, Fibroblastlar	T hücreleri	T hücre proliferasyonu ve büyümesi
IFN α β	18,000-20,000	Lökositler, Fibroblastlar	Makrofajlar, NK hücreleri	Antiviral, antiproliferatif ve immünmodüle edici etki, MHC sınıf antijenlerinin indüksiyonu
IFN γ	20,000-25,000	T lenfositler, NK hücreleri	T ve B hücreleri	Apoptozisin inhibisyonu, hücre yüzey antijenlerinin baskılanması
TNF α β	17,000-18,000	Makrofajlar, Somatik hücreler, T ve B lenfositler	Genel	İnflamatuar, immün yanıtı artırıcı ve apoptozisi indükleyici, stromal hücrelerden sitokin üretimi

Tablo 1: Başlıca Sitokinler

İTERLÖKİNLER

İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.

IL 10

İnterlökin 10 (IL-10), ilk kez sitokin sentez kısıtlayıcı faktör (CSIF) olarak tarif edilmiştir

IL-10 18 KD'luk bir sitokin olup CD4+ hücrelerinin TH2 grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı aktive B hücreleri, bazı TH1 hücreleri, aktive makrofajlar ve bazı non lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafından da üretilir. (97)

IL-10'nun iki önemli görevi vardır. Birincisi makrofajlar tarafından sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engellemek , ikincisi ise makrofajların T hücre aktivasyonundaki işlevini engellemektir. Bu etkiler sonucunda T hücre aracılığıyla gelişen bağışıklık yanıtı inhibe edilir. (98)

Makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, IL-10'nun B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. (99) B hücre canlılığını, proliferasyonunu ve antikor üretilmesini artırır. Bu sitokin aynı zamanda NF-kappa B aktivitesini bloke eder ve JAK-STAT sinyal yollu nun regulasyonuna da katılır. Farelerdeki çalışmalar bu sitokinin intestinal yolda esansiyel immunregülatuar fonksiyonunu göstermektedir. Bu gendeki mutasyonlar romatoid artrit ve HIV-1 enfeksiyonu duyarlılığını artırmaktadır. (97)

IL 12

70 KD'luk heterodimer yapıda kovalent bağlı biri 35 KD (P35), diğeri 40 KD (P40)iki polipeptid zincirinden oluşmaktadır.

IL-12 Makrofajlar, mitojenle uyarılmış veya EBV ile enfekte B lenfositler, keratinositler, dendritik hücrelerden salgınır. Önemli bir immünoregülatördür. (100)

IL-12 direkt olarak NK aktivasyonunu ve T lenfositlerinden IFN-a üretimini uyarırken aynı zamanda bunların sitolitik aktivasyonunu da artırır. (101)

IL-2 ile uyarılmış B lenfositlerinin ve Th1 hücrelerinin maturasyonunu artırır. Th1 tipi immün cevabın gelişimini yönlendirir ve B lenfosit farklılaşmasında güçlü bir kostimulatördür. (102)

Sistemik veya lokal uygulanışını takiben güçlü bir anti-tümör etki gösterir. Agresif mikrometastatik tümörlerde bile küratif bir immün cevaba neden olabilir. (103)

IL-12, IL-4 ile uyarılmış T lenfositleri vasıtası ile IgE sentezi inhibe eder ve Ig izotipi seçiminde rol oynar. Th alt gruplarının gelişimini etkiler ve bu etkiden dolayı allerjik hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir. Çünkü allerjen spesifik T lenfositler karakteristik olarak IL-4 ve IL-10 miktarını arttırır. (104)

IL17

CD4 T lenfositlerinde klonlanmıştır. Yüzellibeş aminoasit içerir. HSV1 ile %72 oranında aminoasit benzerliği gösterir. İnsan IL-17 içeren hücrelerdeki süpernatant ve füzyon proteinleri IL-6 ve IL-8'in üretimine neden olur ve insan fibroblastlarında ICAM-1'in yüzey ekspresyonunu arttırır. (105)

IL-17'nin en önemli rolü proinflamatuvar cevabı uyarmasıdır. Ekstrasellüler patojenleri kontrol eder ve matriks yıkımını ve neovaskülarizasyonu indükler. Th17 tip sitokinler MS ve alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.(106,107)

Yakın zamandaki bir çalışmada 23 YBMD hastasında 30 yaş uyumlu YBMD olmayan kontrolle karşılaştırıldığında serum IL-17 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında yine bir th 17 ailesi sitokini olan IL-22 serum seviyeleri de 25 YBMD hastasında 29 kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda c5a anaflatoksin'in insan cd 4 + T hücrelerde th17 sitokin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. (108)

Yakın zamanda IL-17 RC promotör hipometilasyonunun YBMD ile ilişkilendirilmiştir. (109)

Epigenetik değişiklikler YBMD hastalarındaki maküler hücrelerde ve periferal kanda IL-17 RC transkriptini ve proteinini yükseltir. IL-17 RC subuniti IL-17 cevabını modüle etmede kritik bir role sahip olduğu için, YBMD ile IL-17 RC ilişkisi IL-17'nin YBMD patogenezinde önemli bir oyuncu olabileceğini düşündürür. (110)

IL 27

IL-27 IL-12 ailesine ait heterodimerik antiinflamatuvar bir sitokindir. İki üniteden oluşur Epstein-Barr virus (EBV)-induced gene 3 (EBI3) (IL-27B olarak da bilinir) ve IL27-p28 (IL-30 olarak da bilinir). (111)

Yapısal olarak retinal mikroglialardan salınır ve daha önceki bir çalışmada IL-27'nin STAT1 aktivasyonu ile intraoküler inflamasyonu suprese ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada IL-27'nin retina hücrelerinde IL-27'nin fare retina hücreleri ve insan retinal epitel hücrelerinde STAT1 doğrudan aktivasyonu ve STAT1 hedef genlerin, interferon regülatuar faktör-1 (IRF-1) ve IRF-8 upregülasyonu ile CFH ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. (111)

IL-27 antijen sunan hücreler tarafından üretilir. (112)

IL-27 B ve T lenfositlerin aktivitesini düzenlemede önemli bir role sahiptir. (113)

IL-27'nin etkileri IL-27R ve gp130 olarak bilinen iki proteinden oluşan spesifik bir hücre yüzey reseptör kompleksi ile etkileşimi sayesinde ortaya çıkar. (114)

1.8. YBMD TANIM VE SINIFLAMASI

YBMD aşağıdaki fundus değişikliklerinin herhangi biri ile karakterize retinal bozukluktur.

- 1- Pigment atrofisi ve dejenerasyonu
- 2- Lipofuskin birikimi
- 3- Maküla bölgesindeki dış retinal kompleksin eksudatif elevasyonu

YBMD, özellikle 55 yaş üzerindeki hastalarda görülür. Progresif, geri dönüşümsüz santral görme kaybına yol açan makülada fibröz skarlaşma veya coğrafik atrofi ile sonuçlanır.

Çeşitli YBMD sınıflama şemaları geliştirilmiştir. (115) Bazı sistemler araştırma ve klinik pratik için kullanışlı olabilir.

The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) YBMD'yi 4 kategoride sınıflamıştır. (116)

Kategori 1	Hiç ya da birkaç küçük drusen (<63µm)
Kategori2	Aşağıdakilerin herhangi biri veya hepsi: çok sayıda küçük drusen, birkaç orta drusen ((63–124 µm) veya retinal pigment epitel anormallığı

Kategori 3	Aşağıdakilerin herhangi biri veya hepsi: geniş orta drusen , ve en az bir büyük drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$) ve foveada olmayan geografik atrofi
Kategori 4	Foveada yerleşmiş geografik atrofi veya neovasküler YBMD'nin herhangi bir özelliği, ve görme YBMD'ye bağlı görme kaybı

AREDS de kategori 2 deki gözlerde 5 yıl içinde herhangi bir gözde ileri evre YBMD gelişme riski %1-3, kategori 3 de %18,3 ve kategori 4de %43.9 bulunmuştur. (116)
Beaver Dam çalışmasına göre YBMD erken ve geç olarak ikiye ayrılır. (117)

Erken YBMD	Fovea merkezli 6000 μm 'lik alan içinde, yumuşak druzen ve RPE değişikliği, sınırları belirsiz yumuşak druzen veya retiküler druzen bulunmasıdır.
Geç YBMD	Coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde olabilir.

1. Non-neovasküler : Atrofik form (kuru tip)	YBMD'li olguların % 80-90'ı ve ağır görme kayıplı olguların % 10'unu oluşturur.
2.Neovasküler: Koroidal neovaskülarizasyon (yaş tip)	YBMD'li olguların % 10'u ve ağır görme kayıplı olguların % 90'ını oluşturur.

1.9. YBMD HİSTOPATOLOJİSİ

Normal yaşlanmaya bağlı olarak makülada çeşitli değişiklikler meydana gelir. Bunlar; fotoreseptör yoğunluk ve dağılımında azalma, pigment epitelinde ultrastrüktürel değişiklikler, melanin granüllerinde azalma, lipofuskin granül ve artık cisimlerin oluşumudur.

Bazal laminar depozitlerin birikimi yağdan zengin granüler material ve geniş aralıklarla yerleşmiş kollajen fibrillerinin, RPE'nin hücre plazma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmesidir.

İlerleyici involüsyonel koryokapiller değişiklikler normal yaşlanma süreci ile ilgili olup YBMD'nin bir parçası olmayabilir. YBMD'ye bağlı değişiklikler ise yaşlanmanın parçası değildir ve neovasküler olmayan ve neovasküler olarak sınıflandırılabilir. (3)

Lipofuskin birikimi yaşlanmayla beraber, drusen formasyonu ve lipofuskin oluşumunu hızlandıran çok sayıda metabolit retinada belirmeye başlar. Lipofuskin (LF) hücre yaşlanma faktörü olarak isimlendirilir. Bunlar fotoreseptörlerin eksternal segmentlerinin inkomplet metabolizma ürünleridir. Protein lipid membran sıklığının kaybı sonucu lipozom lipofuskin önce sitoplazmaya sonrasında ekstrasüllüler alana çıkar ve sonunda drusenleri oluşturur. (118)

Lipofuskin molekülü hibrid florofor A2-E (toksik vitamin A dimeri) içerir ve fotoreseptör apoptozunda aktif bir rol oynadığı lipofuskin YBMD patogenezi dahildir. (118)

Aşırı düzeylerde, lipofuskin ve A2-E fotoreseptörleri ve koryokapillarisini hasarlar ve coğrafik atrofiye sebep olur. RPE'ye toksik olmanın yanında A2-E'nin kompleman kaskadını aktive ettiği de gösterilmiştir. (119-120)

1.9.1 Non-Neovasküler Anormallikler (Kuru Tip YBMD)

Kuru tip YBMD'nin erken evresinde ilk olarak bazal laminar birikintilerin Bruch membran üzerinde depolanması izlenir. Klinik olarak bu evrede pigment kümelenmesi ve değişiklikleri görülebilir.

Kuru tip YBMD 4 evreye ayrılmaktadır. (121)

Evre 1: Bir gözde drusen yoksa veya sadece bir kaç küçük drusen (<63 mikron) mevcut ise bu gözde YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir.

Evre 2: Eğer birkaç (< 20) orta büyüklükte (63-124 mikron) drusen varsa veya pigmenter değişiklikler mevcut ise erken evre YBMD olarak değerlendirilir.

Evre 3: En azından bir büyük drusenin (≥ 124 mikron) veya çok sayıda orta büyüklükte drusenin bulunduğu (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20, sınırları keskin ve sertse yaklaşık 65 adet) veya coğrafik atrofinin fovea merkezinin dışında bulunduğu evre olarak tanımlanır.

Evre 4: İleri evre kuru tip YBMD ise coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaştığı evre olarak kabul edilir.

Drusen: Drusen makülada bulunan retina pigment epitel hücrelerinin bazal membranı ile Bruch membranının iç tarafı arasında ekstrasellüler materyal birikimi nedeniyle oluşan klinik olarak küçük yuvarlak sarı renkli lezyonlardır. (3) Materyal ultrastrüktürel olarak incelendiğinde bazal laminar (yağdan zengin granüler materyal ve geniş aralıklarla dizilmiş kollajen fibriller) ve bazal lineer (Bruch membranı iç kısmında fosfolipid vezikülleri ve elektron- yoğun granüller) depozisyonlar içerdiği görülür. (3) Bazal laminar drusen, homojen, küçük veya büyük, yuvarlak, anjiyografide yıldızlı gece manzarasına yol açan, santral makülada sarı materyalin vitelliform birikimidir. YBMD ile asıl ilişkili olan birikimler bazal lineer drusenlerdir.

Drusenler büyüklük ve şekillerine göre sınıflandırılır.

Drusen büyüklüğüne göre;

- Küçük (< 64 μm çap)
- Orta boy (64-124 μm çap)
- Büyük (genellikle ≥ 124 μm çap).

Drusen sınırlarına göre;

- Sert (ayrı ve keskin sınırlı)
- Yumuşak (amorft ve kötü sınırlı)
- Karışık (konfluent, sınırları bitişik)

Drusenlerin klinikopatolojik olarak;

1. Küçük, sert (hyalinize, nodüler) drusen: 64 mikrondan küçük çaplı, FFA'da orta venöz fazda parlak hiperfloresan olarak gözlenen ve genellikle kümeler halinde görülen drusenlerdir. (122)

2. Yumuşak (yalancı) drusen: Sert drusenler sıkı kümeler oluşturup tek bir tabaka gibi görüldüğünde yumuşak drusen gibi izlenir, ancak kırmızıdan yoksun ışık veya FFA'da küçük drusenler fark edilir. Prognozları genellikle iyidir. (122)

3. Gerçek yumuşak drusen:

a) Granüler yumuşak drusen: Klinik görünümleri 250 mikron civarında, sarı, solid drusenin sinuzoid biçimi oluşturmasıdır. Histolojik olarak granüler bir yapıya sahiptir. (122)

b) Yumuşak, seröz drusen ve drusenoid PED: 250-500 mikronun üzerinde yumuşak birleşik drusen içinde RPE pompasının bozulmasıyla seröz sıvı göllenir. Daha fazla birleşme seröz PED'e benzer, ancak orijinal drusene işaret eden taraklı kenarları vardır. 500-1000 mikron üzerinde olduğunda drusenoid PED olarak tanımlanır. (122)

c) Yumuşak membranöz drusen: Sarı granüler drusene göre daha soluk ve daha az kabarıktır. Genellikle 63-125 mikron arasındadır. FFA'da küçük sert drusenden daha geç ve daha az parlak floresans verir. Orta ve ileri YBMD evrelerine spesifiktir. Yüksek oranda koroid neovaskülarizasyon riski taşır. (122)

4. Retiküler psödodrusen: Sarı renkli, birbiri içine geçen bir ağ şeklinde, önce üst dış makülada başlar. Yumuşak birleşik drusene benzer ancak kabarık değildir. FFA'da görülmez, İSYA'da görülür. Koroid orta tabakasının fibrotik doku ile yer değiştirmesine bağlıdır. Koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişme riski yüksektir. (122)

5. Regrese (solan) drusen: Drusen üzerindeki RPE bozulduğunda gerilemeye başlar, daha beyaz ve sert bir görünüm alır. Bu aslında içeriğin yoğunlaşmasıyla daha ileri bir RPE dejenerasyonu ile ilişkilidir.

Hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon, kenarların düzensizleşmesi ve kalsifikasyon odakları oluşur. En sonunda ortaya çıkan RPE atrofisi alanlarında parlak kalsiyum kristalleri yıllarca kalabilir. (122)

Coğrafik atrofi: Kuru tip YBMD'nin son evresi olan coğrafik atrofi, sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de eşlik ettiği en az 175 µm çapında bir sahada koroid

damarlarının görünmesine yola açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon veya retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize sınırları belirgin alan olarak tanımlanmıştır. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişebilmektedir. (123) Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açabilmektedir. (124,125)

Coğrafik olmayan atrofi: FFA da coğrafik atrofi karakteristik olarak pencere defekti bulgusu verir. Eğer atrofi devamlılık göstermiyor ise bu alan beneklenme tarzında depigmentasyon şeklinde izlenir ve adı coğrafik olmayan atrofi veya RPE dejenerasyonu olur. (3)

Fokal hiperpigmentasyon: Dış retina seviyesinde pigmentasyon artışı, RPE de fokal pigmentasyona neden olur fokal hiperpigmentasyon insidansı yaş ile birlikte artış göstermekte ve fokal hiperpigmentasyon izlenen hastalarda YBMD'nin ileri formlarının gelişmesi riski artmıştır. (3)

1.9.2. Neovasküler Anormallikler (Yaş Tip YBMD)

Eksüdatif (yaş) tip YBMD olguların %10'unu oluşturmasına rağmen YBMD'ye bağlı körlüklerin %80-90'ından sorumludur.

Yaş tip YBMD retinal pigment epitel dekolmanı , KNVM , makülada subretinal hemoraji ile karakterizedir. Terminal evrede diskiform skar görülür.

Son on yılda yaş tip YBMD ek iki klinik bölüme daha ayrıldı. Bunlar retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) ve polipoidal koroidal vaskülopatidir (PCV).

Retinal pigment epitel dekolmanı: Eğer santral fovea etkilenmişse prognoz pek iyi değildir. (119)

RPE dekolmanı genellikle RPE katının Bruch membranından ayrılması ile karakterizedir. RPE dekolmanı 4 tipte görülebilir.

- 1- Drusen RPE dekolmanı
- 2- Seröz RPE dekolmanı
- 3- Hemorajik RPE dekolmanı
- 4- Fibrovasküler RPE dekolmanı.

RPE dekolmanı klinik olarak persiste edebilir, düzleşebilir, rüptüre olabilir ve KNV gelişimi ile komplike olabilir.

Koroidal neovasküler membran: Yaş tip YBMD'deki patoloji tipik olarak KNVM'dir. Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, drusen, iç tabakanın kalınlaşması veya kuru tip YBMD'deki bulguların bulunması, Bruch membranında yırtılma ihtimalini artırır ve koryokapillaristen kaynaklanan koroidal neovaskülarizasyon Bruch membranını geçerek membranın kalınlaşmış iç yüzeyine ya da subretinal alana doğru gelişmeye devam eder. Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koriokapiller, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar. Bunun yanı sıra fibrogial ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak diskiform skar oluşumuna neden olur. (3)

FFA KNVM tanısında altın standart yöntemdir. Ancak indosiyenin anjiyografi ve optik koherens tomografi teknikleri değişik neovaskülarizasyon formlarının ayırt edilmesinde ve tedavinin planlanmasında büyük rol oynar. (127)

YBMD'de neovaskülarizasyon, anjiyografik olarak olarak 3 tipe ayrılır:

Tip 1: Koroid neovaskülarizasyonu: RPE altında gelişir;

Tip 1a: Gizli koroid neovaskülarizasyonu; iki formu vardır:

1. Fibrovasküler PED; Sınırları kesin belirli olmayan lezyonlardır. Genellikle anjiyografinin ilk safhalarında gözlenen, RPE'nin benekli, granüler, düzensiz floresansı ile karakterize lezyondur. (3)

2. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı: RPE düzeyinde, en iyi anjiyografinin geç fazlarında değerlendirilen, klasik KNVM'ye veya anjiyografinin erken ve orta fazlarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyonlardır. (3)

Tip 1b: Polipoidal koroidal vaskülopati; bir koroidal vasküler ağ ile bunun ucundaki polipoidal genişlemeler şeklindedir. Biomikroskopide pigment epiteli altında turuncu kırmızı lezyonlar şeklinde görülür. Pigment epiteli ve nörosensoryel retinanın seröz ve hemorajik dekolmanına yol açar. Floresein anjiyografide genellikle gizli KNVM belirlenir. %9-15'inde klasik KNVM saptanmıştır. İndosiyenin yeşili anjiyografisinde (ISYA) mikroanevrizmalara benzer küçük hiperfloresan noktalar, üzüm salkımı şeklinde büyük anevrizmal genişlemeler veya ilmik, halka gibi damar deformasyonları görülebilir. Optik koherens tomografide (OKT) polipoidal lezyonlara bağlı pigment epiteli çıkıntısı ve

dallanan vasküler ağa bağlı daha az kabarık lezyonlar saptanır. Dallanan vasküler ağ pigment epiteli düzeyinde iki katlı olarak fark edilir. (121)

Tip 2 Klasik Koroid Neovaskülarizasyonu: Fundus floresin anjiografinin (FFA) erken fazından itibaren sınırları belirgin bir damar ağı şeklinde görülür, anjiografi ilerledikçe hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı olur. İSYA'da FFA'dan daha az parlak olmakla birlikte sınırları belirgin hiperfloresan bir damar ağı görülür. OKT'de pigment epiteli düzeyinde parlak yansıtıcılıktaki fuziform yapı klasik koroid neovaskülarizasyonuna işaret eder. Bazı hastalarda klasik ve gizli KNVM bir arada olabilir. FFA'da sınırları belirgin parlak hiperfloresan klasik koroid neovaskülarizasyonu ile daha hafif ve granüler hiperfloresans gösteren sınırları belirsiz fibrovasküler RPE dekolmanı (piggyback) saptanır. Uzun süreli RPE dekolmanlarının doğal seyri sırasında veya bazen tedavi sonrası RPE yırtıkları gelişebilir. FFA'da yırtılan ve kendi üzerine katlanan RPE hipofloresansa yol açar, pigment epitelinin bulunmadığı alan ise hiperfloresandır. (121)

Tip 3 neovaskülarizasyon olarak tanımlanan Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP): İlk olarak 1992'de Hartnett tarafından anormal vasküler kompleks şeklinde tarif edilmiştir. 2001 de Yanuzzi bu lezyonları RAP olarak tanımlamıştır. Bilateral ve simetrik bir tutulum söz konusudur. Yapılan çalışmalarda RAP olgularındaki neovaskülarizasyonun yalnızca derin retinal kapiller pleksustan değil koroidden de kaynaklanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle tip 3 neovaskülarizasyon terimi tanımlanmıştır. (121)

3 evreden oluşur:

Evre 1: İntraretinal neovaskülarizasyon, intraretinal hemoraji ve ödem ile birlikte retino-retinal anastomoz.

Evre 2: Neovaskülarizasyon sensoryal retina altına ilerlemiştir, intraretinal hemoraji, preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensöryal retina dekolmanı görülebilir.

Evre 3: Vaskülarize pigment epiteli dekolmanı gelişmiştir. Retino-koroidal anastomoz ve dilate retina venülü görülebilir. (121)

1.10. YBMD'DE TANI

Semptomlar

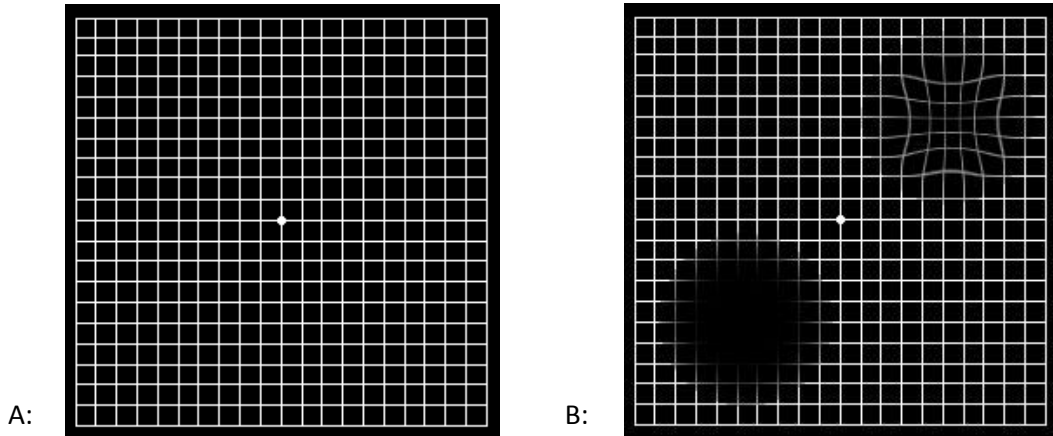
Erken dönem YBMD hastaları genellikle asemptomatiktir. Klinik olarak ilk, RPE hiperpigmentasyonu ve hipopigmentasyonu ile birlikte RPE altında sarı renkli drusenler görülür. (3)

Çoğunlukla neovasküler YBMD oluşuktan sonra hastalarda hızlı bir vizyon kaybı izlenir. Tipik olarak hastalar aniden kötüleşen santral görme kaybı ve düz çizgilerde kırılma (metamorfopsi), veya santral görme bölgesinde karartı (skotom) veya bunların birlikte olduğu durumları tarif ederler. (3)

Coğrafik atrofide yıllar içinde gelişen daha yavaş bir progresyon söz konusudur. (3)

Asmler Grid

Amsler grid metamorfopsi veya skotom varlığını tanımlamak için kullanılan bir araçtır. Yaş tip YBMD'de sıklıkla görme keskinliğinde ani değişiklikler görülse de Kuru tip YBMD'de görme keskinliğinde değişiklik olabilir veya olmayabilir. Yine her iki tipte de amsler gridde değişiklikler görülebilir. Progresyonu tanımlamak için her vizitte grid tekrar gözden geçirilmeli ve kayıt edilmelidir. (128)



Şekil 3: Amsler Grid A: Normal Amsler Grid B: YBMD'de görülen distorsiyon ve skotom.

Fundus Muayenesi

Maküladaki küçük , sert drusenler kuru tip YBMD için karakteristiktir. Retinada kolayca görülebilen koroidal damarlar ile birlikte, sarı renkli demarkasyon alanı şeklinde RPE atrofisi görülebilir. İleri YBMD’de drusen solmuş veya coğrafik atrofi alanında rezorbe olmuş olabilir. (128)

Klinik olarak RPE atrofisini gösteren keskin sınırlı bir depigmentasyon alanı görülür. (128)

Neovasküler YBMD ise subretinal veya intraretinal sıvı ve hemoraji ile karakterizedir bazen klinik olarak koroidal neovaskülarizasyon kompleksi görülebilir. (128)

Yaş YBMD’de de drusenler görülebilir fakat karakteristik buldu KNVM’dir. Hemoraji ve subretinal sıvı görülebilir. KNVM iyi sınırlı gri retina alanı şeklinde izlenir. (128)

Floresin Anjiografi

Bu test intravenöz floresan boya enjeksiyonu ve boyanın floresan özelliklerini yakalamak için özel filtrelerin kullanıldığı bir fundus kamerayı kapsamaktadır. Retina ve koroid boya ile işaretlenmiş kanla beslenirken birkaç dakika boyunca ardışık fotoğraflar çekilir.

FFA koroid veya retina damarlarında yavaş dolum (artmış geçiş süresi), RPE kaybına neden pencere defekti (hiperfloresans), kan damarından kaçak ya da blokajı (hipofloresan) gösterebilir. (129)

YBMD hastasında yeni metamorfopsi, açıklanamayan bulanık görme yakınması ve / veya klinik muayenede retinada elevasyon , subretinal kanama veya sert eksudaların görüldüğü durumlarda FFA endikedir. FFA sonuçları tedaviyi düzenlenmede ve tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. (130)

Kuru tip bir YBMD hastasında atrofi FFA’da pencere defekti şeklinde görülecektir. RPE atrofisinden kaynaklanan pencere defekti burada RPE blokajı olmadığı için koroidal perfüzyondan gelen floresansın geçişine izin verir. Bu nedenle bu alan hiperfloresan görülür. Drusenler de punktat hiperfloresan alanlar olarak izlenebilir. (128)

Yaş tip YBMD’de KNVM lezyonundan sızma sonucu hiperfloresans ve/veya subretinal hemorajinin yapmış olduğu blokaj görülebilir. Subretinal hemoraji koroidin floresansını bloke eder bu da siyah ya da hipofloresans şeklinde ortaya çıkar. (128)

Optik Koherans Tomografi

OKT temel olarak subretinal veya retina katları arasında kan veya sıvı varlığını araştırmak için kullanılır. Yaş YBMD’de sıvı siyah boşluklar ve yükselteler şeklinde görülür. OKT FFA’nın süpheli olduğu durumlarda anti-VEGF enjeksiyonlarının tekrarının gerekip gerekmediğine karar vermede sıklıkla kullanılmaktadır. (128) OKT’de druzen RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür.

Pigment epitel dekolmanları (PED) OKT görüntülerinde 3 farklı grupta incelenebilir:

- Seröz PED: RPE’de geniş tabanlı bir elevasyon olarak ve PED altındaki boşluk hiporeflektan ve siyah olarak görülür. Seröz PED’e retina içi sıvı eşlik ediyorsa bu, fovea bölgesinde kistik yapılar olarak görülebilir veya PED, retina altı sıvı ile beraberse PED kenarlarında, retina altında hiporeflektan boşluklar görülebilir.

- Fibrovasküler PED: OKT’de sınırları net olamayan, küçük ve sığ retina RPE elevasyonuna neden olur. Seröz PED’den farklı olarak PED altındaki boşluk, fibrovasküler proliferasyon nedeniyle orta yansıtıcılıktadır ve mavi- kırmızı alacalı görülür.

