

**TC**  
**İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU İLE SERUM**  
**DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN ALT GRUPLARI**  
**İLİŞKİSİ**

**Dr Amber Şenel Kükner**

**Tez Danışmanı**

**Yrd Doç Dr Rifat Rasier**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – 2014**

## **ÖNSÖZ**

*Uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen sadece tıbbi konularda değil her konuda bana tecrübelerini aktaran değerli hocalarım; sayın Prof. Dr. Tomris ŞENGÖR'e, sayın Prof. Dr. Velittin Oğuz'a ve sayın Prof. Dr. Halil BAHÇECİOĞLU'na sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri geçen, oftalmoloji bilmini bana öğreten ve sevdiren değerli Doç. Dr. Özgür ARTUNAY'a, Doç. Dr. Erdal YÜZBAŞIOĞLU'na, tezimin hazırlanmasında emek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Rifat RASİER'e, Yrd. Doç. Dr. Alper ŞENGÜL'e, asistan arkadaşlarım Dr. Nazlı Gül YALÇIN ve Dr. Onur TEMİZSOYLU'ya teşekkürü bir borç bilirim.*

*Tezim için materyal toplanmasında yardımcı olan kliniğimizin hemşireleri ve personeline teşekkürü borç bilirim.*

*Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini yanımda hissettiğim aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım. Bana desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimle...*

*SAYGILARIMLA...*

***Dr. Amber Şenel KÜKNER***

<b>1. ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>4.1.Tarihçe.....</b>	<b>4</b>
<b>4.2. Retina Anatomisi.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3. YBMD Epidemiyolojisi.....</b>	<b>11</b>
<b>4.4. YBMD Risk Faktörleri.....</b>	<b>11</b>
<b>4.5. YBMD Patofizyolojisi.....</b>	<b>13</b>
<b>4.6. YBMD Sınıflandırma Sistemleri.....</b>	<b>15</b>
<b>4.7. YBMD Histopatolojisi.....</b>	<b>17</b>
<b>4.7.1. Erken YBMD.....</b>	<b>17</b>
<b>4.7.2. Geç YBMD.....</b>	<b>20</b>
<b>4.7.2.1. nonneovasküler YBMD.....</b>	<b>20</b>
<b>4.7.2.2. neovasküler YBMD.....</b>	<b>21</b>
<b>4.8. YBMD Tanısı.....</b>	<b>23</b>
<b>4.9. YBMD Tedavisi.....</b>	<b>24</b>
<b>4.10. Lipid Biyokimyası.....</b>	<b>27</b>
<b>4.11. LDL'nin Fizikokimyasal Özellikleri.....</b>	<b>28</b>
<b>4.11.1. LDL Alt Grupları.....</b>	<b>30</b>
<b>4.11.2. Alt Grup Elde Etme Yöntemleri.....</b>	<b>32</b>
<b>4.11.3. Sd LDL.....</b>	<b>33</b>
<b>5. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>36</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>

<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>51-74</b>

## **Şekiller listesi:**

Şekil -1: Retina hücrelerinin detaylandırılmış çizimi

Şekil 2: Makülada alan dağılımı: 1- umbo 2-foveola 3-parafovea 4-perifovea 5- maküla görülmektedir.

Şekil 3: Bruch membranı ve üzerindeki RPE şeması. A. Normal gözde Bruch membrane tabakaları: 1- RPE bazal laminası 2- iç kollajen tabaka 3- elastik tabaka 4- dış kollajen tabaka 5- Koryokapillaris endotelinin bazal laminası. B. Yaşlı gözde bazal lineer-lamminer depozitler ve onların prekürsörü lipid duvarı (lipid wall) Bazal mound (tümsek): bazal laminer drusen içinde yumuşak druse materyali

Şekil 4: bir LDL partikülünün içeriği

Şekil 5: normal ( A –tipi) ve anormal ( B – tipi) lipoprotein paternleri

Şekil 6: Lipoprint jel tüp şeması

Şekil 7: Lipoprotein bantlarının hareket kabiliyetlerine göre örnek dizimi

## **Tablolar listesi**

Tablo 1: AREDS çalışması erken YBMD bileşenlerinin 5 yıllık geç YBMD'ye ilerleme riskleri

Tablo 2: Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee tarafından yapılan güncel YBMD sınıflaması

Tablo 3: Çalışma grupları ve gruplarının cinsiyet tablosu

Tablo 4: Hastaların gruplara göre yaş ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 5: Hastaların total ve LDL kolesterol seviyelerinin gruplara göre dağılımı K: kolesterol

Tablo 6: Hastaların gruplara göre LDL kolesterol paternleri ve hasta sayıları

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

**A2E:** N-retinileden-N-retiniletanolamin

**AGE:** ileri glikozilasyon son ürünleri

**ALE:** yaşa bağlı lipoperoksidasyon son ürünleri

**apo B<sub>100</sub> fareler:** apo B<sub>100</sub> proteini eksprese eden fareler

**AREDS:** Age Related Eye Disease çalışması

**ARIC:** Atherosclerosis Risk in Communities çalışması

**ARM:** yaşa bağlı makülopati

**ATP:** adenin trifosfat

**BDS:** Beaver Dam çalışması

**BlamD:** bazal laminer depozit

**BlinD:** Bazal lineer depozit

**BMS:** Blue Mountain çalışması

**Br m:** Bruch membranı

**CE:** kolesteril ester

**CEP:** karboksietilpirol

**DHA:** dokosaheksaenoik asit

**DM:** diabetes mellitus

**DNA:** deoksiribonükleik asit

**EC:** esterifiye kolesterol

**EİGK:** en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

**ELM:** dış limitan membran

**EPA:** eikosopentoenoik asit

**FA:** yağ asidi

**FAF:** Fundus otofloresans

**FAZ:** foveal avasküler zon

**FFA:** fundus fluorescein anjiyografi

**FrOS:** Fotoreseptör dış segmenti

**GA:** coğrafi atrofi

**HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein

**HNA:** 4-hidroksinonenal

**HT:** hipertansiyon

**IDL:** orta dansiteli lipoprotein

**İg:** Immünglobülin

**İLM:** iç limitan membran

**KAH:** koroner arter hastalıkları

**KNV:** koroidal neovasküler membran

**Lat:** Latince

**LDL:** düşük dansiteli lipoprotein

**LDL-R:** LDL reseptörü

**LDL-R -/- fareler:** LDL-R olmayan fareler

**MDA:** malondialdehid

**NO:** nitrik oksit

**OKT:** Optik Koherens Tomografi



**PDT:** fotodinamik tedavi

**PED:** retina pigment epitel dekolmanı

**PL:** fosfolipid

**PRN:** pro re nata [ihtiyaç bazlı]

**PUFA:** uzun zincirli  $\Omega$ çoklu doymamış yağ asidi

**RNA:** ribonükleik asit

**ROS:** reaktif oksijen ürünleri

**RPE:** retina pigment epiteli

**RS:** Rotterdam çalışması

**Sd LDL:** Küçük dens LDL

**TG:** trigliserid

**TX A<sub>2</sub>:** tromboksan A<sub>2</sub>

**TX A<sub>2</sub>:** tromboksan A<sub>2</sub>

**UC:** nonesterifiye kolesterol

**UV:** ultraviyole

**VEGF:** vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VLDL:** çok düşük dansiteli lipoprotein

**YBMD:** yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

## 1. ÖZET:

**Giriş ve Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ateroskleroz ile total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği gibi risk faktörleri paylaşmaktadır. LDL, elektroforez ile alt gruplara ayrılmaktadır. Bunlardan küçük dens LDL tiplerine B paterni adı verilmiştir. Tez çalışmamızda ateroskleroz patolojisinde önemli bir yeri olan bu paternin YBMD hastalarında görülüp görülmediği araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** TC İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD tanısı konan ve sağlıklı kontrol olan 84 hasta ile çalışıldı. Hastalardan alınan kan örneklerinden total ve LDL kolesterol seviyeleri ve Lipoprint System poliakrilamid elektroforez kullanılarak LDL alt grubu profili çalışılmıştır.

**Bulgular:** Yirmialtı hasta nonneovasküler YBMD, 37 hasta neovasküler YBMD, 21 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların %67'si kadın, %33'ü erkektir. Katılımcıların ortalama yaşları  $72,1 \pm 9,6$ 'dır. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından uyumludur. Katılımcıların total kolesterol seviyelerinin ortalaması  $223,5 \pm 52,3$ mg/dl, LDL kolesterol seviyelerinin ortalaması  $138,6 \pm 43,6$  mg/dl'dir. Total ve LDL kolesterol bakımından YBMD gruplarının aralarında ve bu gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Katılımcıların %84,6'ü A paterne sahiptir, %15,4'ü B paterne sahiptir. LDL kolesterol alt grupları bakımından nonneovasküler YBMD ve neovasküler YBMD gruplarının arasında ve bu gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tartışma:** Toplumun yaklaşık %25'inde görülen B tipi LDL kolesterol alt grup paterni tüm hastalarımızda %14,3 oranında görülmüştür. Çalışmamızda kadın katılımcıların %10,7'sinin, erkek katılımcıların % 21,4'ünün B paterne sahip olması literatürle uyumludur. Çalışılan B patern profilinin YBMD hastalarında toplumdan farklı olmadığı sonucuna varıldı. Bu sonuç üzerinde YBMD'nin geniş etyopatolojik yelpazesinin, risk faktörlerinin ve özellikle erkek katılımcı gruplarımızın sayısının istatistik açısından yetersiz olmasının etkisi olduğunu varsaymaktayız. Bu yüzden bulgularımızın fazla olgu sayısı içeren, randomize, karşılaştırmalı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 2. SUMMARY

**Introduction:** Age related macular degeneration (AMD) is the leading cause of legal blindness in the western countries. It shares common risk factors with atherosclerosis such as elevated total and LDL cholesterol. LDL cholesterol can be separated up to 7 subfractions using electrophoresis. Predominance of small dense LDL subfraction is called type B pattern or bad cholesterol phenotype. Our study aimed to investigate if this pattern is seen in AMD, as it is an important component in atherosclerosis pathology.