- Hemorajik PED: PED altındaki boşluğun RPE’ye yakın bölgesi hemoraji nedeniyle orta derecede yansıtıcılık özelliği gösterir ve sınırlar seröz PED’deki gibi net olarak ayırt edilemez. Bunun altında ise düşük yansıtıcılıkta bir boşluk bulunur. Koroid neovaskülarizasyonunda, OKT kesitlerinde RPE ve koriokapillarisini temsil eden yüksek yansıtıcılıktaki bantta lokalize kalınlaşma ve retina içine doğru ilerlemiş genişleme izlenir. KNVM yapısında fibröz komponent yoğun ise daha parlak görünüm ve altında kalan dokularda daha fazla gölgelenme meydana gelir.

Coğrafik Atrofiye RPE-koryokapillaris kompleksi ve retina içi dokular incelenmiştir. OKT’de RPE’nin altındaki yüzeysel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE’nin incelmeye bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir. Diskiform skarda ise KNVM’nin fibrotik komponenti fazla olduğu için OKT’de RPE koryokapillaris kompleksini temsil

eden hiperreflektan band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır.

İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

Gizli veya klasik membranlarda sınır özellikleri; PED, hemoraji veya hipofloresans nedeniyle ayırt edilemediğinde İSYA çekilir. İSYA'da kullanılan infrarede yakın uzun dalga boyuna sahip dalgalar, RPE ve koroidden geçebilir ve hemoglobin tarafından daha az absorbe edilir. İndosiyanin yeşili (İSY), proteine fluoreseine göre daha yüksek oranda bağlanır, bu nedenle lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez. İSYA'da KNVM için tanımlayıcı kabul edilen bulgular; “hot spot (sıcak nokta)” ve “plak” tır. Hot spot, çapı bir disk çapından daha küçük ve sızıntı yapan aktif lezyona işaret eder; plak ise bir disk çapından büyüktür. Sıcak noktalar, bir disk alanından küçüktür ve sızdıran aktif proliferatif damarları temsil etmektedirler. Plaklar ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif floresans görülür ve sızdırmayan inaktif KNVM'leri gösterirler. Her iki bulgunun da birlikte olduğu KNVM'lere kombine lezyonlar denir. (131)

1.11. YBMD TEDAVİSİ VE KORUNMA

Noneksudatif YBMD tedavisinde risk faktörlerinin modifikasyonu ve beslenme takviyesi ile gözlem esastır. (3)

Eksudatif YBMD'ye yaklaşım ise daha yakından aralıklı muayeneler ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu veya lazer tedavileri şeklinde özetlenebilir. (3)

Her iki gözünde ileri hastalığı olan hastalar ise rehabilitasyon açısından değerlendirilmelidir. (3)

1.11.1. Non-Neovasküler (Kuru Tip) YBMD Tedavisi

Eğitim ve Takip

Yumuşak drusen ve RPE hiperpigmentasyonu olan hastaların, coğrafik atrofi ve KNVM geliştirme ihtimalleri yüksektir. Bir veya iki gözde drusen veya RPE anormallikleri olan hastaların, ileri YBMD semptomlarını fark etme ve bu semptomlar fark edildiğinde doktora başvurması gerekliliği hakkında eğitilmelidir. Eğer iki gözde görme kaybı coğrafi

atrofiye bağlı azalmış ise, bu hastalar az görenlere yardım cihazlarına yönlendirilmelidir. Periyodik muayeneler, hastalığın üzerine eklenen yeni durumların (katarakt gibi) anlaşılması ve düşük görme yardım cihaz ihtiyaç değişimlerinin tespiti için gereklidir.

Antioksidan ve Mineral Desteği

Antioksidanların ve mineral desteğinin YBMD progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir. (132) AREDS formulasyonundaki günlük antioksidan ve çinko miktarı:

- 500 miligram vitamin C
- 400 nite vitamin E
- 15 miligram beta-karoten (25,000 ünite vitamin A'ya eşit)
- 80 miligram çinko (inko oksit)
- 2 miligram bakır (bakır oksit)

Bu alışma sonucunda 5 yıllık takip sonrası çalışma grubunda orta düzey YBMD (en az 1 geniş druzen veya subfoveal olmayan coğrafik atrofi) veya tek gözde ileri düzey YBMD (1 gözde YBMD'ye bağlı görme kaybı) olan hastalarda ileri düzey YBMD gelişim riskini % 25, orta seviyeli görme kaybı (≥ 3 sıra görme keskinliği) riskini ise %19 oranında azalttığı gösterildi. YBMD olmayan veya erken YBMD hastalarında ise her hangi bir fayda görülmedi. Ortalama 65 yıl kombine destek tedavisi almaları ile birlikte 10 yıllık takipte plasebo grubunda %44, çalışma grubunda ise %34 oranında ileri YBMD gelişimi (%27 risk azalması) görüldü.

Yüksek doz çinko eklenmesi bakırın enterosit düzeyinde emilimini inhibe ettiği için bakır eksikliği anemisine yol açmaktadır. Bu nedenle AREDS formulasyonuna bakır eklenmiştir. (132)

Sigara kullananlarda AREDS formulasyonundaki yüksek doz beta-karoten desteği sebebiyle akciğer kanseri riski artmaktadır. Bu grup hastalarda beta-karoten eklentisi olmayan supplementler önerilmektedir. (133)

Lutein + zeaksantin, ve omega-3 uzun zincir poliansature yağ asitleri (doksaheksaenoik asit [DHA] + eikosapentaenoik asit [EPA]) alınımının ileri dönem YBMD riskini azaltıcı etkilerinin temel alındığı, L+Z , Omega 3 veya her ikisinin AREDS I formülüne eklenmesinin YBMD progresyonuna ve vizyona etkisini araştırmak ve AREDS formülünden β karoteninin çıkarılması veya çinko dozunun azaltılmasının YBMD

progresyonuna etkisinin ve yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla AREDS 2 çalışması başlatılmıştır.

AREDS 2 AREDS formülasyonuna L+Z, DHA + EPA, veya L+Z + DHA + EPA eklenmesiyle YBMD progresyonu riskini azaltacak etki gösterip göstermeyeceğinin araştırılması için başlatılmış bir çalışmadır.

Aynı zamanda beta karotenin çıkarılması ve çinko dozunun azaltılması etkilerinin test edilmesi de AREDS 2 nin diğer hedefleridir.

AREDS 2 deki değişiklikler:

- 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin
- 350 mg DHA ve 650 mg EPA
- beta-karoten yok
- 25 mg çinko

AREDS 2 çalışması sonucunda L+Z veya DHA/EPA'nın ileri YBMD riskine herhangi bir ek etkisi görülmemiştir. AREDS'deki lutein/ zeaksantin dozu ile beta-karoten olmayan grupta, beta-karoten alan L+Z almayan gruba göre ileri YBMD riskinde herhangi bir azalma izlenmemiştir.

Önemli olan bir diğer nokta AREDS alan sigara kullanıcılarında beta-karotenle artmış akciğer kanseri riski bulunmakta idi. Düşük doz çinko oksit ileri evre YBMD riskinde anlamlı bir artışa sebep olmadığı gibi yan etkiler yönünden de AREDS'den farklı görülmedi bu nedenle yeni formülasyonda beta-karotenle L+Z yer değiştirilerek çinko dozu aynı tutuldu. (134)

- 500 milligram vitamin C
- 400 ünite vitamin E
- 80 miligram çinko (çinko oksit)
- 2 miligram bakır (bakır oksit)
- 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin
- Beta-karoten yok

1.11.2. Neovasküler (Yaş Tip) YBMD Tedavisi

Maküler Fotokoagülasyon Çalışmaları

1980'lerde yapılan çalışmalar laser fotokoagülasyonun koroidal neovaskülarizasyona bağlı hasarı durdurma etkisinden bahsetmekteydi. Bu çalışmalarda extrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal neovasküler membranlara laser tedavisi yapılmıştır. (135)

Ektrafoveal veya jukstafoveal alanlara yapılan direk laser fotokoagülasyon subfoveal membranlara yapılanlardan daha iyi sayılabilse de laser fotokoagülasyon sonrası, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtıkları ve lazerin kendi termal etkisine bağlı retinal hasara bağlı ciddi görme kayıpları yan etkileri nedeniyle laser fotokoagülasyonun günümüzde kullanımı ciddi anlamda sınırlanmıştır.

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavide (FDT) fotosensitizan madde (verteporfirin) enjeksiyonu ve sonrasında belli dalga boyundaki laserin fotokimyasal reaksiyon başlatması sonucunda reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD'de Fotodinamik Tedavi Çalışması 'Treatment of AMD with Photodynamic Therapy' (TAP) çalışmasında FFA sonuçları verteporfin tedavi sham enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır PDT grubundaki klasik KNVM'lerde ilerlemenin, sızıntının ve büyümenin 2 yıl boyunca daha az olduğunu göstermiştir. (136,137)

Anti VEGF Tedavileri

PEGAPTANİB

YBMD'de intravitreal anti VEGF tedavisi 2004 yılında yaş tip YBMD tedavisi için FDA tarafından onay alan pegaptanip ile başlamıştır. Pegaptanib (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals; Pfizer Inc, New York, ABD) VEGF165'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan RNA oligonükleotid ligandıdır. VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group çalışmasında altı haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanarak izlenen olguların %70'inde 1 yıl içinde 15 harf 'ten az görme kaybı görülürken, kontrol grubunun %55'inde 15 harften az görme kaybının geliştiği izlenmiştir. (138)

İki yıllık takip sonunda birinci yıldan sonra pegaptanib grubunun %7'sinde, tedavi uygulanmayan grubun %14'ünde en az 15 harf görme kaybı geliştiği saptanmıştır. (139) Fakat tedavi altındaki hastalarda vizyon azalması ve yeni anti-VEGF ajanların tanımlanması ile kullanımı sınırlanmıştır.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc. South San Francisco, CA.) tüm VEGF izoformlarını inhibe eden, 2004 yılında esas olarak kolorektal kanser tedavisi için FDA onayı almış bir monoklonal antikordur.

Bevacizumab YBMD yanısıra neovaskülarizasyon ve maküla ödeminin eşlik ettiği çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde intravitreal olarak uygulanmaktadır. (140,141)

Bevacizumab, Stephan M ve ark. yapmış olduğu çalışmada KNVM tedavisinde öncelikle intravenöz olarak uygulamış ve görme keskinliği ve neovasküler lezyonların OKT ve FFA bulgularında çarpıcı değişiklikler görülmüştür. Ancak bu sistemik tedavi ile hastaların kan basınçlarında artış görüldüğü için Bevacizumab'ın intravitreal olarak uygulanması ön plana çıkmıştır. (142)

Bevacizumab VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını inaktive eder. Son yıllarda YBMD ve ilişkili PED tedavisinde ruhsat dışı intravitreal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bevacizumab ile yapılan çalışmalarda bir ay ara ile yapılan enjeksiyonlarda birinci haftadan itibaren görme artışı ve retina kalınlık azalması bildirilmiştir. (143-145)

Ranibizumab ve Bevacizumab'ın etkinliklerinin karşılaştırıldığı CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) çalışmasında bu iki ajanın etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada aylık tedavide pro re nata (PRN) tedaviye göre görme keskinliği artışı daha fazla bulunmuştur. (146)

RANIBIZUMAB

Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre and Genentech, San Francisco, California, ABD) VEGF'e bağlanan, rekombinant teknolojisi ile üretilmiş insanlaştırılmış fare anti-VEGF antikorunun Fab fragmanını içeren kısmıdır. Molekül büyüklüğü tam antikordan daha küçüktür ve bu nedenle retinanın tüm katlarına penetre olabilmektedir. Tüm VEGF-A izoformlarının nonselektif olarak bağlanarak inhibe edebilir.

(147) Ranibizumab (Lucentis®) 2006 yılında Amerika’da, 2008 yılında da Türkiye’de onay almıştır.

Ranibizumab YBMD yanısıra neovaskularizasyon ve makula ödeminin eşlik ettiği çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde intravitreal olarak uygulanmaktadır. (148,149)

Ranibizumab’la yapılan birçok çalışmada intravitreal Ranibizumab’ın görme keskinliğinde artış sağladığı ve bu görmenin 2 yıl süreyle korunduğu bildirilmiştir. (150-153)

MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmaları çok merkezli prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalardır.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında minimal klasik ve gizli KNVM’li YBMD hastalarında Ranibizumab’ın 2 yıllık tedavi sonuçları açıklanmıştır. Bu çalışma sonucunda aylık intravitreal 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab tedavisi alan hastalarda 3 sıradan az görme kaybı sırasıyla %90 ve %92 olarak kontrole kıyasla anlamlı olarak bildirilmiştir. Görme artışı 0.3 ve 0.5 mg Ranibizumab tedavisi alanlarda sırasıyla %26 ve %33 iken kontrol grubunda %3.8 bulunmuştur. İkinci yılın sonunda görme keskinliğinde sağlanan artış Ranibizumab grubunda korunmuştur. Sahte injeksiyon grubunda ise görme keskinliği azalmaya devam etmiş ve ortalama 14.9 harf kaybı görülmüştür. (151)

ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) Çalışması Subfoveal predominant klasik KNVM lezyonlarında FDT ile Ranibizumab tedavisini bire bir karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör bir Faz 3 çalışmadır. Bu çalışmada Ranibizumab ile FDT tedavisi karşılaştırılmıştır. İlk yılın sonunda 0.3 mg Ranibizumab grubundaki hastaların % 94.3’ünde; 0.5 mg Ranibizumab grubundakilerin % 96.4’ünde; FDT grubundakilerin ise % 64.3’ünde 15 harften daha az görme azalması görülmüştür. Görme keskinliğinde en az 15 harf artış; 0.3 mg Ranibizumab grubundaki hastaların % 35.7’sinde, 0.5 mg Ranibizumab grubundakilerin % 40.3’ünde, FDT grubundakilerin ise sadece % 5.6’sında sağlanmıştır. İlk oniki ayın sonunda ortalama harf artışı 0.3 mg Ranibizumab grubunda 8.5 harf ve 0.5 mg Ranibizumab grubunda ise 11.3 harf olarak belirlenmiş; FDT grubunda ise ortalama 9.5 harf kaybı meydana gelmiştir. (152)

ANCHOR çalışmasında 2. yıl sonunda 0.3 mg ve 0.5 mg Ranibizumab grubundaki hastalarda 15 harften daha az görme kaybı görülme oranı her iki tedavi dozu için de % 90 iken; FDT grubundaki hastalarda % 66 olarak saptanmıştır. Onbeş harf veya daha fazla görme artışı 0.3 mg ve 0.5 mg Ranibizumab ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 34 ve % 41'inde; FDT ile tedavi edilenlerin ise % 6'sında görülmüştür. İkinci yılın sonunda 0.3 mg Ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 8.1 harf; 0.5 mg Ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 10.7 harf görme artışı olurken; FDT uygulananlarda ortalama 9.8 harf görme azalması meydana gelmiştir. (153)

PIER (Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration) çalışması klasik KNVM içeren ve içermeyen YBMD'li hastalardaki Ranibizumab'ın etkisini araştıran çok merkezli , çift kör, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada ilk 3 enjeksiyondan sonra her 3 ayda bir enjeksiyon yapılmış ve 12 ayın sonunda bu hastalarda başlangıç görme keskinliğinden ortalama 0,2 harflik bir azalma belirlenmiştir. (154)

PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) çalışması: Aylık Ranibizumab uygulanan olgularda OKT ile izlem sırasında dozlama aralığını belirlemek için iki yıl süreyle, toplam kırk hasta üzerinde incelenmiştir. İlk 3 ay hastalara aylık Ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve bu hastalar, ayda bir OKT ile, 3 ayda bir FFA ile takip edilmiştir. OKT ile değerlendirilen santral retinal kalınlıkta 100 m ve üzerinde artış varsa, OKT'de sıvı artışı ile birlikte görme keskinliğinde en az 5 harf azalma varsa, yeni gelişen klasik neovaskularizasyon veya maküler hemoraji varsa Ranibizumab enjeksiyonu yinelenmiştir. Bu tedavi ile ilk on iki ayın sonunda görme keskinliğinde ortalama 9.3 harf artışı elde edilmiştir. Hastaların % 95 inde görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon sağlanmıştır. 24 aylık izlem ve ortalama 10 enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişimi öncesi erken gösterge olarak OKT'de sıvı birikimi gösterilmiş ve klinik izlemler ve reenjeksiyon kararında OKT'deki değişimin önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. (155)

AFLIBERCEPT

Aflibersept (Eyelea, Regeneron, Tarrytown, NY) 115 K daltonluk bir rekombinant füzyon proteindir. VEGF reseptörü taklidi yaparak VEGF leri kendisine bağlar ve etkisiz hale getirmektedir. Aflibersept tüm VEGF-A izoformlarına yüksek affinite ile

bağlanmaktadır. Aynı zamanda diğer anti-VEGF'lerden farklı olarak damar geçirgenliğinde rol oynayan plasental *growth* faktöre (PGF) de bağlanarak inhibe etmektedir.

Aflibersept ile ilgili yapılan VIEW (Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration) çalışmalarının sonuçlarına göre iki ayda bir uygulanan Aflibersept 2 mg'ın etkililik ve güvenliliği ayda bir kez uygulanan Ranibizumab 0.5 mg ile benzerlik sergilemiştir Orta dereceli görme kaybının önlenmesinde Aflibersept'in benzer etkinliği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra 52 haftalık proaktif tedavinin ardından, modifiye üç aylık yeniden tedavi programı kullanılarak etkililiğin çalışmanın kalan süresi boyunca büyük oranda korunması sağlanmıştır. (156)

2. GİRİŞ VE AMAÇ

YBMD (Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu) ilk kez Otto Haab tarafından 1885 yılında; 50 yaş üstü hastalarda, maküler alanda atrofik ve pigmenter değişikliklerin görüldüğü ve santral görmeye ilerleyici kayıba neden olan klinik tablo olarak tanımlanmıştır. (1)

YBMD, özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzamasıyla beraber santral, kalıcı görme kaybının önemli bir nedeni olup 65 yaş üzerinde körlüğün en yaygın sebebinin oluşturmaktadır. (37,133) YBMD oranı yaş ilerledikçe artmakta ve 66-74 yaşlarında %10 iken 75-85 yaşlarında %30'lara kadar artış göstermektedir. (37) İki bin yirmi yılında 85 yaş ve üzerindeki popülasyonun yaklaşık %107 artacağı beklenirse YBMD prevalansının da önemli ölçüde artacağı öngörülebilir. (157)

YBMD'nin neovasküler (yaş) ve non-neovasküler (kuru) olmak üzere iki ana tipi vardır. Hastaların % 10'unu neovasküler tip oluşturmaktadır. Kuru tip YBMD retina pigment epitelinde (RPE) değişiklikler, atrofi ve drusen ile karakterizedir. YBMD'ye bağlı körlüklerin sebebinin oluşturulan yaş tip ise koroidal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. (3)

Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da hem çevresel hem de genetik faktörler sorumlu tutulmuştur. (19)

YBMD patolojisinde temel risk faktörü yaş olması ile birlikte ırk, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, iris rengi, katarakt cerrahisi gibi pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. (29,30)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun YBMD patogenezinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. (158,159) IL -10, IL-12 ve IL-17 çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayan sitokinlerdir. (99) IL-27 ise kompleman faktör H up-regülasyonu yaparak kompleman aktivasyonunu sağlar. Kompleman faktör H polimorfizmi ise YBMD hastalarının yaklaşık yarısından sorumludur.

Bu çalışmamızda YBMD hastalarında kan IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 seviyelerinin tespit edilmesi ile YBMD patogenezine ışık tutmak ve olası yeni tedavi seçenekleri bulmayı amaçlamaktayız.

3. MATERYAL ve METOD

Araştırma Protokolü

TC İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2014-2016 tarihleri arasında YBMD tanısı ile takip edilen 56 hasta ve 23 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda hastalar; birinci grup yeni tanı almış yaş tip YBMD, ikinci grup kuru tip YBMD ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tez çalışması TC İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Helsinki Bildirgesine uygun olarak, hastalardan imzalı bilgilendirilmiş olur belgesi alındı.

Tüm hastalara sistemik ve oküler hikayeyi de içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmada biyomikroskopik bulgular, dilate fundus muayenesi, OKT ve FFA yapıldı. Görme keskinliği ETDRS eşeli kullanılarak logMAR sistem üzerinden hesaplandı. Yaş tip YBMD grubunda tanı kriterleri, hastaların fundus muayenesi, OKT ve FFA ile saptanmış aktif klasik veya okült KNVM, subretinal sıvı veya subretinal hemoraji olması iken kuru tip YBMD grubunda ise fundus muayenesi, OKT ve FFA ile saptanmış coğrafik atrofi, en az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pigment anomalileri, en az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi, olarak değerlendirildi. Kontrol grubu kliniğimizde muayene olmuş, aynı yaş ve cinsiyet grubunda çalışma kriterlerini sağlayan gönüllülerden oluşuyordu. Çalışmaya;

YBMD tanısı almış, sistemik veya oküler kronik herhangi bir hastalığı olmayan 50 yaş üstü olgular dahil edildi. Diyabet, otoimmün hastalık, inflamatuvar veya romatizmal hastalığı olanlar, daha önce intravitreal enjeksiyon tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan 5ml plastik SST jelli tüp içine 5ml kan örneği alındıktan sonra örnekler 10 dk 3000devir/sn de santrifüj edildi. Jelin üzerinde kalan serum 2ml'lik plastik tüpler içinde -80°C'de muhafaza edildi.

Biyokimyasal test prosedürü

Örneklere serum IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalı tarafından T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında *ChemWell* (Awareness Technology, Inc) cihazında *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümlerde Elabscience Human IL-10 (Interleukin 10) ELISA Kit (ürün kodu: E-EL-H0103), Elabscience Human IL-12 (Interleukin 12) ELISA Kit (ürün kodu: E-EL-H0150), Elabscience Human IL-17 (Interleukin 17) ELISA Kit (ürün kodu: E-EL-H0105) ve Elabscience Human IL-27 (Interleukin 27) ELISA Kit (ürün kodu: E-EL-H2338) kitleri kullanıldı.

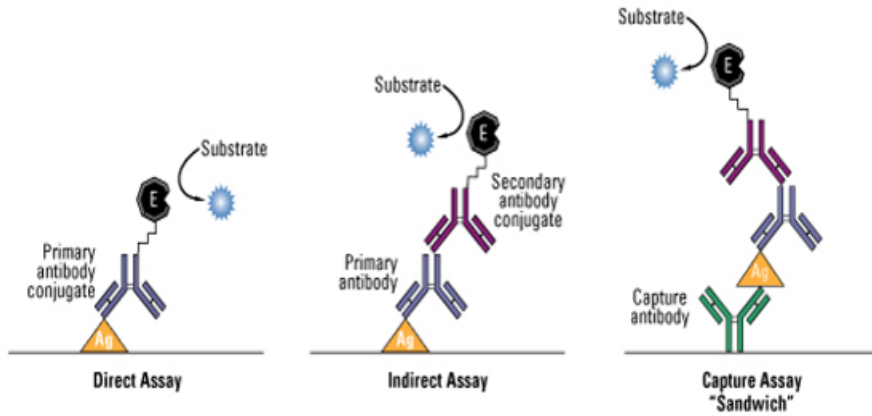
Bu ELISA kitinde yöntem olarak Sandwich-ELISA kullanılmaktadır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan IL-10'una özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler, uygun mikro ELISA plaka kuyularına ilave edilir ve spesifik antikor ile kombine edilir. Daha sonra, insan IL-10'una spesifik biyotinlenmiş tespit antikorunu ve *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) konjugatı her mikro plaka kuyucuğa ardarda eklenir ve daha sonra inkübe edilir. Serbest bileşenleri yıkanır. Substrat solüsyonu, her bir kuyucuğa eklenir. Sadece insan IL-10, biyotinlenmiş tespit antikorunu ve Avidin-HRP konjugatını içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu bir sülfürik asit solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve renk sarıya dönüşür. Optik yoğunluk (OD) 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri insan IL-10 konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerdeki OD standart eğriyle kıyaslanarak numunelerdeki insan IL-10 konsantrasyonu hesaplanır.

Ölçümler üretici firmanın kitlerle birlikte verilen kullanma klavuzunda önerdiği şekilde, yöntemde değişiklikler yapılmadan gerçekleştirildi.

Prosedür

- * Her kuyucuğa 100µL standart veya örnek eklendi. 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
- * Kuyucuklar içindeki sıvı boşaltıldıktan sonra 100µL Biyotinlenmiş Tespit Antikoru eklendi. 37 ° C'da 1 saat inkübe edildi.
- * 3 kez aspire edildi ve yıkandı.
- * 100µL HRP konjugatı eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
- * 5 kez aspire edildi ve yıkandı.
- * 90µL substrat reagent eklendi. 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
- * 50µL durdurma çözeltisi eklendi. Hemen 450nm'de okundu.
- * Sonuçlar hesaplandı.

IL-12, IL-17 ve IL-27 için de aynı prosedür kullanılarak ölçüm yapıldı.

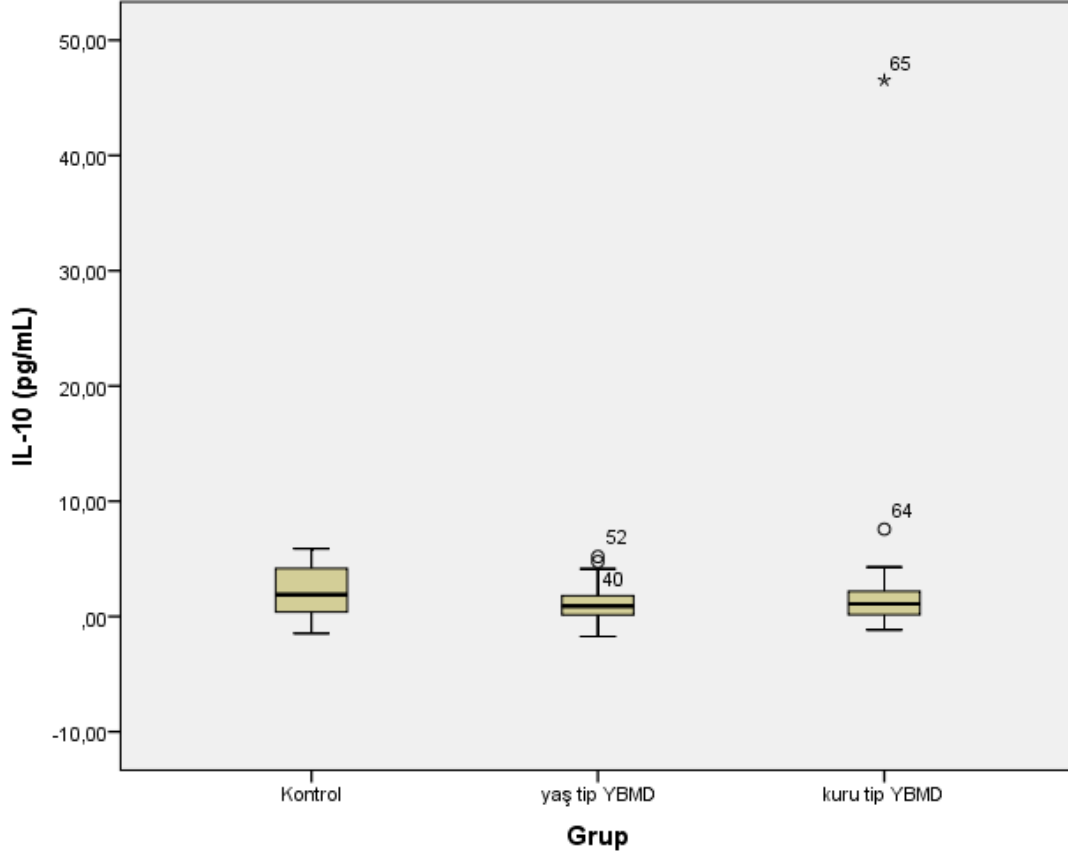


Verilerin İstatistiksel Analizi

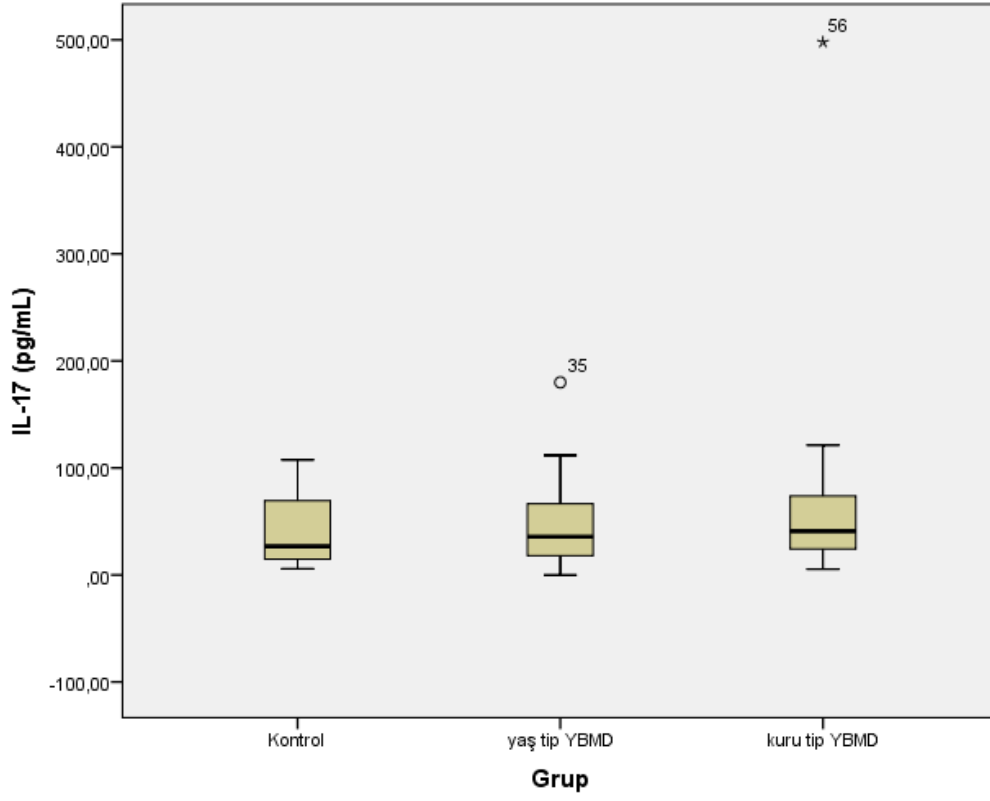
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan, IQR) kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