**Methods:** Eightyfour patients diagnosed with AMD and healthy controls in TC İstanbul Bilim University Department of Ophthalmology. Patients over age 50 who does not smoke, use medication and have a systemic disease and who have diagnosed with bilateral dry, wet AMD and controls were included. Total and LDL cholesterol were analysed and LDL subfraction analysis were made using Lipoprint System (Quantimetrix Corp. Redondo Beach, CA, USA).

**Results:** Dry AMD group included 26, wet AMD group 37 and control group included 21 patients. Sixtyseven percent were female and 33% were male. The mean age was  $72,1\pm 9,6$ . Groups were consistent in age and gender distribution. Mean total cholesterol was  $223,5\pm 52,3$ mg/dl, mean LDL cholesterol was  $138,6\pm 43,6$  mg/dl. Groups did not differ statistically in total, LDL cholesterol levels. Type A pattern was seen in 84,6% and type B pattern was seen in 15,4% among participants. The LDL subfraction patterns did not differ statistically among groups.

**Discussion:** Type B pattern LDL cholesterol subfraction is seen in 25% in population. In our patients its percentage was 14,3%. Our participants had type B pattern percentages consistent with literature. We found that LDL profile did not differ between normal population and AMD patients. We think the broad etiopathological and risk factors spectrum of AMD and the insufficient number of our participants may have affected our results. For this reason we think that our results need to be investigated further with studies having more participants, randomised, comparative prospective studies.

### 3.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş ve üzeri batı toplumlarında en sık yasal körlük nedenidir. ABD’de 2020 yılında 3 milyon kişiyi etkilemesi beklenmektedir.<sup>1</sup>

Erken safhası retinada yaygın drusenle ve retina pigment epitelinde (RPE) pigment alterasyonları ile seyreden hastalığın geç safhası yaş (neovasküler) ve kuru (nonneovasküler) tip olarak ayrılmaktadır. Drusen RPE arkasında, sarı beyaz 30-300µm çaplı depozitlerdir. Histolojik olarak fokal, kubbe şeklinde RPE bazal laminası ile iç kollajen tabaka arasında bulunmaktadır. Boyutlarına göre küçük (<64µm), orta (64-124µm) ve büyük (>124µm) olarak sınıflanan drusen, sınırlarının görünümüne göre sert ve yumuşak olarak sınıflandırılmaktadır. Drusenin en önemli komponentleri lipidlerdir. Her druse esterifiye kolesterol (EC) ve nonesterifiye kolesterol (UC) içermekte, bunlara ek olarak fosfatidilkolin, diğer fosfolipidler ve seramidler içerebilmektedir.<sup>2-9</sup> Sert druse volümünün >%40’ı lipiddir, bu oran yumuşak drusede daha fazladır.<sup>5,10</sup> Bu özellikleri ile ateroskleroz ile benzeşmektedirler.<sup>11</sup> Daha sık görülen tip olan nonneovasküler tip YBMD’de koryokapillarisin ve fotoreseptörlerin kaybı ile seyreden, RPE’de ilerleyici bir atrofi mevcuttur. Neovasküler tipte ise, koryokapillarisden RPE ve makülaya uzanan anormal damarlardan makülaya sıvı kaçağı ve kanama oluşması sonucu ani görme azalması görülmektedir.<sup>12</sup>

Canlılarda lipid taşıma sistemi, hidrofobik molekülleri gastrointestinal sistem ve karaciğer gibi orjinlerden, kas dokusu ve hormon üretilen dokular gibi hücre içine alındıkları yerlere, plazma içinde taşıma görevini üstlenmekte olan bir sistemdir. Bu süreçte aracılık eden apolipoproteinlerin hem hidrofilik hem de hidrofobik bölgeleri bulunmaktadır, bu şekildeki amfipatik yapıları sayesinde aköz plazma ortamı ve lipoprotein fosfolipid içeriği arasında köprü görevi üstlenebilmektedir.

Lipoproteinler, hidrofobik kolesteril ester (CE) ve trigliseridlerden (TG) oluşan hidrofobik bir çekirdek ve onu çevreleyen hidrofilik fosfolipidler (PL) ve serbest kolesterolden oluşan kompleks makromoleküllerdir. Lipoproteinlerin proteinden oluşan yarımını apolipoproteinler oluşturmaktadır. Lipoproteinler plazmanın aköz ortamı içinde boyut ve dansite olarak, aynı zamanda apolipoprotein ve lipid içerikleri olarak da

değişkenlik gösterebilmektedir. Lipoprotein sınıflandırılması, ultrasantrifüjdeki dağılımlanma neticesine göre yapılmaktadır, bu dağılım plazmadaki dansitelerini yansıtmaktadır. Trigliseridden zengin lipoproteinler olan şilomikronlar, şilomikron kalıntıları ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) plazmadan daha düşük dansiteye sahiptirler. Ultrasantrifüje edilmiş plazmanın en alt kısmında kalan kısmı, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve lipoprotein a'dan oluşmaktadır.

LDL partikülleri, serumda kolesterol taşımakla görevli ana lipoproteinlerdir. Yapılan çalışmalarla LDL partiküllerinin homojen olmadığı ve alt gruplardan oluştuğu ortaya çıkartılmıştır.<sup>12-15</sup> Farklı metodolojiler ile bugüne kadar 2–38 adet LDL alt grubuna ayıştırılmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan LDL jel elektroforez paterni, sadeleştirilme amacıyla A tipi patern ve B tipi patern olmak üzere 2 gruba bölünmüştür. B tipi paternin predominans gösterdiği lipid profiline aterojenik lipid profili adı verilmektedir.

YBMD, kardiyovasküler hastalıklarla (KAH) hipertansiyon (HT), ateroskleroz gibi ortak risk faktörleri taşımaktadır. Bu benzerlikten yola çıkılarak bu çalışmada neovasküler ve nonneovasküler YBMD hastalarının kan lipoprotein profili yaşça uyumlu sağlıklı kontrol grubunun lipoprotein profili ile karşılaştırılmış ve aterojenik lipid profiline YBMD hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla rastlanıp rastlanılmadığı incelenmiştir.

## **4.GENEL BİLGİLER**

### **4.1.TARİHÇE**

Retina kelimesi Latince (Lat) '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 edilmiştir. Histolojik inceleme teknikleri 1800'lerin sonunda, Ramony Cajal ve Camillo Golgi tarafından gümüş boyama ile geliştirilmiş ve Cajal, 1892'de yazdığı "La Rétine des Vertébrés" adlı eserinde retinanın tabakalardan oluşan yapısını ve hücreler arasındaki bağlantıları tarif etmiştir.

Literatürde hastalık yaşa bağlı makülopati (ARM) ve YBMD olarak geçmektedir. YBMD terimini ilk kez Gass 1967'de kullanmış ve bu hastalığı 1-drusen içeren

prediskiform safha 2-koroidden subretinal alana yeni damar oluşumu içeren okült koroidal neovaskülarizasyon safhası 3-subretinal neovaskülarizasyon ile beraber RPE ve retinanın seröz/hemorajik dekolmanı olarak sınıflamıştır.<sup>16</sup>

YBMD'ye benzer bir durum ilk kez 1874'de İngiliz oftalmologlar Hutchinson ve Tay tarafından "yaşlı insanlarda oluşan simetrik santral koroidal-retinal hastalık" olarak tarif edilmiş. Bu duruma Hutchinson–Tay santral guttat koroiditi adı verildiği ve koroidin dereceli ve ilerleyen görme kaybı ile giden idiyopatik senil dejenerasyonu, maküla etrafında atheromatöz değişiklikler sonucu sarı noktalarla tanınmakta olduğu belirtilmiştir.<sup>17</sup> Daha sonraları bu değişimlere familial veya dominant drusen adı verilmiştir.<sup>18</sup>

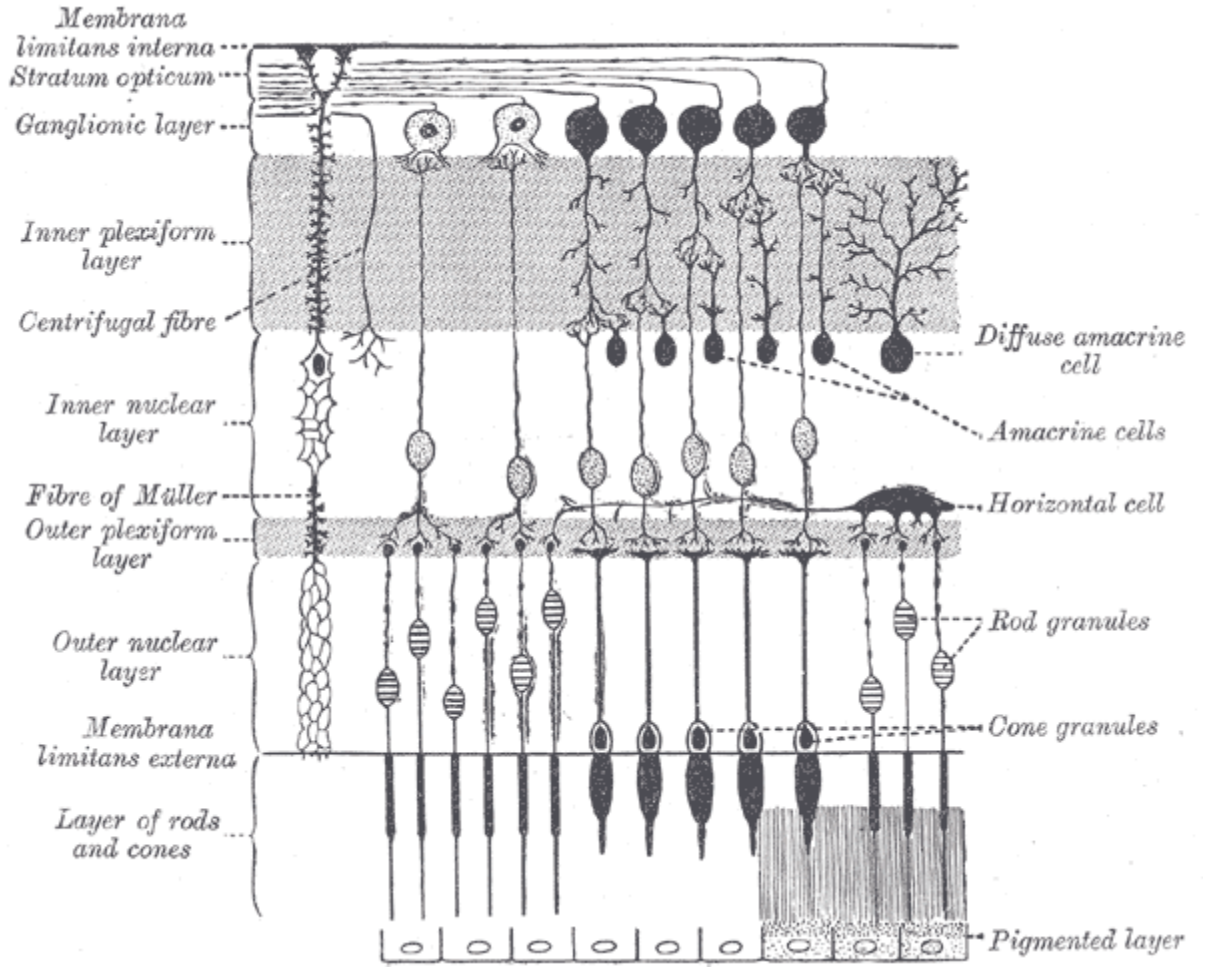
Pagenstecher ve Genth 1875'te YBMD'nin diskiform evresini tanımlamışlardır.<sup>19</sup> 1885'te Haab makülada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden, 50 yaşın üzerindeki insanlarda santral görmenin ilerleyici kaybına neden olan klinik antite olarak belirtmiştir.<sup>20</sup> Neovasküler YBMD optik diske benzeyen santral koryoretinit,<sup>21</sup> sirsinat retinit<sup>22</sup> veya eksüdatif eksternal retinit gibi isimlerle tarif edilmiştir.<sup>23,24</sup>