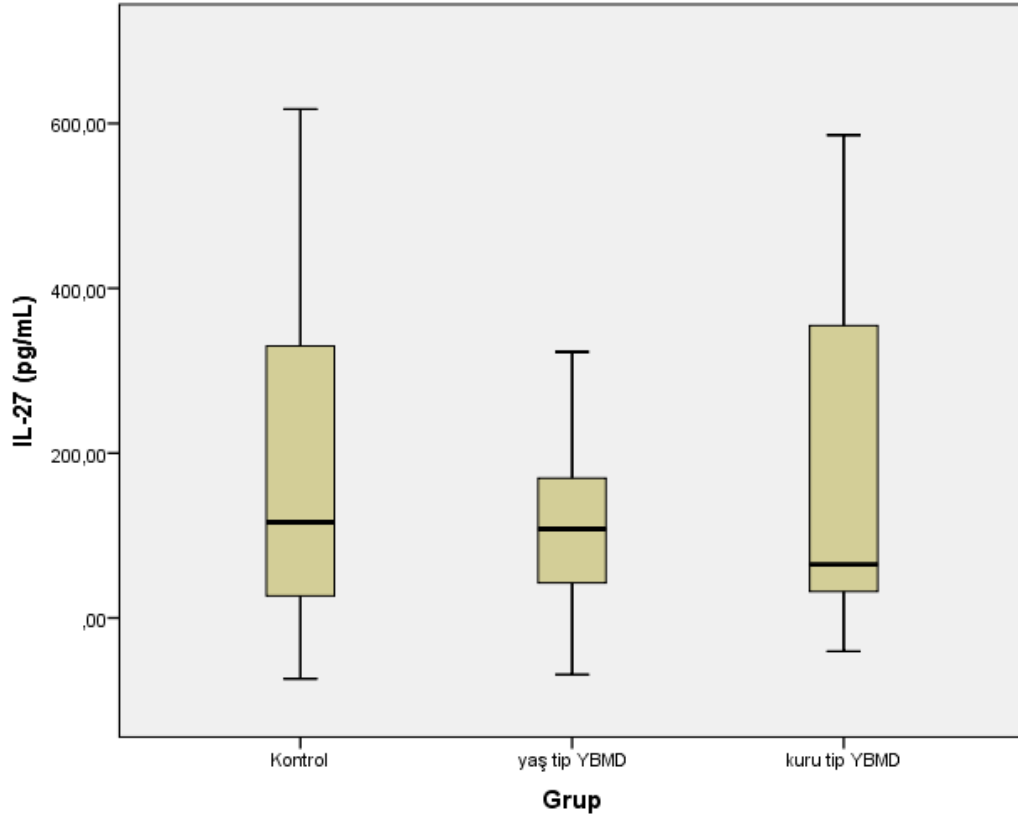
4. BULGULAR



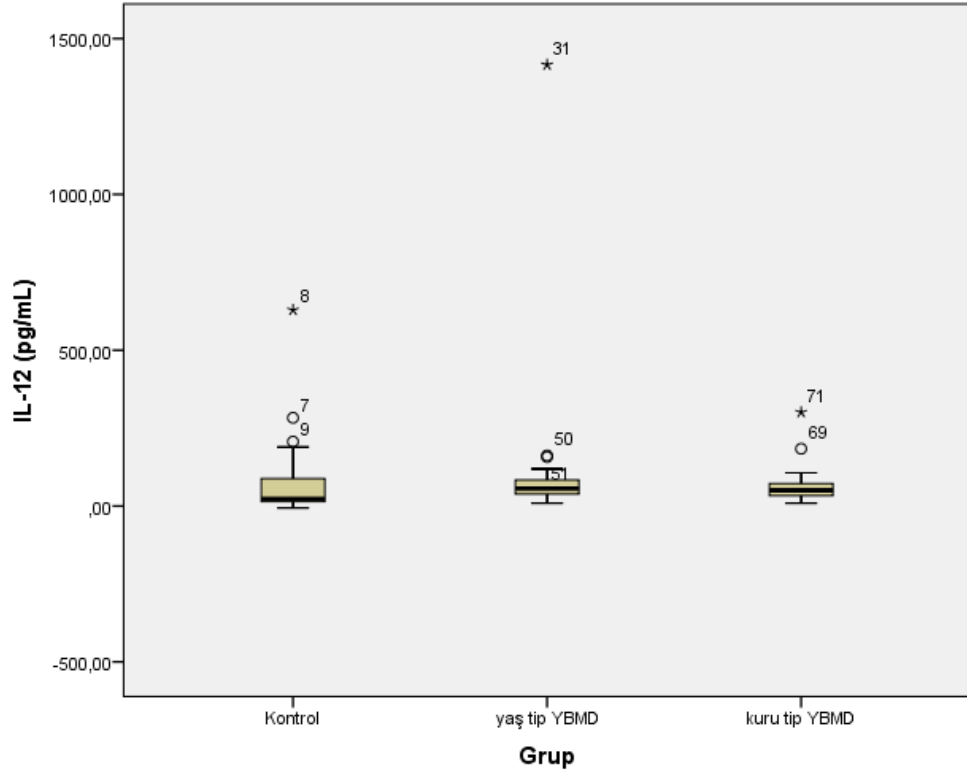
Grafik1: Grupların serum IL-10 değerleri grafiksel analizi



Grafik2: Grupların serum IL-17 değerleri grafiksel analizi



Grafik3: Grupların serum IL-27 değerleri grafiksel analizi



Grafik 4: Grupların serum IL-12 değerleri grafiksel analizi

Üç grup arasında parametreler açısından farka bakmak için Kruskal Wallis kullanıldı.

	Kontrol (n=23)				Yaş Tip YBMD (n=29)				Kuru Tip YBMD (n=27)				Kruskal Wallis istatistik değeri	P			
	Ortalama	SS	Median	IQR	Ortalama	SS	Median	IQR	Ortalama	SS	Median	IQR					
IL-10 (pg/mL)	2,12	2,26	1,90	0,38	4,41	1,19	1,57	0,91	0,14	1,84	2,96	8,90	1,10	-0,09	2,25	1,979	0,372
IL-17 (pg/mL)	41,46	32,47	26,68	14,73	76,53	48,92	40,46	35,75	17,47	66,85	65,60	92,26	40,93	23,16	76,21	1,486	0,476
IL-27 (pg/mL)	187,97	206,40	116,09	21,89	339,92	115,61	96,21	107,94	38,23	177,90	177,10	192,61	64,84	20,19	364,43	0,437	0,804
IL-12 (pg/mL)	83,98	140,00	23,85	13,99	88,39	110,06	253,89	56,41	36,98	87,32	66,11	59,31	50,33	30,38	75,67	3,698	0,157

Tablo 2. Gruplara Göre Parametreler

Grupların ortalama IL-10, IL-17, IL-27 ve IL-12 değerleri Tablo 2' de gösterilmiştir. IL-10 (pg/mL), IL-17 (pg/mL), IL-27 (pg/mL), IL-12 (pg/mL) açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

5. TARTIşMA

YBMD gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenidir. Hastalığın en belirgin risk faktörü ilerlemiş yaştır. Özellikle 50 yaş üstü bireylerde görülmekle birlikte prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşa bağlı olarak artmaktadır. Hastaların okuma yazma günlük aktivitelerini zorlaştırması nedeniyle ve günümüzde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte YBMD ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. (37)

YBMD nin iki formu tanımlanmıştır. Yaş tip YBMD hastaların %10 unu oluşturmasına rağmen YBMD'ye bağlı gelişen körlüklerin %90'ından sorumludur. Yaş tip YBMD'de temel patoloji VEGF salgılanması sonucu RPE ve retina içine uzanan anormal damarlanma ve bu damarlardan oluşan kanama ve sıvı kaçağıdır. Karakteristik lezyonları KNVM ve PED dir. (3)

Kuru form ise hastaların %90'ını oluşturmakla birlikte YBMD'ye bağlı görme kaybının %10'undan sorumludur. Kuru tipte temel patoloji fotoreseptör ve koryokapillaris hasarına eşlik eden RPE atrofidir. Karakteristik bulguları drusen ve cografik atrofidir. (3)

Erken YBMD arka kutupta RPE birikimleri, RPE ve bruch membranı arasında ekstrasellüler drusen kinik olarak saptanmasına rağmen genellikle asemptomatiktir. (160)

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte yapılan çalışmalarda çeşitli risk faktörleri ortaya konmuştur. Mevcut epidemiyolojik bulgular, YBMD'nin genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalık olduğunu göstermektedir. YBMD birçok patolojik faktörle ilişkilendirilmiş progresif bir hastalıktır. Bunlar kronik oksidatif stres, otofajinin azalması ve inflamasyondur. (160-165)

Inflamasyon ve immün sistemin YBMD gelişiminde kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. İnflamasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonu erken YBMD için karakteristik bir bulgu olan drusenin oluşumunda ve birikiminde önemli iki basamaktır.

Kompleman sistemi; doku inflamasyonu, hücre opsonizasyonu ve sitolizis ile ilişkilidir. Bunun yanında hücre bütünlüğünün korunmasından, doku hemostazından ve organizmanın adaptif ve doğuştan olan immün cevabından sorumludur. (160)

Drusenin bileşiminde kompleman sisteminin bazı komponentlerinin yer aldığı gösterilmiştir. Kompleman sisteminin coğrafik atrofinin patolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir. (160)

KNVM'nin histopatolojik incelemesi ile makrofajlar, lenfositler, granülositler gibi ekstravasküler hücrelerin dokuya invazyonu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar hücreler KNVM oranını artıracak çok sayıda sitokin salgılama kapasitesindedir. (166)

İnterlökin-10 (IL-10), monositler, makrofajlar, B-lenfositler ve Th-2 hücreler gibi bir takım hücrelerden salgılanan anti-inflamatuvar ve immünmodülatör bir sitokindir ve yüksek ölçüde pleiotropik özelliktedir. (167, 168)

Bazen çelişkili gibi görünen farklı etkileri göstermesine rağmen, otoimmün hastalıklar ve kanser patogenezi ve / veya gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. (169) IL-10 nöropatik ağrı (sinir travması) osteoartrit (periferal inflamasyon), parkinson hastalığı (nörodejenerasyon), multiple skleroz (MS) (otoimmün) çeşitli etyolojilerdeki nöroimmün hastalıklar ile ilişkilidir. Bu hastalıkların ortak noktası IL-10 sinyalizasyonu/bioyararlanımında yetmezlik ve devam eden inflamasyondur. Hayvan çalışmalarında artmış fizyolojik IL-10 seviyeleri bu hastalıklar bağlamında hastalık semptomlarını ve ilişkili inflamasyonu azaltmada genel olarak başarılı bir stratejiye sahiptir. (169)

İmmün ilişkili süreçlerin YBMD patogenezi dahil olduğu bilinmektedir. (170-175) Yakın zamandaki çalışmalara baktığımızda kronik ve subklinik enfeksiyonların immün sistem fonksiyonlarını etkilediği ve otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve bazı kanser çeşitleri, (176-178) klamidyal ve sitomegalovirus gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi birçok hastalığı uyardığı ve bu hastalıkların YBMD insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (179,180) Genetik ve çevresel etkiler gibi predispozan koşullarda bir kişideki belirli enfeksiyonlar, immün sistem disfonksiyonunu uyararak YBMD'yi tetikleyebilir. Peritoneal makrofajların LPS uyarımı sonrası IL-10 ürettiği gösterilmiştir. (181)

Matsumura ve ark.'ları düşük seviyedeki sistemik bakteriyel enfeksiyonun YBMD patogeneziindeki etkisini araştırmak için lipopolisakkarit (LPS, endotoksin, Gram-negatif bakteri duvarının majör komponenti) tedavisinin etkisini

değerlendirmiştir. Düşük doz LPS tedavisinin peritoneal makrofajlar tarafından IL-10 sekresyonu ile lazerle indüklenmiş KNVM'yi baskıladığını bulmuşlardır. IL-10 LPS tedavisi sonrası peritoneal makrofajlar tarafından salgılanır. Bu çalışmada daha sonrasında anti-IL-10 antikoru enjekte edilen farelerde edilmeyenlere göre KNVM boyutu anlamlı olarak daha büyük saptanmıştır. Bu bilgiler IL-10'nun LPS'nin inhibitör etkisinde majör rol oynadığını göstermektedir. (182) Yine de IL-10'un KNVM oluşumundaki etkileri tartışmalıdır. Apte ve ark. IL-10 hasarlı farelerde anlamlı derecede KNVM'de azalma saptamışlardır. Bu IL-10'nun makrofajların KNVM alanına çekilmesini inhibe ettiğini ve KNVM oluşumunu desteklediğini düşündürmektedir. (183) Diğer taraftan Hasegawa ve ark.'ları IL-10'nun KNVM oluşumu üzerinde anti-anjiogenik etkileri olduğunu öne sürmüşlerdir. (184) IL-10'nun KNVM üzerindeki etkileri IL-10 miktarı ve inflamatuvar mikroçevre ile ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda IL-10 düzeyleri arasında kontrol grubu, yaş tip YBMD grubu ve kuru tip YBMD grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Makrofaj disfonksiyonu kanserler, ateroskleroz ve YBMD gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıklardaki neovasküler proliferasyon sürecinde önemli rol oynar. Yaşlanan gözlerde IL-10 seviyesindeki artışın STAT3 sinyalizasyonunu aktive ettiğini, makrofajların alternatif aktivasyonunu ve vasküler proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir. (185)

Makrofajlarda, IL-10 reseptör-aracılı sinyalleme ve STAT3 aktivasyonunun inhibisyonu yaşlanma fenotipini tersine çevirir. Ek olarak yaşlı fare gözlerine STAT-3 hasarlı makrofaj transferi KNVM miktarını anlamlı derecede azaltmıştır. YBMD hastalarından elde edilen sistemik ve CD163+ göz makrofajları da STAT3 aktivasyonu göstermektedir. Nakamura ve ark.'larının çalışması, IL-10/STAT3 sinyalizasyonunun alternatif makrofaj aktivasyonunu ve patolojik neovaskülarizasyonu desteklediğini göstermektedir. (185)

Otoimmünitinin YBMD patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. (186-189) Yakın zamanda yapılmış çalışmalar YBMD deki patogenetik inflamasyonda IL-17'nin varlığını göstermektedir. (190) Son zamanlarda efektör T helper hücrelerinin bir alt kümesi olan , IL-17 üreten T hücresi (Th17)'nin, üveit, arterit, MS (multiple skleroz), psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların patojenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. (190-192) Buna rağmen Th17 hücrelerinin YBMD ile ilişkisi net değildir.

IL-17A'nın RA ve deneysel üveiti de içeren çeşitli otoimmün hastalıklarda etkili olduğu bulunmuştur. Daniel Ardeljan ve ark. çalışmasında lokal IL-17 cevabının YBMD'de retinotoksik olduğu düşünülmüş ve YBMD retinasında IL-17 ve IL-17 RC ekspresyonu tanımlanmış aynı zamanda in vitro ortamda sitokin RPE yaşayabilirliği üzerine etkileri incelenmiş ve YBMD hastalarının makülalarında anormal IL-17A ve IL-17 RC ekspresyonu bulunmuştur. Invitro IL-17A, proapoptotik caspase-3 ve caspase-9 aktivasyonu ile sitoplazmik lipid ve otofagozomların birikimi sayesinde RPE hücre ölümünü uyardığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre IL-17 yolu RPE ve fotoreseptör dejenerasyonunda kritik bir role sahiptir ve YBMD'de terapötik potansiyele sahip olabilir. (193)

Tuo J ve ark.'larının çalışmasında ise IL-17A'nın anti-inflamatuar TSG-6 (Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein) tedavisi sonrası anlamlı derecede down-regüle olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada TSG-6'nın retinal lezyonlarla ilişkili IL-17'nin regülasyonunda rolü olabileceği söylenmektedir. (194)

Genetik çalışmalar YBMD ile kompleman faktör H₁ (KFH) da içeren birçok kompleman proteinini kodlayan genlerde (KFH, factor B/C2, ve C3) gen varyasyonları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. (171,172, 174,195-200) KFH kompleman aktivasyonunu down-regüle eden bir faktördür. KFH polimorfizminin alternatif kompleman aktivasyonunun disregülasyonuna sebep olarak YBMD patogeneziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (201) Yine de KFH'nin YBMD ilerlemesini hangi mekanizma ile düzenlediği hala net değildir. Kompleman kaskadının sistemik aktivasyonu YBMD hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. (202-204) C5a birçok alternatif kompleman aktivasyon molekülleri arasında YBMD hastalarının periferik kanında yüksek bulunmuştur. (203,204) Lokal olarak, C5a ve C3a drusende biriktiği ve yaş YBMD özelliği olan koroid neovaskülarizasyonunun gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (205)

Baoying Liu ve ark.'larının yaptığı çalışmada YBMD hastalarının serumunda IL-17 ve IL-22 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. C5a'nın insan CD4⁺T hücrelerden Th17 sitokinlerinin ekspresyonunu artırmakta olduğu gösterilmiştir. (206)

IL-17'nin proanjogenik olduğu ve endotelial hücre invazyonunu indüklediği gösterilmiştir. (34) Ayrıca IL-17'nin RA'de sinoviositlerden VEGF salınımını up-regüle ettiği ve RA'daki mikrovasküler yapıların oluşumuna katkı sağladığı, tümör büyümesinde de benzer etkileri bulunduğu düşünülmektedir. (207)

Hasegawa E. ve ark.'larının yaptığı çalışmada lazerle KNVM oluşturulmuş fare modellerinde IL-17'nin oküler neovaskularizasyonu artırmada önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada IL-17'nin kaynağının Th17 hücrelerden ziyade, %70 oranında $\gamma\delta$ T hücreler olduğu söylenmektedir. Aynı zamanda bu çalışmada IL-17'nin VEGF düzeylerinden etkilenmediği, bu nedenle IL-17'nin VEGF'ten bağımsız bir proangiogenik etkisi olduğu söylenmektedir. Bu bilgiler ışığında anti-IL-17 tedavisinin anti-VEGF rezistan hastalarda tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilir. (208)

IL-17A homodimerleri IL-17 reseptör (R)C/IL-17RA heterodimerlerine bağlanır. IL-17'nin en önemli rolü proinflamatuvar cevabı uyarması ve aracılık etmeye katılmasıdır. Ekstrasellüler patojenleri kontrol eder ve matris yıkımını ve neovaskularizasyonu indükler. Th17 tip sitokinler MS ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. (106,107)

Yakın zamanda IL17RC promoter hipometilasyonu YBMD ile ilişkilendirilmiştir. (109)

Epigenetik değişiklikler YBMD hastalarındaki maküler hücrelerde ve periferel kanda IL-17 RV transkriptini ve proteinini yükseltir. IL17RC subuniti IL-17 cevabını modüle etmede kritik bir role sahip olduğu için (110), YBMD ile IL-17RC ilişkisi IL-17'nin YBMD patogenezinde önemli bir oyuncu olabileceğini düşündürür.

Ardeljan D ve ark.'larının çalışması IL-17A'nın hücre canlılığı azalttığı, hücre metabolizmasını değiştirdiğini, ve ARPE-19 hücrelerde apoptozu indüklediğini göstermektedir. (209)

Chan ve ark.'larının çalışması da RPE hücrelerinde IL17'nin zararlı rolünü desteklemektedir. (210) Aynı zamanda Chan ve ark.'larının yaptığı bir başka çalışmada YBMD lezyonlarında sadece IL-17 değil IL-1B ve IL-23 mRNA yüksek ekspresyonu saptanmıştır. Bu bulgular YBMD olan gözlerde IL-17 düzeyinin arttığını ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü desteklemektedir. (211)

Yakın zamanda yapılmış iki bağımsız çalışma YBMD patogenezinde inflamazomla bağlantılı olduğunu söylemektedir. (212,213) İnflamazom makrofajlarda eksprese edilir ve IL-17 cevabının takip ettiği IL-1B ve IL-18 salınmasını aktive eder. (214) YBMD lezyonlarının immunpatolojisi ve moleküler patolojisi inflamasyonun ve makrofajlar gibi doğal immun hücrelerinin YBMD'de önemli bir rolü olduğunu açık şekilde kanıtlamaktadır. YBMD olan gözlerdeki yüksek IL-17A ve IL-17RC, IL-17'nin YBMD patogenezinde bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle retinal dejenerasyonu

durdurmak için IL-17A, IL-17RC ve IL-17 üreten hücreleri hedef almak YBMD için potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile yaş tip YBMD ve kuru tip YBMD hastalarında serum IL-17 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

IL-12 ailesi (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35'i içerir) immün yanıtı oluşturmada ve inflamatuvar patolojilerde ve otoimmün hastalıklarda önemli rol oynar. (215,216)

Yakın zamanda yapılmış çalışmalar IL-12 ve IL-23ün proinflamatuvar sitokinler olup temel olarak dendritik hücrelerden ve makrofajlardan salındığını göstermiştir. Bunun yanısıra bu moleküller birtakım başka sitokinlerin üretimini uyarabilir, birtakım efektör hücreleri düzenleyebilir, kranial sinir sistemi otoimmün hastalıklarının patogeneze katılabilir. (216-219)

IL-27, IL-12 ailesinin yeni farkedilmiş bir üyesidir. sıklıkla aktive olmuş antijen sunan hücreler tarafından üretilir ve iki subünitten oluşur. Bunlar Epstein-Barr virus-induced gen protein 3 (EBI3) ve p28 subunitidir. IL-27'nin hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özellikleri vardır. (220,221)

IL-12 ve IL-27 birlikte IFN- γ -uyarılmış Th1 cevabını desteklemekte ve diğer taraftan da IL-10 üretimini uyarmaktadır.(222-225)

Zhang ve ark.'larının çalışmasında nöromyelitis optika grubu bozukluklarının patogenezinde IL-12 ailesi sitokinlerinin yerini araştırmak için bu hastaların serumunda ve spinal sıvısında IL-27 ve IL-35 seviyesi ölçülmüştür. Serum IL-35 seviyesi hastalık şiddeti ve yıllık nöks oranı ile negatif ilişkili iken serum IL-27 seviyesinin hastalık şiddeti ile ve spinal kord lezyonu boyutu ile negatif ilişkili bulunmuştur. (226)

Lee ve ark.'larının insanlardaki üveit ve MS ile benzer patolojik özellikleri olan iki hayvan modeli üzerinde yapmış olduğu çalışmada IL-27'nin deneysel otoimmün üveiti ve deneysel otoimmün ensefalomyeliti baskılamada rolü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada intraoküler inflamasyonu azaltan mekanizmalar ve IL-27'nin inhibitör etkilerinin lokal olarak nöroretinal hücrelerden veya regülör T hücrelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmışlardır. Nöroretinadaki mikroglia hücrelerinin yapısal olarak IL-27 salgıladığı ve IL-27 salgısının üveit süresince up-regüle olduğu görülmüştür. Bunun yanında fotoreseptör hücrelerin yapısal olarak IL-27 reseptör sunduğu ve IL-27 sinyaline sinyal dönüştürücü ve aktivatör transkripsiyon 1 (STAT1) bağımlı mekanizmalar ile, antiinflamatuvar moleküller, IL-10 ve supresör sitokin sinyali 1 (SOCS1) üreterek cevap verdiği gösterilmiştir. Ayrıca STAT1 hasarlı fareler daha

düşük miktarda IL-27, IL-10 ve SOCS1 üretmiş ve daha şiddetli üveit geliştirmişlerdir. Şaşırtıcı bir şekilde, IL-10 üreten düzenleyici T hücrelerinin üveiti bastırmada marjinal rolleri vardır. Bu sonuçlar, göz içi inflamasyonun baskılanmasına retina hücrelerden IL-27 ve IL-10 endojen üretiminin aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma sonucunda göz içi inflamasyonun retinal hücrelerden lokal endojenöz IL-27 ve IL-10 üretimi tarafından kontrol edildiği ve Th1 hücrelerce tetiklenen IFN- γ /STAT1 yolunun IL-27 üretimi üzerinde önemli bir rol oynadığı söylenmektedir. (227)

KFH kompleman sisteminin santral regülatörüdür ve YBMD etyolojisi içerisinde yer almaktadır. Daha önceki çalışmalar retinadaki KFH ekspresyonunun YBMD gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Amadi-Obi ve ark.'ları çalışmalarında fare hücrelerinde ve insan RPE hücrelerinde antiinflamatuvar IL-27'nin STAT1 bağımlı interferon regülatör faktör-1 (IRF-1) ve IRF-8 up-regülasyonu ile KFH ekspresyonunu artırdığını bulmuşlardır. (228)

KNVM YBMD'nin başlıca patolojisidir ve koryoretinal ara yüzdeki yaşa bağlı değişiklikler sonucu oluşan bölgesel inflamasyon tarafından tetiklenir. IL-27 IL-6/IL-12 sitokin ailesinin üyesidir. Hasegawa ve ark.'larının çalışmasında lazerle KNVM yapılmış farelerde IL-27'nin anjiostatik etkileri gösterilmiştir. Bu modelde IL-27 ekspresyonu hasarlı koroidde artmaktadır ve 24 saatte pik yapmaktadır. Intravitreal alana verilen antagonistik antikor ile IL-27 nötralizasyonu yapıldığında VEGF üretiminin ve KNVM boyutunun arttığı izlenmiştir. IL-27 hasarlı farelerde daha fazla KNVM gözlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada IL-27'nin KNVM üzerinde kritik rolü olan makrofajlar üzerine olan etkileri de incelenmiştir. IL-27 makrofaj migrasyonunu etkilememesine rağmen VEGF üretimini inhibe etmiştir. Bu çalışmada IL-27'nin KNVM'yi düzenlediği görülmektedir. Bu IL-27'nin neovaskülarizasyona bağlı oküler hastalıklarda tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir. (184)

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile yaş tip YBMD ve kuru tip YBMD hastalarında serum IL-12 ve IL-27 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı unsurları arasında düşük hasta sayısı olması ve örneklerin göze daha spesifik olan vitreus sıvısında değil de serumda çalışılmış olması sayılabilir. Göz immün ayrıcalıklı (*privilege*) bir organdır. Fakat inflamasyon durumlarında kan retina ve kan silier cisim bariyerlerinin bozulmasına bağlı olarak inflamatuvar faktörler kana geçebileceği için çalışmamızda serum IL seviyelerini ölçmeyi düşündük. Yine de vitreus örnekleriyle veya post mortem çalışmalarla veya daha fazla

hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında , 29 yaş tip YBMD, 27 kuru tip YBMD ve 23 kontrol grubu olmak üzere 79 hasta ile çalışıldı. YBMD'nin her iki tipinde serum IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-27 seviyeleri kontrol grubuyla anlamlı fark göstermemektedir. Bu sonuçların, YBMD multifaktöriyel bir hastalık olduğu için etyolojisinde sadece inflamasyon değil birçok faktörün sorumlu tutulması ile açıklanabileceğini ve bulguların genişletilmiş fazla olgu sayısı içeren, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Haab O. Haab O. Erkrankungen der Macula Lutea. Centralblatt Augenheilkd 1885;384-91.
- 2- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classification. II. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 1967;63:573-85.
- 3- American Academy of Ophthalmology, Basic and Science Course, Section 12: Retina and Vitreous 2008:7-18,20-21
- 4- Ümit Übeyt İNAN, Nuray ÖZTAŞAN Retina Pigment Epitel Fiziyojisi Ret-Vit 2011;19:6-15
- 5- Wenkel H, Streilein JW.: Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:3467-3473.
- 6- Streilein JW, Ma N, Wenkel H, et al.: Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. Vision Res. 2002;42:487-495.
- 7- Ishida K, Panjwani N, Cao Z, et al.: Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms. Ocular Immunol Inflamm. 2003;11:91-105.
- 8- Sippy BD, Hofman FM, Wright AD et al.: Soluble tumor necrosis factor receptors are present in human vitreous and shed by retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res. 1996;63:311-317.
- 9- Gabrielian K, Osusky R, Sippy BD et al.: Effect of TGF-beta on interferon gamma induced HLA-DE expression in human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:4253-4259.
- 10- Elnor VM, Schaffer T, Taylor K et al.: Immunophagocytic properties of retinal pigment epithelium cells. Science 1981;211:74-76.
- 11- Liversidge J, Dawson R, Hoey S et al.: CD59 and CD48 expressed by retinal pigment epithelial cells are major ligands for the CD2 mediated alternative pathway of T cell activation. J Immunol. 1996;156:3696-3703.