## 4.2.RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün en iç tabakasıdır ve embriyolojik olarak nöroektodermden gelişmektedir. Dış RPE ve iç nöral retina olmak üzere iki katmanı bulunmaktadır. Nöral tabaka ile RPE arasında "subretinal alan" adı verilen potansiyel fizyolojik bir boşluk bulunmaktadır. Bu 2 katman arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerlerin birleşiminden oluşan daire ile santral (posterior) ve periferik (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer almaktadır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunmaktadır.

Retina periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşmaktadır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur. (Şekil – 1)



Şekil -1: Retina hücrelerinin detaylandırılmış çizimi

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür.

Dıştan içe doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 1- RPE
- 2- Fotreseptörlerin İç ve Dış Segmentleri
- 3- Dış Limitan Membran (ELM)
- 4- Dış Nükleer Tabaka
- 5- Dış Pleksiform Tabaka
- 6- İç Nükleer Tabaka
- 7- İç Pleksiform Tabaka
- 8- Ganglion Hücreleri Tabakası
- 9- Sinir Lifli Tabakası
- 10- İç Limitan Membran (İLM)

**RPE**, Bruch membranı (Br m) ile nöral retina arasında bulunan nöroektodermal kökenli, bir çok melanozom küresi içeren tek katlı altıgen şeklinde, 16µm çaplı küboidal hücre tabakasıdır. Optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigmentli epiteli ile devamlılık gösterir. Hücrelerin apikal kısımlarının villöz çıkıntıları fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerini sarar. Maküla alanındaki hücreler daha uzun ve yoğundur. Bu hücreler arası zonüler bağlantılar **dış kan retina bariyerini** oluştururlar. RPE hücrelerinin ışık absorpsiyonu, fotoreseptör metabolizması atıklarının fagositozu, fototransdüksiyona katılma gibi görevleri bulunur.

Nöral retinada dıştan içe doğru sıralandığında 3 adet nükleer tabaka bulunur. Birinci tabaka **fotoreseptörlerin** nükleuslarını içeren **dış nükleer tabakadır**. Fotoreseptörler görünür elektromanyetik radyasyonu biyolojik süreçlerde işlenebilir hale getiren fototransdüksiyon yapabilme yeteneğine sahip özel nöronlardır. Foton absorpsiyonu miktarına bağlı olarak sonucunda membran potansiyeli değişir. Fotoreseptör hücrelerinde ışığa duyarlı moleküller A vitamininden elde edilir ve opsin apoproteinine bağlanır. Rod hücrelerinde oluşan molekül rodopsin iken kon hücrelerinde kırmızı, yeşil ve mavi ışıklara duyarlılık sağlayan 3 farklı opsin içerir. **Rod fotoreseptörü**, madeni para yığına benzeyen çok tabakalı disk içeren ve hareketli siliada bulunan 9+0 konfigürasyonuna sahip santral bağlayıcı siliuma sahip bir dış segmentten oluşur. Rod iç segmenti 2 parçaya ayrılmıştır: çok miktarda mitokondriye sahip dış elipsoid ve çok miktarda glikojen içeren iç miyoid. Miyoid, çekirdeğin bulunduğu ana hücre gövdesi ile devamlılık gösterir. Hücrenin iç kısmı, 2 horizontal hücre uzantısını ve 1 veya daha fazla santral bipolar dentritini barındıran tek bir girintiden oluşan rodun sinaptik cismi (sferül) içerir. Birden fazla rod hücresi 1 bipolar hücresiyle sinaps yapar.

Ekstrafoveal **kon fotoreseptörleri** konik elipsoidlere ve miyoidlere sahiptir ve çekirdekleri rodların çekirdeklerine nazaran ELM'ye daha yakındır. Rod diskleri hücre membranına tutunmazken, kon diskleri hücre membranına tutunurlar ve membranöz yer değiştirme ile yenilendikleri düşünülmektedir. Kon pedikülleri, horizontal ve bipolar hücre uzantıları kadar diğer rod ve konlarla da sinaps yaparlar. Foveal konlar, rodlar gibi silindirik iç segmentlere sahiptirler de, sitolojik olarak ekstrafoveal konların aynısıdır. Kon fotoreseptörleri midjet (cüce) bipolar hücreleriyle 1e 1 sinaps yaparlar.

İkinci tabaka **bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin** nükleuslarını içeren **iç nükleer tabakadır**. Bu tabakada bulunan **horizontal hücreler**, birçok rod sferülü



ve kon pedikülü ile sinaptik bağlantılar yaparlar, fotoreseptörlerde membran polarizasyon değişikliklerine verilen cevabı modifiye ederler ve uzantılarını yatay olarak tüm dış pleksiform tabaka boyunca uzatırlar. **Bipolar hücreler** dikey olarak yönelmişlerdir. Dendritleri ya rodun ya konun sinaptik cismiyle sinaps yaparken, aksonları iç pleksiform tabakada ganglion ve amakrin hücreler ile sinaptik temas kurarlar. **Müller hücreleri**, fotoreseptörlerle arasındaki zonüler bağların oluşturduğu **ELM**'den **İLM**'ye doğru dikey olarak uzanan glial hücrelerdir. Diğer glial elemanlarla beraber (fibröz ve protoplazmik astrositleri ve mikroglialar) retinaya yapısal destek ve beslenme sağlarlar. İmmünohistokimyasal çalışmalar bu hücrelerin retinaldehid-bağlanma proteinlerini, glutamini, taurini ve glutamin sentatazı içerdiğini göstermiştir. Müller hücreleri glutamat ve  $\gamma$ -aminobütirik asit gibi nörotransmitterlerin yıkımından da sorumludur. Karbonik anhidraz 2'yi kodlayan mesajcı RNA'nın bulunması, bu hücrelerin, retinanın nörosensoryel elemanları tarafından hücre dışı boşluğa bırakılan karbondioksitin tamponlanmasında önemli olduklarını gösterir. Bu hücrelerin insülin ve büyüme faktörlerini üretmesi de retinal metabolizma için oldukça önemlidir.

Üçüncü nükleer tabaka **ganglion hücrelerinin** nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır. Ganglion hücreleri bipolar ve amakrin hücrelerden gelen cevapları toplar ve dorsolateral genikulat çekirdeğe iletilen aksiyon potansiyellerini oluşturur.

Bu tabakaların aralarında ve etraflarında destek dokusunu oluşturan fibriler tabakalar bulunur. Dış nükleer tabaka ile iç nükleer tabaka arasında fotoreseptörlerin bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı **dış pleksiform tabaka** bulunur. Bu tabakanın iç 1/3 kısmında fotoreseptör ve bipolar hücre çıkıntılarının sinaptik bağlantılarının oluşturduğu çizgisel yoğunluğa **orta limitan membran** denilir. İç nükleer tabaka ile ganglion hücre tabakasının arasında ise bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı **iç pleksiform tabaka** bulunur. Retinanın en iç tabakası ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu **sinir lifi tabakası**dır. Optik sinir 1 milyondan fazla optik sinir lifi içerir. Temporal retinadan doğan sinir lifleri, optik diskin süperior ve inferior kutuplarına girmek için maküla etrafında yay şeklinde bir yol izlerler. Papillomaküler lifler foveadan optik sinire düz ilerler. Nazal aksonlar ise radyal uzanırlar. Bu tabakayı örten **İLM**, **Müller hücrelerinin** ayaksı çıkıntılarınca oluşturulur. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında ince olup bu noktalarda vitreye bakan yüzü düz, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır

noktalarında kalınlaşma yerleri GUNN noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda retina ile sıkı yapışıktır.

Oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter göze girer ve 4 dala ayrılır. Doku düzeyinde retina kanlanması 2 tabakalı kapiller damarlar ile sağlanır. Yüzeysel damarlar ganglion hücrelerini ve sinir lifi tabakasını beslerken derin damarlar iç nükleer tabakayı besler. Retinal damar endoteli arasındaki zonüler bağlantılar **iç kan retina bariyerini** oluşturur. İç nükleer tabakanın dış kısmından RPE'ye kadar uzanan dış retinanın metabolik ihtiyaçları siliyer arter kökenli koroidal arterlerin kapiller sistemi (koryokapillaris) tarafından sağlanır. Retinanın venöz kanı santral retinal ven aracılığıyla drene olur.