- 12- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies, *Survey of Ophthalmology* 2003; 48 (3): 257–293. 133
- 13- 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.).
- 14- Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012;33:399–417.
- 15- Curcio CA, Johnson M, Rudolf M, Huang JD. The oil spill in ageing Bruch membran. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1638–45.
- 16- Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:216-9.
- 17- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA.* 1994;272:1413-20.54
- 18- Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:845-854.
- 19- 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: 2224-2232.
- 20- Vinding T. Occurrence of druzen, pigmentary changes and exudative changes in the macula with reference to age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 410- 414.
- 21- Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 571-573.
- 22- Ambati J, Ambati B, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophtalmol* 2003;48:257-293.
- 23- Clinical anatomy of the visual system. Lee Ann Remington, 2005

- 24- L. G Hyman, A. M Lilienfeld, F. L Ferris, III, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am.J.Epidemiol.* 1983;118:213-27
- 25- J. C Khan, H Shahid, D. A Thurlby, M Bradley, D. G Clayton, A. T Moore, et al Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br.J.Ophthalmol.* 2006;90:293-2
- 26- J. J Weiter, F. C Delori, G. L Wing, K. A Fitch, Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985;99:185-7
- 27- R. N Frank, J. E Puklin, C Stock, L. A Canter, Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans.Am.Ophthalmol Soc.* 2000;98:109-15
- 28- M. A Sandberg, M. J Tolentino, S Miller, E. L Berson, A. R Gaudio, Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993;100:1009-13
- 29- G Chaine, A Hullo, J Sahel, G Soubrane, M. A Espinasse-berrod, D Schutz, et al Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br.J Ophthalmol* 1998;82:996-1002
- 30- 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 3 Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32
- 31- M. K Ikram, R Van Leeuwen, J. R Vingerling, A Hofman, P. T De Jong, Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis.Sci.* 2003;44:3778-82
- 32- S Fraser-bell, F Choudhury, R Klein, S Azen, R Varma, Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am.J.Ophthalmol.* 2010;149:735-40
- 33- P Mitchell, W Smith, J. J Wang, Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-63
- 34- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD, Familial aggregation of age-related maculopathy, *Am J Ophthalmol*, 1997;123:199–206.

- 35- G Silvestri, P. B Johnston, A. E Hughes, Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* 1994Pt 5):564-8.
- 36- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 2005;19:935–44.
- 37- Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:184–7.
- 38- Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of aged-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658–63.
- 39- Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega- 3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:995–1001.
- 40- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7:833–9.
- 41- Ni Dhubhghaill SS, Cahill MT, Campbell M, Cassidy L, Humphries MM, Humphries P. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2010;664:437–46.
- 42- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):205-10.
- 43- Klein R, Klein BE, Franke T The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.. *Ophthalmology*. 1993 Mar;100(3):406-14.
- 44- Klein R, Klein BE, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL, Hubbard LD. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):25-33.
- 45- Wong TY, Tikellis G, Sun C, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):86-91.

- 46- Liao D, Mo J, Duan Y, Klein R, Scott IU, et al. (2008) Is age-related macular degeneration associated with stroke among elderly americans? *Open Ophthalmol J* 2: 37–42.
- 47- Rasier R; Artunay Ö; Yüzbaşıoğlu E; Şengül A; Bahçecioğlu H. Senil Maküla Dejenerasyonunun Edinsel ve Kişisel Risk Faktörleri ile İlişkisi *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous* . Dec2007, Vol. 15 Issue 4, p273-275. 3p. 3 Charts.
- 48- Young RW. Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976; 15: 42-75.
- 49- Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 808-15
- 50- Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25: 195-200.
- 51- Sundelin SP, Wihlmark U. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998;17:851-57.
- 52- Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retina pigment epithelium: A review. *Eye* 1995;9:763-771.
- 53- Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs aging* 2002;19:101-133.
- 54- Mullins RF, Sohn EH. Bruch's Membran: The Critical Boundary in Macular Degeneration. In: Ying GS, ed. *Age Related Macular Degeneration – The Recent Advances in Basic Research and Clinical Care*: InTech; 2012:300.
- 55- Age-Related Macular Degeneration: From One Medical Student to Another Jaclyn Haugsdal and Elliott Sohn, MD April 26, 2013
- 56- Ramrattan RS, van der Schaft TL et al. Morphometric analysis of the Bruch'smembran, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-64.
- 57- Grunwald J, Hariprasad S, Dupont J. Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:150-154.

- 58- Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:59-90.
- 59- Korte GE, Burns MS, Bellhorn RW. Epithelium-capillary interactions in the eye: the retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Int Rev Cytol.* 1989; 114:221-248.
- 60- Marshall J. The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-295.
- 61- Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677-682.
- 62- Funk RW, Rohen JW. Comparative morphological studies on blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Eye Res* 1985;40:191-203.
- 63- McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluorescein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch Ophthalmol* 1993;11:704-5.
- 64- R. C. Rose, S. P. Richer, and A. M. Bode, "Ocular oxidants and antioxidant protection," *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 217, no. 4, pp. 397–407, 1998.
- 65- B. S. Winkler, M. E. Boulton, J. D. Gottsch, and P. Sternberg, "Oxidative damage and age-related macular degeneration," *Molecular Vision*, vol. 5, p. 32, 1999.
- 66- Janusz Blasiak, Goran Petrovski, Zoltán Veréb, Andrea Facskó, and Kai Kaarniranta Oxidative Stress, Hypoxia, and Autophagy in the Neovascular Processes of Age-Related Macular Degeneration *BioMed Research International* Volume 2014 (2014), Article ID 768026, 7
- 67- D. M. Schneeweis and J. L. Schnapf, "Photovoltage of rods and cones in the macaque retina," *Science*, vol. 268, no. 5213, pp. 1053–1056, 1995.
- 68- B. S. Rogers, R. C. Symons, K. Komeima et al., "Differential sensitivity of cones to iron-mediated oxidative damage," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 48, no. 1, pp. 438–445, 2007.
- 69- S. Beatty, H. Koh, M. Phil, D. Henson, M. Boulton The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration *Survey of Ophthalmology*, 45 (2000), pp. 115–134

- 70- Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, Darrow RA, Kutty RK, Kutty G, Wiggert B. Light history and age-related changes in retinal light damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jun;39(7):1107-16.
- 71- Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.* 2011;108:235-48.
- 72- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994 Nov 9;272(18):1413-20.
- 73- Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1999;106(4):761-767.
- 74- Eye Disease Case-Control Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111(1):104-9.
- 75- Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L, Keen CL, Morse LS. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 1994 Oct;78(10):791-4.
- 76- Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.* 2011;108:235-48.
- 77- Snow K, Seddon J. Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125–143.
- 78- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704–710.
- 79- Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin-6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123:774–782.
- 80- 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

- 81- Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006; 113: 260–66.
- 82- Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009; 28(1):1–18. 44
- 83- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for wholegenome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(3): 559–575.
- 84- Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced agedrelated macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:918-25
- 85- Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids.* 2011;2011:802059. doi: 10.1155/2011/802059.
- 86- Van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, et al. Association analysis of genetic and environmental risk factors in the cuticular drusen subtype of agedrelated macular degeneration. *Mol Vis.* 2012; 18: 2271-8.
- 87- Loyet KM, Deforge LE, Katschke KJ Jr, et al. Activation of the alternative complement pathway in vitreous is controlled by genetics in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 8: 28.
- 88- Chen H, Yu KD, Xu GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(8): 42464.
- 89- Heurich M, Martinez-Barricarte R, Francis NJ, et al. Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:8761-66.
- 90- Cipriani V, Matharu BK, Khan JC, et al. Genetic variation in complement regulators and susceptibility to age-related macular degeneration. *Immunobiology.* 2012; 217(2):158–61.
- 91- Seitsonen S, Meri S. Complement factor H Y402H polymorphism and characteristics of exudative age-related macular degeneration lesions. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86: 390-4.

- 92- Weismann D, Hartvigsen K, Lauer N. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature*. 2011; 478: 77-81.
- 93- Issa PC, Chong NV, Scholl HPN. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249:163–174.
- 94- Leveziel N, Tilleul J, Puche N, ve ark. Genetic factors associated with agerelated macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011; 226(3): 87–102.
- 95- Şengül, Elvan Alper (2011) ‘Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sekonder gelişen koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde kullanılan intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanlarının etkinliğini değerlendirmede kompleman faktör H polimorfiziminin yeri’ Uzmanlık tezi İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi., İstanbul
- 96- Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
- 97- Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
- 98- Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia* : WB Saunders Company. 1994 : 240-261.
- 99- Moore KW, O. Gosna A, Malefyt RW, Vieina P, Mosinann TR. Interleukin 10 : *Ann Review of Immunology* : 1993 , 111 : 165-190.
- 100- Trincheri G. Interleukin-12,14. Third international symposium on cytokines in hematology. Hannover Germany 1993.
- 101- Zitvogel L, Tahara H, Robbins PD, et al. Cancer immunotherapy of established tumors with IL-12 effective delivery by genetically engineered fibroblasts. *J Immunol* 1995,55 (3):1393-403
- 102- Marshall JD, Seerist H, Dekruyff Rh, et al. IL-12 inhibits the production of IL-4 and IL-10 in allergen specific human CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* 1995,55 (1):111-7
- 103- Tahara H, Lotze MT. Antitumor effects of interleukin- 12:applications for the immunotherapy and gene therapy of cancer. *Gene Ther* 1995, 2 (2):96-106.

- 104- Herdrzak JA, Brunda MJ. Interleukin-12. Biologic activity, therapeutic utility and role in disease. *Lab Invest* 1995;72 (6):619-37.
- 105- Yao-Z, Painter SL, Fanslow WL, et al. Human IL-17:a novel cytokine derived from T cell. *J Immunol* 1995; 155 (12):5483-6.
- 106- Gold R, Luhder F. Interleukin-17-extended features of a key player in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008; 172(1):8–10. [PubMed: 18063700]
- 107- Hu WT, Chen-Plotkin A, Grossman M, Arnold SE, Clark CM, Shaw LM, et al. Novel CSF biomarkers for frontotemporal lobar degenerations. *Neurology.* 2010; 75(23):2079–2086. [PubMed: 1048198]
- 108- Liu B, Wei L, Meyerle C, Tuo J, Sen HN, Li Z, et al. Complement Component C5a Promotes Expression of IL-22 and IL-17 from Human T cells and its Implication in Age-related Macular Degeneration. *J Transl Med.* 2011; 9(1):111.
- 109- Wei L, Liu B, Tuo J, Shen D, Chen P, Li Z, et al. Hypomethylation of the IL17RC Promoter Associates with Age-Related Macular Degeneration. *Cell Rep.* 2012; 2(5):1151–1158. [PubMed: 23177625]
- 110- Ho AW, Gaffen SL. IL-17RC: a partner in IL-17 signaling and beyond. *Semin Immunopathol.* 2010; 32(1):33–42. [PubMed: 20012905]
- 111- Larousserie, F; Bardel, E; Pflanz, S; Arnulf, B; Lome-Maldonado, C; Hermine, O; Brégeaud, L; Perennec, M; et al. (April 2005). "Analysis of interleukin-27 (EBI3/p28) expression in Epstein-Barr virus- and human T-cell leukemia virus type 1-associated lymphomas: heterogeneous expression of EBI3 subunit by tumoral cells".*The American Journal of Pathology* 166(4): 1217–28. doi:10.1016/S0002-9440(10)62340-1. PMC 1602381.PMID 15793300.
- 112- Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ (December 2003). "IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4+ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms".*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (25): 15047–52. doi:10.1073/pnas.2536517100. PMC 299900.PMID 14657353.
- 113- Larousserie F, Charlot P, Bardel E, Froger J, Kastelein RA, Devergne O (May 2006). "Differential effects of IL-27 on human B cell subsets". *Journal*

- of Immunology (Baltimore, Md. : 1950) 176 (10): 5890–7. doi:10.4049/jimmunol.176.10.5890.PMID 16670296.
- 114- Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, Rosales R, Vaisberg E, Bazan JF, Phillips JH, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Kastelein RA (February 2004). "WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27". *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 172 (4): 2225–31. doi:10.4049/jimmunol.172.4.2225. PMID 14764690.
- 115- Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006; 113: 260–66.
- 116- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–36.
- 117- Klein R, Klein BEK, Linton KLP (1992). Prevalence of Age-related Maculopathy-The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99(6): 933-943.
- 118- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353–63.
- 119- Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(44):16182–7.
- 120- Radu RA, Hu J, Yuan Q, Welch DL, Makshanoff J, Lloyd M, et al. Complement system dysregulation and inflammation in the retinal pigment epithelium of amouse model for Stargardtmacular degeneration. *J Biol Chem* 2011;286(21): 18593–601.
- 121- Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve antiVEGF tedavi. *Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi*, 1. baskı. İstanbul Retina Enstitüsü. 2010;5:66-78
- 122- Karaçorlu SA: Nonneovasküler yaşa bağlı maküla dejeneresansı sınıflama, drusen tipleri. *Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi*. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;17-21)
- 123- Sunness JS, Applegate CA., Haselwood D., ve ark. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-

- related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1458-1466.
- 124- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye*. 1988; 2: 552-577.
- 125- Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1986 Nov 15;102(5):621-5.
- 126- Casswell A G, Kohen D, Bird, A C. Retinal pigment epithelial detachment in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69, p. 379-403.
- 127- Novack GD. Neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 61-78.
- 128- Friedman NJ, Kaiser PK. *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology*. 3 ed: Saunders Elsevier; 2009.
- 129- Wilson F. *Practical Ophthalmology: A Manual for Beginning Residents*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2005.
- 130- American Academy of Ophthalmology. *Age-Related Macular Degeneration, Preferred Practice Pattern*. 2008.
- 131- S L Owens, Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol*. 1996 Mar; 80(3): 263–266.
- 132- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL III, Chew EY. Age-related macular degeneratio. 2008. *Lancet* 372(9652):1835-1845.
- 133- Friedman NJ, Kaiser PK. *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology*. 3 ed: Saunders Elsevier; 2009.
- 134- The Age- Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial .*JAMA*. 2013;309(19):2005- 2015
- 135- Macular Photocoagulation Study Group (1986). Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982 100: 912-18.
- 136- Ozturk T, Oner H, Saatci AO, ve ark. Low-fluence photodynamic therapy combinations in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5(3): 377-83.