## **Maküla**

Maküla veya maküla lutea (Lat: maküla: nokta, lutea: sarı), retinanın merkezindeki sarı pigmente alandır. Sarı renk makülanın sarı ksantofil **karotenoid (lutein ve zeaksantin)** içeriğinden gelir, fazla mavi ve ultraviyole ışığı absorbe eder. Altı mm'lik bir çapa sahiptir. Histolojik olarak 2 veya daha fazla ganglion hücresine sahip olan alan olarak tanımlanır. Maküla alanının detayı Şekil 2'de gösterilmiştir.

## **Fovea**

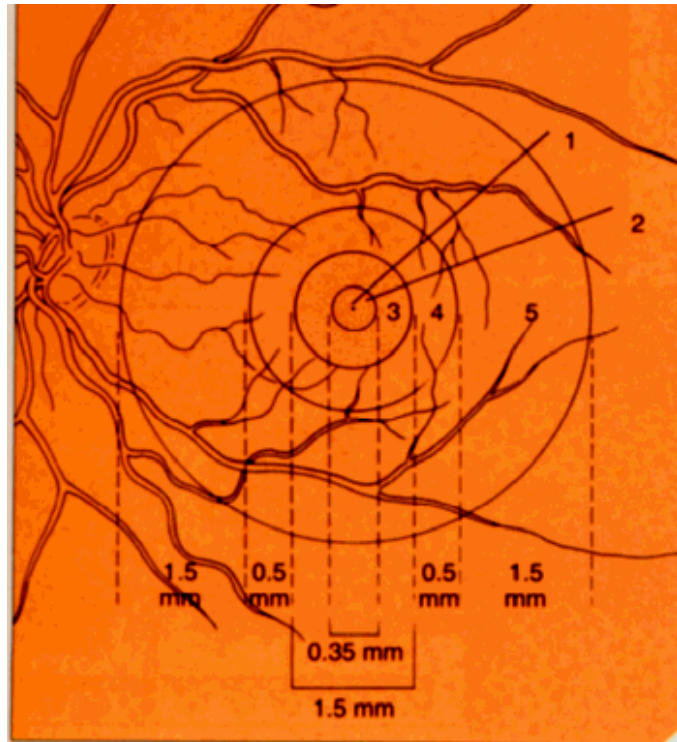
Lat: çukur anlamına gelen fovea, optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 1 mm inferiyorunda, 1,5 mm çaplı alandır. Üzerindeki iç retina katlarının (sinir lifi, ganglion ve iç nükleer tabaka) kenara itilmesi sebebiyle ortasında 0,25 mm boyunda 0,35 mm çapında bir çukurluk bulunur, bu çukurluğun çevresinde bu tabakaların üst üste gelip kalınlaşmasından ötürü bir yükselti mevcuttur (Henle tabakası). Fotoreseptörler merkezi 100µm'lik alanın dışına çıkınca bipolar hücrelerle sinaps yaparlar ve böylece ışık saçılması en aza indirgenmiş olur.

Optik sinir liflerinin yarısı foveadan bilgi taşımakta iken, geri kalan yarısı geri kalan retinadan bilgi taşır. Görsel korteksin %50'si foveadan gelen bilgilere ayrılmıştır.

## **Foveola**

Konilerden oluşan 350µm çapında ve 150µm kalınlığında olan bu tabaka, görme keskinliğinin en yüksek olduğu alandır. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanı sadece konilerden oluşur. Dış segmentleri 2µm genişliğinde ve 45µm uzunluğunda olan bu hücreler daha ince bir yapıya sahiptir ve yüksek çözünürlük amacıyla sıkışık bir hegzagonal patern şeklinde dizilmiştir. Koni dansitesi 50-100/100µm'dir. Merkezinde görme keskinliğinin en yüksek olduğu **umbo** yer alır.

Foveola iç nükleer tabaka içindeki kapillerlerden oluşan bir damar ağıyla çevrili bir avasküler zon (FAZ) içindedir, oksijen ve besin gereksinimini Br m ve RPE'den koroid damarları ile sağlar. Foveolayı çevreleyen 0.5mm genişliğinde çembersel bir alana **parafovea** adı verilir. İç retina tabakalarında (iç nükleer ve ganglion hücre tabakaları) artış izlenir. Henle tabakasının en kalın olduğu alandır. Koni yoğunluğu 50/100µm'dir, komşu koniler arası boşlukta 1 basil bulunur. Parafoveanın çevresindeki 1,5mm genişliğindeki dairesel alana **perifovea** adı verilir. Ganglion hücreleri tabakası 2 veya 4 sıralı hücreler içerir, görme keskinliği optimumun altındadır. Koni yoğunluğu 12/100µm'dir, komşu koniler arası boşlukta 2'şer basil hücresi bulunur.



Şekil 2: Makülda alan dağılımı: 1- umbo 2-foveola 3-parafovea 4-perifovea 5- maküla görülmektedir.

### 4.3. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

YBMD, 50 yaş ve üzeri batı toplumlarında en sık yasal körlük nedenidir. ABD'de 2020 yılında 3 milyon kişiyi etkilemesi beklenmektedir.<sup>1</sup> Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevalansı değişiklik gösterir.<sup>25</sup>

YBMD tanımındaki ve sınıflandırılmasındaki ve çalışma gruplarındaki farklılıklar sonuçlardaki değişikliğin sebebidir. Stereoskopik fundus fotoğrafları ve Wisconsin Age-Related Maculopathy evrelendirme sisteminin kullanıldığı Beaver Dam çalışmasında

(BDS) YBMD prevalansı %1,7, Blue Mountain çalışmasında (BMS) %1,4 ve Rotterdam çalışmasında (RS) %1,2 olarak bulunmuştur.<sup>26</sup>

Nonneovasküler (kuru) tip YBMD hastaların yaklaşık % 85-90'ını oluştururken, neovasküler (yaş) tip ise % 10-15'ini oluşturur.

#### **4.4. YBMD RİSK FAKTÖRLERİ**

YBMD'nin en önemli risk faktörü ilerleyen yaştır.<sup>27</sup> Framingham Eye çalışmasında 65-74 yaş arası hastalarda % 6,4 oranında, 75 yaş üstü hastalarda % 19,7 oranında YBMD bulguları olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup> The Eye Disease Research Prevalence grubu çalışmasında 80 yaş üstü hastalarda YBMD prevalansı, 60-64 yaş arası hastalara göre 6 kat artmış bulunmuştur.<sup>29</sup> 2020 yılında YBMD'den etkilenmiş hastaların oranında % 60 artış olacağı tahmin edilmektedir.<sup>30</sup> Kadınlarda, 75 yaş ve üzerinde erkeklere oranla erken YBMD'nin iki kat, geç YBMD'nin yedi kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının hastalığın gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup>

Beyaz ırkta zencilere oranla neovasküler YBMD daha sık görülür.<sup>32,33</sup> Bu durum, zencilerdeki melanin pigmentinin, serbest radikalleri temizleme etkisi veya pigment epitelini, Br m'yi, koroidi ve dış retinayı predispozan faktörlere karşı koruyucu etkisi ile açıklanır.<sup>33</sup>

Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD'nin herhangi bir formu için en büyük çevresel risk faktörü olduğuna işaret eder.<sup>31,34-42</sup> YBMD ile sigara arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur. Sigara içimini bıraktıktan sonra risk giderek azalır. Sigaranın etki mekanizması ile ilgili 2 hipotez öne sürülür: 1-serum antioksidan seviyesinde azalmaya yol açarak oksidatif stres yaratması, 2-vazokonstrüktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesi.<sup>43</sup> Çalışma sonuçlarının gösterdiği genel trend, sigara kullanmakta olan insanların 4 kat fazla ileri YBMD riski taşıdığı, bırakmış insanların hiç kullanmayanlara göre 3 kat daha fazla coğrafi atrofi (GA) riski taşıdığı, kullanmakta olanların hiç kullanmamış olanlara göre daha erken yaşta ileri YBMD belirtilerine sahip olacağı yönündedir.<sup>37-42</sup>

YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda, daha yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sebebinin strese fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür.<sup>43</sup>

Ultraviyole (UV) ışınlarına artmış maruziyetin hastalık riskini arttırdığı belirtilmiştir.<sup>44</sup> Açık renk irisi olan hastalarda YBMD insidansının arttığı bildirilmiştir.<sup>27,43,45</sup>

Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür. Anjiyografik olarak bozulmuş koroid kan akımı erken YBMD bulgusu olarak kabul edilmektedir.<sup>46</sup>

Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksanthin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır.<sup>47</sup> Bazı çalışmalarda oral çinko alımının YBMD gelişimini geriletmediği gösterilse de hastalıkla ilişkili olarak serum çinko seviyelerinde azalma tespit edilememiştir. Yapılan son çalışmalarda, serumdaki A vitamini miktarının artması ile RPE'deki lipofuskinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Balık, meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir.<sup>47-49</sup>

Birçok çalışmada YBMD ve KAH'nın ortak risk faktörleri taşıdığı belirtilmektedir. HT ve atheroskerozu olan hastalar YBMD'ye daha yatkın bulunmuşlardır.<sup>50-59</sup> BMS'de HT ile ilişki gösterilememiş iken BDS ve RS çalışmalarında sistemik HT ile YBMD'nin ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>56-59</sup> BMS ve Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmalarında retinal arteriollerde fokal daralma gibi yapısal değişikliklerin YBMD gelişimi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.<sup>60-62</sup> Eye Disease Case-Control çalışma grubunun çalışmasında yüksek kolesterol düzeyi (>4,88 mmol/l) ve diyetsel yağ alımının neovasküler YBMD için 4 kat fazla risk taşıdığı ortaya çıkmıştır.<sup>50</sup> Koroid bifurkasyonunda veya arterinde plak olmasının GA için 4,5 kat, neovasküler YBMD için 2,5 kat risk taşıdığı gösterilmiştir.<sup>51,52</sup> YBMD hastalarında, inme için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskinin artmış olduğu bulunmuş,<sup>63</sup> drusen ve RPE anomalilerinin inme habercisi olabileceği belirtilmiştir.<sup>56,57</sup>

YBMD ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör olan kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>43,64</sup> Hiperopik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın drusen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır.<sup>65</sup>

Hiperhomosistinemi trombozise yatkınlık yaratarak, koriokapillerin damar duvarlarında kalınlaşma oluşturarak, koroidde ekstrasellüler matriks artışı yaparak iskemi

oluşturur. Bu patolojinin oluşturduğu iskemi sebebiyle özellikle yaş tip YBMD gelişim riskini arttırdığı bildirilmiştir.<sup>66</sup> Statinlerin ve aspirinin de özellikle YBMD hasta grubu içerisinde KNV oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir. Statinlerin bu etkilerinin, kan lipid seviyelerini düzenleyici etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar etkilerine ve antioksidan özelliklerine bağlı olduğu öngörülmüştür. Aspirinin de antiaterosklerotik etkisi ile KNV gelişiminde önleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>67</sup>

#### 4.5. YBMD PATOFİZYOLOJİSİ

YBMD için çeşitli patofizyolojik modeller ortaya konmuştur:

**Oksidatif hasar hipotezi:** Işığın sitotoksik oksidatif ürünlerin oluşumuna neden olması ve bu ürünlerin RPE altında akümüle olmasına dayalıdır. Age Related Eye Disease çalışmasına göre (AREDS) minimum YBMD evresi olan hastalarda (orta büyüklükte drusen, 1 büyük yumuşak druse, 1 veya 2 gözde nonsantral GA, diğer gözde koroidal yeni damarlar veya YBMD'ye bağlı <20/40 görme) günde 500mg vitamin C, 400IU vitamin E, 80mg çinko oksit, 2mg bakır oksit ve 15 mg beta karoten ile orta düzeyde görme kaybı riski 5 yıllık periyotta %19'a düşer.<sup>68,69</sup> Bu kombinasyonda çinko antioksidan enzimlerin kofaktörü, vitamin C de antioksidan özelliklere sahip oldukları için bu preparatın en önemli yararının oksidatif hasarı azaltmak olduğu gündeme gelmiştir. Biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalarda da YBMD patogenezinde oksidatif hasarın rol oynadığı gösterilmiştir. Shen ve ark GA'lı gözlerde DNA kırıkları ve lipoperoksidasyon ürünleri gösterdiler.<sup>70</sup> YBMD'de serbest radikal tutucu özelliği olan ve fosfolipid peroksidasyonunu azaltan karotenoidlerin azaldığı gösterilmiştir.<sup>71</sup>

Drusende ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) ve diğer oksidasyon ürünleri görüntülenmiştir.<sup>72,73</sup>

**Lipofuskin akümülyasyonu hipotezi:** Lipofuskin nöral ve nonnöral dokuda akümüle olan bir grup otofloresan maddedir. Hayat boyunca RPE'de akümüle olmaktadır, majör kaynağı fotoreseptör dış segment (FrOS) metabolizmasının degrade edilememiş ürünleridir.<sup>74</sup> Basil metabolizması konilere göre daha fazla olduğu için lipofuskin depolanması en çok parafoveal alanda görülür. N-retinileden-N-retiniletanolamin (A2E) FrOS disklerindeki all-trans retinal salınımı sırasında oluşan bir yan üründür ve lipofuskinin majör kromoforudur. Işıkla uyarıldığında reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine sebep olmaktadır.<sup>75</sup> Fazla

lipofuskin ve A2E üretiminin YBMD patogenezinde rol oynadığını belirten çalışmalar yapılmıştır.<sup>75,76</sup>

**İnflamatuvar hipotez:** Yatkın kişilerde drusen agresif bir inflamatuvar yanıtı neden olur ve bu yanıt RPE'ye hasar verir. Drusen aktive kompleman kaskadının birçok komponentini barındırır.<sup>77</sup> Histopatolojik çalışmalarda YBMD'li gözlerde RPE, Br m ve koryokapillaris düzeyinde inflamatuvar hücreler gösterilmiştir.<sup>78</sup> C3 ve C5'in biyoaktif fragmanları aynı zamanda vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) uyararak koroidal neovasküler membran (KNV) gelişimini tetikler.<sup>79</sup> Kompleman faktör H, B, kompleman komponent 2,3,I gibi kompleman kaskadı ile ilgili genlerdeki mutasyonların da YBMD ile ilişkisi ortaya konmuştur.<sup>80-90</sup>

**Hemodinamik (vasküler) hipotez:** Yaşlanma ile birlikte vücudun diğer organlarında olduğu gibi sklera, Br m ve damar yapılarının duvarlarına lipoid maddelerin infiltrasyonu YBMD'yi başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir. Lipoid birikimler sonucu koroidde kan akımına karşı artmış bir direnç izlenir. Bunun sonucu olarak da göz ve beyin arterindeki göreceli dirence bağlı olarak koroid perfüzyon basıncında azalma veya koriokapiller damar içi basınçta artma izlenir. Koroid perfüzyonunun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol açar.<sup>91</sup> Artmış koroid basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirir ve Br m'de lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırır, drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açar. Artmış koroid basıncının retina pigment epitel dekolmanına da (PED) sebep olabileceği bildirilmiştir.<sup>92</sup> Ek olarak HT de koroidde vasküler değişikliklere yol açabilir. HT etkisi ile koroid damarlarında mikrovasküler hyalinizasyon, intimal kalınlaşma ve tıkanıklıklar meydana gelebilir.

**Skleral rijidite:** Yaşla beraber sertliği artan sklera, venöz drenaja direnç gösterir, koroidal kan akımında bozulmaya yol açar ve retina perfüzyonu azaltır. Bu da RPE ve fotoreseptörlerde iskemik bir cevap oluşturur.<sup>93</sup> Aynı şekilde hipermetrop gözlerde koroid perfüzyonun düşük olması ve bunlarda KNV'lerin daha sık izlenmesi de hipermetroplarda sklera esnekliğinin azalmış olması ile açıklanır. Böylelikle bu dokularda azalmış esneklik kapasitesi ile dış etkilere duyarlılık artar, dokuların dejenerasyonu ile birlikte YBMD bulguları oluşur.

**Retansiyona cevap hipotezi:** Büyük arterlerin intimal patolojisi ile Br m patolojisi arasında büyük benzerlik bulunur. Bu 2 hastalık da sistemik dolaşımda subendotelyal

kompartmentında kolesterolden zengin lezyonlar barındırır, aynı moleküler içeriği oluşturur ve aynı biyolojik adımları takip eder.<sup>94</sup> Aterosklerozun retansiyona cevap teorisine göre plazma lipoproteinleri büyük arterlerin endotelini geçip ekstrasellüler matrikse bağlanır, bu normal bir süreç olmakla beraber lipoprotein komponentleri oksidatif ve nonoksidatif süreçlerle modifiye olabilir ve inflamasyon, makrofaj toplanması ve sonuçta neovaskülarizasyon gelişebilir.<sup>95</sup> Bu patolojinin benzerinin YBMD’de yaşandığı hipotezi öne sürülmüştür: RPE ve Br m’nin içinde olduğu bir retansiyona cevap, yaşa bağlı lipoprotein akümülyasyonuna sekonder oluşabilir. Bu süreci takiben inflamasyon, kompleman aktivasyon ve instabil lezyonlar takip edebilmektedir.<sup>96</sup>

#### **4.6. YBMD SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ**

Çalışmalar arası karşılaştırmayı kolaylaştırmak, tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmek, hastaların risk analizlerini çıkarabilmek ve ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla sınıflandırma sistemleri uygulanır. Bugüne kadar, çoğu standardize edilmiş renkli fundus fotoğraflarını temel alan çeşitli sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur.<sup>97-105</sup> Bu sınıflandırma şemalarından hiçbirisi evrensel kabul görmüş değildir.

YBMD’nin erken safhaları genellikle asemptomatiktir, çeşitli sınıflandırma sistemlerinde foveanın 2 disk çapı uzaklığındaki alanda drusen veya pigmente değişiklikler içerir. Bu sistemlere göre 1-drusenin büyüklüğü, karakteri, yerleşimi, sayısı 2-hiper/hipopigmentasyonun büyüklüğü, yerleşimi, alanı özelliklerine göre geç safha YBMD’ye ilerleme riski tayin edilmeye çalışılmıştır. En çok kullanılan sınıflandırma şeması olan AREDS sınıflandırmasına göre erken YBMD bileşenlerinin değişik kombinasyonları ve 5 yıl içinde geç YBMD’ye ilerleme riskleri Tablo’da gösterilmiştir.<sup>99,100</sup>



Pigmenter anomaliler	Pigmenter anomaliler		iki gözde
	yok	tek gözde	
Drusen boyutu			
Yok/küçük drusen	%0,4 (4/1017)	%0 (0/64)	%12,5 (1/8)
Tek gözde orta drusen, büyük drusen yok	%0,5 (2/449)	%5 (5/101)	%12,9 (4/31)
İki gözde orta drusen, büyük drusen yok	%2,1 (4/187)	%12 (6/50)	%20 (7/35)
tek gözde büyük drusen	%3,9 (11/283)	%10,1 (17/168)	%25,6 (30/117)
iki gözde büyük drusen	%13 (27/208)	%27,3 (48/176)	%47,3 (150/307)

Tablo 1: AREDS çalışması erken YBMD bileşenlerinin 5 yıllık geç YBMD'ye ilerleme riskleri

YBMD'nin GA'ya neovasküler YBMD'ye veya PED'e ilerlemesi şu şekillerde kategorize edilmiştir: 1-seröz, drusenoid, fibrovasküler veya hemorajik PED 2- sub RPE, subretinal veya intraretinal neovaskülarizasyon 3-foveyayı içine alan veya almayan GA. Sınıflandırma sistemleri içinde geç YBMD bulguları üzerinde daha fazla anlaşmaya varılmıştır.<sup>105</sup>

Biyomikroskopi bulgularını veya renkli fundus resimlerini temel alan sınıflandırmalar özellikle erken dönemde hastalığa bağlı meydana gelen değişiklikleri gözden kaçırabilir. Yeni görüntüleme teknikleri, genetik testler ve görme fonksiyonlarının değerlendirilmesini içeren daha detaylı sınıflandırma şemaları ile YBMD tanımının genişlemesi beklenmekte ve geliştirilmektedir.<sup>104</sup>

Tablo 2'de şemalanmış olan sınıflandırma sistemi, temel olarak AREDS sınıflandırma sistemi baz alınarak Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee tarafından 26 YBMD uzmanı oftalmoloğun katılımı ile 2013 yılında hazırlanmıştır.<sup>105</sup> Hastalık erken, orta ve geç faz olarak 3 fazda ele alınmış, erken YBMD fazlarından daha önceki bulgular yaşlanma bulguları olup olmamasına göre 2'ye ayrılmıştır.