- 137- Wormald R, Evans J, Smeeth L, ve ark. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 7: 18
- 138- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16
- 139- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1508-21
- 140- Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Injection in Retinitis Pigmentosa *Curr Eye Res.* 2009 Mar;34(3):231-7. doi: 10.1080/02713680802710692.
- 141- Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Simultaneous intravitreal and intracameral injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Jun;25(3):259-64. doi: 10.1089/jop.2008.0088.
- 142- Stephan Michels, MD, Philip J. Rosenfeld, MD, PhD, Carmen A. Puliafito, MD, MBA, Erin N. Marcus, MD, MPH, Anna S. Venkatraman, MS Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration : Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study Presented at: Macula Society Annual Meeting, February 25, 2005; Key Biscayne, Florida.
- 143- Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, ve ark. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006; 26: 495-511.
- 144- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, ve ark. Intravitreal bevacizumab (avastin) for Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2006; 113: 363-372.
- 145- Luthra S, Naryanan R, Marques EA, ve ark. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina.* 2006; 26: 512-518.

- 146- Martin DF, Maguire Mg, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe G. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1897–1908.
- 147- Kim KJ, Li B, Houck K et al. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; 7: 53–64.
- 148- Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Senel A, Bahcecioglu H. Combination treatment with intravitreal injection of ranibizumab and reduced fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: preliminary clinical results of 12-month follow-up. *Retina*. 2011 Jul-Aug;31(7):1279-86. doi: 10.1097/IAE.0b013e318205b228.
- 149- Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Dec;25(6):545-50. doi: 10.1089/jop.2009.0089.
- 150- Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R, Şenel A, Bahçeciöğlü H. Results of intravitreal ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration *Journal Of Retina-Vitreous* 2010, vol 18, num 2
- 151- Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1460-1469.
- 152- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-857.
- 153- Heier JS. Ranibizumab: Two-year ANCHOR study: The ANCHOR study of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic subfoveal CNV secondary to AMD: Two-year results. In AAO 2007: 9-10 November 2007; *Retina*
- 154- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams .Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab

- for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248. doi: 10.1016/j.ajo.2007.10.004.
- 155- Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2008; 222:321-323.
- 156- Heier JS et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-254
- 157- Sheila West and Alfred Sommer. Prevention of blindness and priorities for the future. Special Theme-Blindness. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001; 79:244-248.)
- 158- Nussenblatt RB, Liu B, Li Z: Age-related macular degeneration: an immunologically driven disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2009, 10:434-442.
- 159- Patel M, Chan CC: Immunopathological aspects of age-related macular degeneration. *Semin Immunopathol* 2008, 30:97-110.
- 160- Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD (2013) Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 13:438–451. doi:10.1038/nri3459
- 161- Jarrett SG, Boulton ME (2012) Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 33:399–417. doi:10.1016/j.mam.2012.03.009
- 162- Viiri J, Amadio M, Marchesi N, Hyttinen JM, Kivinen N, Sironen R, Rilla K, Akhtar S, Provenzani A, D'Agostino VG, Govoni S, Pascale A, Agostini H, Petrovski G, Salminen A, Kaarniranta K (2013) Autophagy activation clears ELAVL1/ HuR-mediated accumulation of SQSTM1/p62 during proteasomal inhibition in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One* 8:e69563. doi:10.1371/journal.pone.0069563
- 163- Mitter SK, Song C, Qi X, Mao H, Rao H, Akin D, Lewin A, Grant M, Dunn W Jr, Ding J, Bowes Rickman C, Boulton M (2014) Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy* 10:1989–2005. doi:10.4161/auto.36184
- 164- Piippo N, Korkmaz A, Hytti M, Kinnunen K, Salminen A, Atalay M, Kaarniranta K, Kauppinen A (2014) Decline in cellular clearance systems

- induces inflammasome signaling in human ARPE-19 cells. *Biochim Biophys Acta* 1843:3038–3046. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.09.015
- 165- Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K (2015) Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* doi:10.1016/j.preteyeres.2015.09.002
- 166- Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:149–156
- 167- Saraiva M, O’Garra A (2010) The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 10: 170–181.
- 168- C.M. Hedrich, J.H. Bream, Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease, *Immunol. Res.* 47 (2010) 185–206.
- 169- Mark H. Mannino a, Ziwen Zhu a, Huaping Xiao b,c, Qian Bai a, Mark R. Wakefield a, Yujiang Fang a,b,* The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer *Cancer Lett.* 2015 Oct 28;367(2):103-7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.009. Epub 2015 Jul
- 170- Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G (2006) The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 51: 137–152.
- 171- Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, et al. (2005) Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 308: 421–424.
- 172- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, et al. (2005) A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 7227–7232.
- 173- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, et al. (2005) Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308: 419–421.
- 174- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, et al. (2005) Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308: 385– 389.

- 175- Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, et al. (2008) Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med* 14: 194–198.
- 176- Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, et al. (2000) Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1417–1420.
- 177- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, et al. (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784–789.
- 178- McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, et al. (2005) Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 11: 85–89.
- 179- Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, Dubovy SR, Suner IJ, et al. (2004) The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 138: 323–328.
- 180- Kalayoglu MV, Galvan C, Mahdi OS, Byrne GI, Mansour S (2003) Serological association between *Chlamydia pneumoniae* infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 121: 478–482.
- 181- Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A (1991) IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147: 3815–3822.
- 182- Nagakazu Matsumura, Motohiro Kamei, Motokazu Tsujikawa, Mihoko Suzuki, Ping Xie, Kohji Nishida Low-Dose Lipopolysaccharide Pretreatment Suppresses Choroidal Neovascularization via IL-10 Induction *PLoS One*. 2012;7(7):e39890. doi: 10.1371/journal.pone.0039890. Epub 2012 Jul 3.
- 183- Apte RS, Richter J, Herndon J, Ferguson TA (2006) Macrophages inhibit neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. *PLoS Med* 3: e310.
- 184- Hasegawa E, Oshima Y, Takeda A, Saeki K, Yoshida H, et al. (2012) IL-27 inhibits pathophysiological intraocular neovascularization due to laser burn. *J Leukoc Biol* 91: 267–273

- 185- Rei Nakamura, Abdoulaye Sene, Andrea Santeford, Abdelaziz Gdoura, Shunsuke Kubota, Nicole Zapata & Rajendra S. Apte,² IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis *Nature Communications* 6:7847 DOI: 10.1038/ncomms8847
- 186- Kijlstra A, La Heij E, Hendrikse F: Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, 13:3–11.
- 187- Morohoshi K, Goodwin AM, Ohbayashi M, Ono SJ: Autoimmunity in retinal degeneration: autoimmune retinopathy and age-related macular degeneration. *J Autoimmun* 2009, 33:247–254.
- 188- Nussenblatt RB, Ferris F: Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *Am J Ophthalmol* 2007, 144:618–626
- 189- Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, Ono F, Mizota A, Terao K, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T: Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB J* 2005,19(12):1683–1685].
- 190- Caspi R: Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells. *Immunol Res* 2008, 42:41–50.
- 191- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE: IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007, 25:821-852.
- 192- Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, et al: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007, 445:648-651.
- 193- Daniel Ardeljan^{1,2}, Yujuan Wang^{1,3}, Stanley Park^{1,4}, Defen Shen¹, Xi Kathy Chu¹, Cheng-Rong Yu⁵, Mones Abu-Asab⁶, Jingsheng Tuo¹, Charles G. Eberhart⁷, Timothy W. Olsen⁸, Robert F. Mullins⁹, Gary White¹⁰, Sam Wadsworth¹⁰, Abraham Scaria¹⁰, Chi-Chao Chan^{1*} Interleukin-17 Retinotoxicity Is Prevented by Gene Transfer of a Soluble Interleukin-17 Receptor Acting as a Cytokine Blocker: Implications for Age-Related Macular Degeneration

- 194- Tuo J, Cao X, Shen D, et al. Anti-inflammatory recombinant TSG-6 stabilizes the progression of focal retinal degeneration in a murine model. *J Neuroinflammation*. 2012;9:59. 9.
- 195- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, et al: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006, 38:458-462.
- 196- Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Ferrell RE, Gorin MB: C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. *PLoS One* 2008, 3:e2199.
- 197- Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, et al: Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007, 39:1200-1201.
- 198- Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, Schmidt S, Scott WK, et al: Protective effect of complement factor B and complement component 2 variants in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2007, 16:1986-1992.
- 199- Spencer KL, Olson LM, Anderson BM, Schnetz-Boutaud N, Scott WK, et al: C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2008, 17:1821-1824.
- 200- Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, et al: Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007, 357:553-561.
- 201- Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HP: The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011, 249:163-174.
- 202- Hecker LA, Edwards AO, Ryu E, Tosakulwong N, Baratz KH, et al: Genetic control of the alternative pathway of complement in humans and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2010, 19:209-215.
- 203- Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, et al: Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50:5818-5827.

- 204- Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M, Janzer S, Pollok-Kopp B, et al: Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One* 2008, 3:e2593.
- 205- Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, et al: Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:2328-2333.
- 206- Baoying Liu, Lai Wei, Catherine Meyerle, Jingsheng Tuo, H Nida Sen, Zhiyu Li, Sagarika Chakrabarty, Elvira Agron, Chi-Chao Chan, Michael L Klein, Emily Chew, Frederick Ferris, and Robert B Nussenblatt Complement component C5a Promotes Expression of IL-22 and IL-17 from Human T cells and its Implication in Age-related Macular Degeneration *J Transl Med.* 2011 Jul 15;9:1-12. doi: 10.1186/1479-5876-9-111.
- 207- Ryu, S., J. H. Lee, and S. I. Kim. 2006. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Clin. Rheumatol.* 25: 16–20.
- 208- Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, et al. IL-23-Independent induction of IL-17 from gammadeltaT cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization. *J Immunol.* 2013;190:1778–1787.
- 209- Ardeljan D, Wang Y, Shen D, Tuo J, Chan CC. Treatment with recombinant interleukin-17A reduces ARPE-19 cell viability. *ARVO Abstr.* #1227. 2012 May 6. 2012.
- 210- Chan CC, Shen D, Cao X, Wang VM, Wang Y, Tuo J. Expression of IL-17 in Eyes of Age-related Macular Degeneration. *ARVO Abstr.* #1228. 2011 2011.
- 211- Chi-Chao Chan and Daniel Ardeljan Molecular Pathology of Macrophages and Interleukin-17 in Age- Related Macular Degeneration *Adv Exp Med Biol.* 2014 ; 801: 193–198. doi:10.1007/978-1-4614-3209-8_25.
- 212- Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y, et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell.* 2012; 149(4):847–859. [PubMed: 22541070]

- 213- Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, Salomon RG, Mori A, Kenna PF, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med.* 2012; 18(5):791–798. [PubMed: 22484808]
- 214- Mills KH, Dungan LS, Jones SA, Harris J. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses. *J Leukoc Biol.* 2012; 93(4):489–497. [PubMed: 23271701]
- 215- Sun, L., He, C., Nair, L., Yeung, J., Egwuagu, C.E., 2015. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. *Cytokine* 75, 249–255.
- 216- Vignali, D.A., Kuchroo, V.K., 2012. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat. Immunol.* 13, 722–728.
- 217- Becher, B., Durell, B.G., Noelle, R.J., 2003. IL-23 produced by CNS-resident cells controls T cell encephalitogenicity during the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin. Invest.* 112, 1186–1191
- 218- Comabella, M., Balashov, K., Issazadeh, S., Smith, D., Weiner, H.L., Khoury, S.J., 1998. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *J. Clin. Invest.* 102, 671–678.
- 219- Cua, D.J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C.A., Joyce, B., Seymour, B., et al., 2003. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421, 744–748.
- 220- Batten, M., Li, J., Yi, S., Kljavin, N.M., Danilenko, D.M., Lucas, S., et al., 2006. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat. Immunol.* 7, 929–936.
- 221- Cox, J.H., Kljavin, N.M., Ramamoorthi, N., Diehl, L., Batten, M., Ghilardi, N., 2011. IL-27 promotes T cell-dependent colitis through multiple mechanisms. *J. Exp. Med.* 208, 115–123.
- 222- A.V. Villarino, J.S. Stumhofer, C.J. Saris, R.A. Kastelein, F.J. de Sauvage, C.A. Hunter, IL-27 limits IL-2 production during Th1 differentiation, *J. Immunol.* 176 (2006) 237–247.

- 223- C. Diveu, M.J. McGeachy, K. Boniface, et al., IL-27 blocks RORc expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells, *J. Immunol.* 182 (2009) 5748–5756.
- 224- L. Hibbert, S. Pflanz, R. De Waal Malefyt, R.A. Kastelein, IL-27 and IFN-alpha signal via Stat1 and Stat3 and induce T-Bet and IL-12Rbeta2 in naive T cells, *J. Interferon Cytokine Res.* 23 (2003) 513–522.
- 225- J.S. Stumhofer, A. Laurence, E.H. Wilson, et al., Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system, *Nat. Immunol.* 7 (2006) 937–945
- 226- Da-Qi Zhang , Kun Jia , Rong Wang , Ting Li , Ning Zhao , Li-Na Yang , Li Yang , Decreased serum IL-27 and IL-35 levels are associated with disease severity in neuromyelitis optica spectrum disorders, *Journal of Neuroimmunology* 293 (2016) 100–104
- 227- Yun Sang Lee, Ahjoku Amadi-Obi, Cheng-Rong Yu and Charles E. Egwuagu Retinal cells suppress intraocular inflammation (uveitis) through production of interleukin-27 and interleukin-10 *Immunology.* 2011 Apr;132(4):492-502. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03379.x. Epub 2011 Feb 7.
- 228- Ahjoku Amadi-Obi, Cheng-Rong Yu, Ivy Dambuza, Sung-Hye Kim, Bernadette Marrero, Charles E. Egwuagu Interleukin 27 Induces the Expression of Complement Factor H (CFH) in the Retina *PLoS One.* 2012;7(9):e45801. doi: 10.1371/journal.pone.0045801. Epub 2012 Sep 20.