YBMD sınıflandırması	açıklama
	(Her bir gözde foveanın 2 disk çapı mesafesindeki lezyonlar değerlendirilmiştir.)
Görülebilir yaşlılık belirtisi yok	drusen yok YBMD'ye bağlı pigment anomalisi yok*
Yaşa bağlı normal değişiklikler	küçük drusen (<63µm) YBMD'ye bağlı pigment anomalisi yok*
Erken YBMD	orta drusen (>63µm - ≤125µm)
Orta YBMD	büyük drusen (>125µm) ve/veya YBMD'ye bağlı pigment anomalisi*
Geç YBMD	neovasküler YBMD ve/veya coğrafi atrofi

YBMD: yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

\* YBMD'ye bağlı pigment anomalisi: orta veya büyük drusen ile ilişkili olan fakat bilinen hastalık antiteleriyle ilişkili olmayan hiper- veya hipopigmenter anomaliler

Tablo 2: Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee tarafından yapılan güncel YBMD sınıflaması

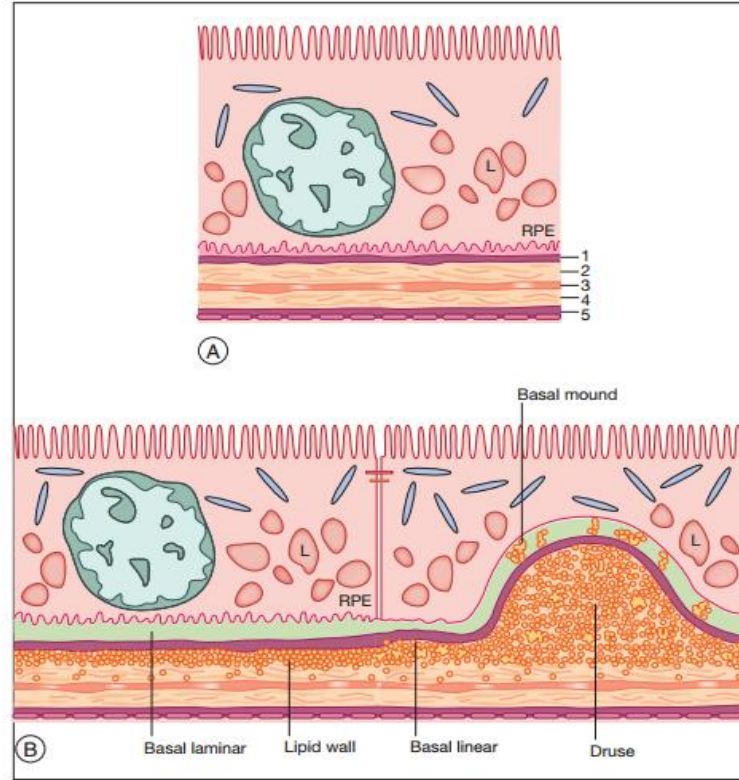
## 4.7. YBMD'NİN HİSTOPATOLOJİSİ

### 4.7.1.ERKEN YBMD

Yetişkinlik dönemi boyunca Br m kalınlaşır. Ekstrasellüler matriks proteinlerinin ve onların modülatör matrikslerinin dengesiz regülasyonu membran kalınlığında kişiden kişiye değişebilen, maküla bölgesinde daha yoğun bir kalınlaşma ile sonlanır. Güncel kanıya göre RPE ve Br m beraber yaşlanır ve Br m'deki normal yaşlanma süreci sinsice YBMD patolojisine dönüşebilir.<sup>106,107</sup> Elektron mikroskopi çalışmaları yaşlı Br m'nin amorf elektron dens materyal, membran fragmanları, veziküller ve kalsifikasyonlardan oluşan bir debris ile yoğun bir şekilde kaplı olduğunu göstermiştir.<sup>106,108</sup>

Br m değişimleri içinde en öne çıkan değişim lipid akümülyasyonudur. Kollajen gibi uzun ömürlü proteinler yaşla beraber in vivo okside ve modifiye olurlar, bunun sonucunda AGE ve yaşa bağlı lipoperoksidasyon son ürünleri (ALE) oluşur ve membranda toplanır. Bütün bu oluşumlar moleküler düzeyde yaşlı Br m'da yeniden yapılanma, oksidatif hasar, lipid depozisyonu ve inflamasyon gibi birçok biyolojik aktivitenin izlenmesine sebebiyet verir.<sup>109</sup>

Yaşlanma ve YBMD'de Br m'nin iç kollajen tabakasının önünde doku içinde karakteristik ekstrasellüler akümülyasyonlar görülür. Bu oluşumlar drusen veya bazal depozitler olarak adlandırılır.<sup>107,110</sup> Lipid içeren bu agregatlar RPE ve fotoreseptörlere besin/sıvı transportunu bozarak, inflamasyona neden olarak ve KNV'ye neden olarak RPE ve fotoreseptör sağlığını tehdit eder.<sup>109</sup>



Şekil 3: Bruch membranı ve üzerindeki RPE şeması. A. Normal gözde Bruch membranı tabakaları: 1-RPE bazal laminası 2- iç kollajen tabaka 3- elastik tabaka 4- dış kollajen tabaka 5- koryokapillaris endotelinin bazal laminası. B. Yaşlı gözde bazal lineer-laminer depozitler ve onların prekürsörü lipid duvarı (lipid wall) Basal mound (tümsek): bazal laminar drusen içinde yumuşak druse materyali

### **Bazal lineer depozit (BlinD)**

Br m'da lipoprotein akümülyasyonu ve lipid duvarı oluşumu sonucu oluşur, oksidasyon ve lokal inflamasyon yaratmaya yatkındır. Yumuşak drusen ile aynı subRPE kompartmanda bulunan 0,4-2µm kalınlığında bir depozittir. Lipoprotein partikülleri ve lipid bakımından zengindir. BlinD ve yumuşak drusenin aynı antijenin farklı formları olduğu ve bu formların zamanla birbirinin yerini alabileceği düşünülmektedir.<sup>112</sup> Sarkis ve ark'a göre BlamD ve BlinD beraberliği erken YBMD için histolojik bir eşik kabul edilebilir.<sup>109</sup>

## **Bazal laminer depozit (BlamD)**

RPE'nin plazma membranı ve bazal laminası arasında normal gözlerde pakeler halinde, YBMD'li gözlerde 15µm'ye ulaşabilen bir kalınlıkta devam eden bir sıra halinde seyreden ekstraselüler materyal birikimleridir.<sup>9,113,114</sup> Laminin, fibronektin, tip IV ve VI kollajen içeriği ile bazal membran materyaline histolojik olarak benzer.<sup>115,116</sup> RPE'nin bazolateralinden köken alan membranoveziküler materyal bazal tümsekler olarak bulunabilir. İçeriğindeki lipoprotein derive debri RPE'den BlinD'e taşınması sırasında geride kalmış olduğunu düşündüren çalışmalar yapılmıştır.<sup>6,8,9</sup> UC ve EC içerir.<sup>8,9</sup> Bazı yazarlar devamlı bir BlamD katmanını YBMD'nin histolojik bir tanımı olarak düşünür.<sup>118</sup> Kalın bir BlamD lezyonu ilerlemiş YBMD riski taşır.<sup>113</sup> BlamD, RPE stresinin güvenilir bir işaretçisi olarak algılanır.<sup>119</sup>

## **Subretinal drusenoid debri**

Subretinal aralıkta RPE bitişiğinde lokalize olan bu depozitler ilk olarak Sarks tarafından YBMD'li gözlerde teşhis edilmiştir.<sup>121</sup> Ultrastrüktürel olarak yumuşak drusen içeriğine benzemekte fakat fotoreseptör marklemları Müller hücreleri ve RPE apikal çıkıntılarında yoksun olmaları ile ayrılır.<sup>9,119-121</sup> Fundus bakısında retiküler drusen olarak tanımlanır.<sup>830</sup> Geleneksel drusene göre ileri YBMD riski daha azdır.<sup>109</sup> GA'ya sahip gözlerin %60'ında gözüdür.<sup>101,123</sup>

## **Drusen**

Fundus bakısında RPE arkasında, sarı beyaz 30-300µm çaplı depozitlerdir. Histolojik olarak fokal, kubbe şeklinde RPE bazal laminası ile iç kollajen tabaka arasında (lipid duvarı ve BlinD ile aynı yer) bulunur. Yaşlı insanlarda daha fazla görülür<sup>128,129</sup> ve perifer retinada maküladan daha fazla sayıdadır.<sup>126-128</sup> Boyutlarına göre küçük (<64µm), orta (64-124µm) ve büyük (>124µm) olarak ayrılır, sınırlarının görünümüne göre sert ve yumuşak olarak sınıflandırılır. Maküla bölgesinde yumuşak drusen ileri YBMD için daha büyük bir risk taşır.<sup>26,100,104,128-129</sup>

1854'te yayınlanmış 2 ayrı yayında Donders ve Wedl yaşlı veya hasta insan gözlerinde koroidin iç kesimlerinde "kolloid cisimler" veya "hyalin depozitler" tanımlamışlardır.<sup>130-132</sup>

Jeot (volkanik kayadaki çökük) manasına gelen druse kelimesi bu oluşumları tarif etmek amacıyla Wolter ve Falls tarafından ilk kez 1962'de kullanılmıştır.<sup>133</sup> Druse

formasyonu için 2 teori öne çıkmıştır:<sup>143</sup> Üstünü kaplayan RPE'nin dönüşümü ve Br M üzerinde materyal depozisyonu. İkinci görüş güncel görüştür.<sup>133,135</sup>

Drusenin en önemli komponentleri lipidlerdir. Her druse EC ve UC'ye ek olarak fosfatidilkolin, diğer fosfolipidler ve seramidler içerir.<sup>2-9</sup> Sert druse volümünün >%40'ı lipiddir, bu oran yumuşak drusede daha fazladır.<sup>6,10</sup> Bu özellikleri ile ateroskleroz ile benzeşir.<sup>11</sup> İçerikteki nonlipid bileşenler amiloid toplanmaları, lipofuskin, melanin, vitreonektin, kompleman faktör H, C3, C8, çinko ve diğer çeşitli ekstrasellüler materyaller olabilir.<sup>81,136-139</sup> Drusen içinde yoğun miktarda apolipoprotein immünreaktivitesi görülür. (apo E: %100, apo B: %60)<sup>6,140-144</sup> Güncel ultrastrüktürel çalışmalara göre YBMD'ye özgü lezyonların majör lipid içeren komponentine "lipoprotein derive debri" adı verilmektedir.

Geç YBMD'ye ilerlemek için çalışmalarda 2 yolak öne sürülmüştür:<sup>109</sup> 1- büyük veya orta boy drusen haline gelmiş büyük miktarda membranöz debri (neovasküler YBMD'ye ilerlemesi daha yatkın) 2- devamlı bir BlamD tabakası ve pigmenter değişiklikler, daha uzun zaman almakta ve daha büyük ihtimalle kuru tip YBMD'ye dönüşmektedir.<sup>109,145</sup>

#### **4.7.2. GEÇ YBMD**

Kuru (atrofik, noneovasküler) ve yaş (neovasküler) olmak üzere 2 majör bölümde incelenir.<sup>97</sup> Bu 2 durum, farklı antiteler olarak adlandırılrsa da erken safhalarında histolojik çalışmalarda ortak yolakları paylaşmakta oldukları gösterilmiştir.<sup>109,146-148</sup>

##### **4.7.2.1. Nonneovasküler YBMD**

PED'in kendiliğinden yatışması veya yumuşak konfluen drusenin gerilemesine RPE hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon ve atrofi yanıtları verir. RPE'de oluşan bu incelme veya atrofi alanlarının birleşmesi halinde GA gelişir. GA alanlarının altındaki koroidal damarlar daha belirgin ve üzerindeki retina incelmış izlenir. Bu atrofi alanları birleşme, büyüme ve foveayı çevreleme eğilimindedir. Fundus floresein anjiyografide (FFA) karakteristik olarak pencere defekti bulgusu verir. Eğer atrofi devamlılık göstermez ise bu alan beneklenme tarzında depigmentasyon şeklinde izlenir ve adı coğrafi olmayan atrofi veya RPE dejenerasyonu olur.<sup>109,149</sup>

YBMD'de RPE atrofi, genişliğine ve foveaya yerleşimine göre görme kaybı yapabilir. Erken YBMD bulguları olan insanlarda atrofi ihtimali ilerleyen yaş ile birlikte artar.<sup>150</sup> Santral GA'ya bağlı yasal körlük yaşama insidansı, % 12-20 arası değişir.

Dış retina seviyesinde pigmentasyon artışı, RPE'de fokal pigmentasyona neden olur. FFA'da bu alanlar blokaj gösterir. Fokal pigmentasyon insidansı yaş ile birlikte artış gösterir ve fokal hiperpigmentasyon kümeleri izlenen hastalarda, YBMD'nin ileri formlarının gelişme ihtimali artmıştır.<sup>151</sup>

Atrofi geliştikçe RPE'deki diğer anormallikler fark edilir hale gelir. Örneğin drusen oluşturulan materyal kaybolmaya başlar ve gerileyen drusen haline gelir. Bunun yanı sıra distrofik kalsifikasyon oluşur ve kalsifiye drusen oluşturur. Ayrıca pigment ve pigment yüklü hücreler (RPE hücreleri veya pigment fagosite etmiş makrofajlar) fotoreseptör tabakasına göç ederek fokal kümeler ve ağ paterninde hiperpigmentasyon alanları oluştururlar.<sup>150</sup>

Hastalığın FFA bulguları hiperfloresan lezyonlar (drusen, RPE artofi alanları, RPE yırtığı, fibröz skar) ve hipofloresan lezyonlar (RPE hiperpigmentasyonunun blokajı) olarak görüntülenebilir.<sup>152</sup>

#### **4.7.2.2. Neovasküler YBMD**

Neovasküler YBMD'nin en önemli işareti KNV bulunmasıdır. Bazı yazarlarca neovasküler YBMD oluşumunu tetikleyici mekanizmanın iskemi olduğu öne sürülmektedir.<sup>145,148,153</sup> Neovaskülerizasyon için tetikleyici unsurun ne olduğu tam olarak bilinmese de neovaskülerizasyon civarında gösterilen koroidal atrofi iskemi etyolojisini öne çıkarır. Br m'deki herhangi bir bozukluk, drusen, iç tabakanın kalınlaşması ve neovasküler olmayan YBMD'deki bulguların bulunması, Br m'de çatlak oluşma ihtimalini artırır ve koryokapillaristen yeni damar yumağının Bruch membranının dış tabakasını delmesini kolaylaştırır. Elektron mikroskopi çalışmaları neovaskülerizasyonun intrakoroidal fazında önceden var olan koryokapillerlerin genişlemiş perisitlerinin yardımıyla yönlendirilen endotel hücrelerinin görev aldığını gösterir.<sup>157</sup> İnflamatuar faktörlerin özellikle makrofajların büyük rol oynadığına dair kanıtlar bulunur.<sup>154</sup> Br m'nin proteoliz/fiziksel bozulma/mechanik kırılmasını takiben önceden var olan veya anjiyojenik faktör ekspresyonuna cevaben prekürsörlerden endotel hücre tomurcukları gelişir.<sup>157,155</sup> Neovaskülerizasyonun aktif fazı

miyofibroblastik benzeri veya BlinD içinde yayılan genişlemiş perisitlerle gelişir, yeni endotel hücreleri bazal membran benzeri fibröz doku ile kaplandığında aktif büyüme fazı gösterir.<sup>156</sup> Yeni damarlar Br m içindeki boşluklardan RPE altında BlinD planını takip ederek ilerler.<sup>148</sup> İlerleyen yeni damarlara fibroblastlar eşlik eder ve koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısı bozulur. Bunun yanı sıra fibrogial ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak diskiform skar oluşumuna neden olur.<sup>157</sup>

Diffüz debrinin mi hipoksiye ve takiben proanjyogenik büyüme faktörlerinin imbalansına sebep olduğu, veya önceden var olan hipoksinin debri akümülyasyonuna ve neovaskülarizasyona mı sebep olduğu hala irdelenmektedir.<sup>158-162</sup>

Neovasküler YBMD gelişen hastalarda görmede ani azalma, metamorfopsi ve parasantral skotom gelişir. Klinik olarak neovasküler YBMD'de RPE'de elevasyon, subretinal/ intraretinal lipid, sıvı veya kan birikimi, PED, RPE yırtığı, nadiren gri-yeşil membranın kendisi gözlenir.<sup>163</sup> İntraretinal kanamanın olması, retinal dolaşımdan başlayarak KNV'yi dolduran retinal anjiyomatöz proliferasyon erken bulgusu olabilmektedir. FFA, KNV tanısında altın standarttır. Eğer lezyonun üzerinde kan varsa veya gizli KNV ise indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) karar verme ve tedavi için yol göstericidir.

KNV'nin FFA'da başlıca iki tip görünümü vardır; klasik ve gizli KNV.<sup>164</sup> **Klasik KNV**, FFA'nın erken fazlarında hiperflöresans gösteren ve transit fazında giderek parlaklığı artan lezyondur ve bu lezyonun sınırları ilerleyen fazlarda boya sızıntısı nedeni ile silikleşir. **Gizli KNV**'nin iki formu vardır; **fibrovasküler PED** ve **kaynağı belli olmayan geç sızıntı**. Fibrovasküler PED genellikle FFA'nın ilk safhalarında gözlenen (flöresein enjeksiyonu sonrası 1-2 dakika arasında), RPE'nin benekli granüler düzensiz flöresansı ile karakterizedir. FFA'nın ilerleyen safhalarında, bu bölgeden sızıntı meydana gelir ancak klasik KNV'deki sızıntı kadar yaygın değildir. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı RPE düzeyinde en iyi FFA'nın geç fazlarında değerlendirilen, klasik KNV'ye veya FFA'nın erken ve orta fazlarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyondur.<sup>165</sup>

#### 4.8. YBMD TANISI

YBMD'nin tanısında hastanın kendi kendini metamorfopsi açısından kontrol ettiği, siyah zemin üzerinde beyaz çizgiler olan ve ortasında fiksasyon için nokta bulunan **Amsler testi** kolay kullanılan bir testtir. Hastanın seri olarak geçen doğrusal noktaları değerlendirdiği ve düzensizlik fark ederse işaretlediği, RPE konum değişiklikleri olan vakalarda fotoreseptör lokalizasyonlarında oluşan geometrik kaymalar sonucunda değişik fotoreseptör alanların uyarılması ve sırada olan noktaların gerçek lokalizasyonlarının dışında başka pozisyonlarda algılanması<sup>166</sup> mantığıyla çalışan **Tercihli Yüksek Keskinlik Perimetrisi** kullanılabilir. Antekübital venden sodyum floresein maddesi enjekte edilmesini takiben retinaya 490nm'lik eksitasyon filtresinden geçen ve 525nm'lik bariyer filtresinden geri dönen ışığın fotoğraflandığı, böylece retinal damarsal patolojilerin izlendiği **FFA** kullanılır. 810 nm dalgaboyundaki düşük koheran diyot laser ışınının retinaya gönderilip adeta bir in vivo retina histolojik kesitinin elde edildiği **Optik Koherens Tomografi (OKT)** kullanılır. Oküler fundusun doğal ve patolojik oluşan floroforlarının in vivo görüntülenme tekniği olan **Fundus otofloresans (FAF) görüntülemesi** ile YBMD tanı ve takibi yapılabilir.

#### 4.9. YBMD TEDAVİSİ

Nonneovasküler YBMD ile takipli hastalar, geç dönem YBMD'ye ilerlediklerinde az görenlere yardım cihazlarından faydalanabilir ve bu yönde eğitilebilir. Aynı zamanda AREDS ve AREDS II çalışmalarınca betimlenmiş olan besin takviyeleri hastalara önerilmelidir.<sup>166,167</sup> Hastalar UV ışığından korunmalı ve sigara içmemelidir. Geçmişte nonneovasküler YBMD'nin geç döneme ilerlemesini durdurmak amacıyla maküler grid **lazer fotokoagülasyon** tedavisi uygulanmış fakat profilaktik laser tedavisinin YBMD'de herhangi bir faydası gösterilememiştir.<sup>168</sup> Dolaşımdan makromoleküllerin uzaklaştırılması ve plazma viskozitesi düşürülmesi amacıyla uygulanmış, vücut dışı bir kan filtrasyon yöntemi olan **reoferez** yöntemi YBMD'de etkinliği kanıtlanamamıştır.<sup>169</sup>

Neovasküler YBMD tedavisi için farklı ve güncel yöntemler mevcuttur. Antekübital venden fotosensitizan madde enjeksiyonu sonrasında retinaya belirli dalga boyundaki lazerin uygulanması sonucunda ROS üreterek kapiller endotel hasarı yaratan ve



damar trombozuna yol açan **fotodinamik tedavi (PDT)** bunlardan bir tanesidir. Treatment of AMD with Photodynamic Therapy çalışmasında klasik KNV'si olan hastalarda PDT sham ile karşılaştırılmış, PDT'nin hastaları en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) kaybından korumada sham göre üstün olduğu belirtilmişti.<sup>170</sup> Verteporfin in Photodynamic Therapy çalışmasında PDT, gizli KNV membranı olan hastalarda ve başlangıç EİGK düşük olan hastalarda iyi sonuç vermiştir.<sup>171</sup>

FDA tarafından 2004 yılında neovasküler tip YBMD tedavisinde antianjiyojenik ajan olarak kullanılması onaylanan **pegaptanib** (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals; Pfizer Inc, New York, ABD) ile neovasküler YBMD tedavisinde anti VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu dönemi başlamıştır. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) çalışmasında pegaptanib, sham enjeksiyonlara karşı görme kaybını azaltmış, görme artışı sağlamıştır fakat tedavi altındaki hastalarda görme düşüşü yaşanması ve yeni anti-anjiyojenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile pegaptanib kullanımı azalmıştır.<sup>172</sup>

Minimal classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD (MARINA) çalışmasında **ranibizumab** (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre; Genentech, San Francisco, California, ABD) molekülünün sham karşı görme azalmasını durdurma ve görmeyi artırmadaki üstünlüğü kanıtlanmıştır.<sup>173</sup> Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD (ANCHOR) çalışmasında ranibizumab ve PDT karşılaştırılmış ve ranibizumabın görme kaybını azaltmada ve görmeyi artırmada PDT'ye üstünlüğü kanıtlanmıştır.<sup>174</sup> Bu çalışmalar sonucunda ranibizumab 2006 yılında FDA onayı almıştır. Bu çalışmalarda aylık enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER çalışmasında ilk 3 ay aylık tedavi sonrası 3 ayda 1 yapılan ranibizumab tedavisinin güvenlik ve etkinliğini araştırdı. MARINA ve ANCHOR çalışma sonuçları gibi, başlangıç EİGK'ya göre artış ilk 3 ayda tespit edilmiş ancak tedavinin etkinliğinin 3 aylık enjeksiyonlara geçildiğinde azaldığı görüldü.<sup>175</sup> Prospective Optical coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab Study (PrONTO) çalışmasında aylık enjeksiyonların aralarını açmak için OKT bazlı enjeksiyon tekrarı kriterleri oluşturuldu.<sup>176</sup> Yıllık 5,6 enjeksiyon sayısı ile kuru bir makülaya ulaşılabilirdi. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related

macular degeneration (EXCITE) çalışmasında 3 aylık yükleme dozunun ardından 3 aylık ve aylık dozlarla sürdürülen ranibizumab tedavisinde sonuç olarak aylık rejim 3 ayda 1'lik rejimden daha fazla görme artışı sağladı.<sup>177</sup> Kişisel tedavinin -pro re nata- [ihtiyaç bazlı] (PRN) etkinlik ve güvenliğini araştıran Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration (SUSTAIN) çalışmasında yükleme dozu ardından PRN tedavi uygulanmış fakat EİGK ve OKT sonuçlarının en iyi olduğu zaman 3 aylık başlangıç dozu sonrası olup sonraki 2 ay harf kaybı izlenmiş, sonrasında EİGK 9 ay sonuna kadar sabit kalmıştır.<sup>178</sup> EXCITE ve SUSTAIN çalışmalarının katılımcıları ile yürütülmüş uzun dönemli güvenlik çalışması olan Long-term Safety of Ranibizumab 0.5 mg in Neovascular Age-related Macular Degeneration (SECURE) çalışmasında hastalara PRN rejimi uygulanmış, sonuçlarında ilaca iyi tolerans gösterildiği görülmüş fakat çalışma sonucunda harf kaybı yaşanmıştır.<sup>179</sup> Diğer bir uzun dönem güvenlik ve etkinlik çalışması olan An Open-label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration (HORIZON) çalışmasında PRN tedavi uygulanmış, daha az tedavi sayısı aylık tedavi sayısından EİGK artışı sonucu olarak daha geride kalmıştır.<sup>180</sup> MARINA, ANCHOR ve HORIZON çalışmalarının uzun dönem sonuçlarının topluca incelendiği Seven-year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP) çalışmasında baştan beri ranibizumab tedavisi görmüş 65 yaş tip YBMD hastası ile çalışılmıştır. Hastaların ortalama takip süreleri 7,3 yıl olup tedavi başlangıcındaki EİGK ile karşılaştırıldığında gözlerin yarısının EİGK stabil kalmış olup 1/3'ünde harf kaybı olmuştur.<sup>181</sup> Bu çalışmalardan sonra daha yüksek doz ranibizumabın EİGK ve anatomik yapı üzerine normal dozdan daha üstün bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Super-Dose Anti-VEGF (SAVE) trial: 2,0 mg Intravitreal Ranibizumab for Recalcitrant Neovascular Macular Degeneration-Primary End Point çalışmasında tedavi görmüş fakat hastalığı devam eden hastalarda 2 mg ranibizumab 3 ay aylık dozda verilmiş ve EİGK, FFA ve FAF ile takip edilmiştir. Hastalarda istatistiksel anlamlı GA artışı ve anatomik iyileşme yakalanmıştır.<sup>182</sup> Bir diğer süper doz çalışması Twelve Month Efficacy and Safety of 0.5mg or 2.0mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age Related Macular Degeneration (HARBOR) çalışmasıdır. Çalışma sonunda süperdoz tedavi gören hastalar öngörülen görme seviyelerine ulaşamamıştır.<sup>183</sup>

**Bevacizumab** (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA) Şubat 2004’de FDA tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi için onaylanan, tam uzunlukta monoklonal antikordur. Son zamanlarda YBMD başta olmak üzere eksüdasypn ile seyreden retina hastalıklarında ruhsat dışı intravitreal ve intravenöz kullanımı tariflenmiştir.<sup>184-187</sup> Bevacizumab ve ranibizumabın etkinliklerinin karşılaştırıldığı Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-year Results. (CATT) çalışmasında 2 ajanın etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunamamış fakat PRN bazlı tedavilerde EİGK artışı aylık tedavilere nazaran daha az olmuştur.<sup>188</sup>

**Aflibercept** (Eyelea, Regeneron, Tarrytown, NY) VEGF reseptörü gibi davranan VEGF ve plasental büyüme faktörünü bağlayabilen bir moleküldür. Afliberceptin neovasküler YBMD’de kullanımı hakkında VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW I ve II) faz III çalışmaları yapılmıştır.<sup>189</sup> Bu çalışmaların sonuçları Intravitreal Aflibercept (VEGF trap-eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration çalışmasında ranibizumab tedavisiyle karşılaştırılmıştır. Tüm aflibercept gruplarında elde edilen EİGK artışı klinik anlamda ranibizumab grubuna denk çıkmıştır. Bu sonuçlar aflibercept ve ranibizumab tedavilerini uzun dönemli karşılaştıran Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies çalışmasında da alınmıştır.<sup>190</sup>

#### 4.10. LİPID BİYOKİMYASI

Canlılarda lipid taşıma sistemi, hidrofobik molekülleri gastrointestinal sistem ve karaciğerden kas dokusu ve hormon üretilen dokular gibi hücre içine alındıkları yerlere, plazma içinde taşıma görevini üstlenir. Bu süreçte aracılık eden **apolipoproteinlerin** hem hidrofilik hem de hidrofobik bölgeleri bulunmaktadır, bu amfipatik yapıları sayesinde aköz plazma ortamı ve lipoprotein fosfolipid içeriği arasında köprü görevi üstlenir.

Dolaşım sistemindeki majör lipid tipleri arasında kolesteroller, CE, PL ve TG yer alır. **Kolesterol**, memeli hücre membranını oluşturan elzem yapılardan biridir, aynı zamanda steroid hormonlar ve safra asitleri için substrat görevini üstlenir. Birçok hücre fonksiyonu membran kolesterolüne bağlıdır ve hücreler kolesterol içeriklerini düzenlerler. Plazmada dolaşmakta olan kolesterolün çoğu lipoprotein partiküllerinin içinde CE formundadır.

**Trigliseridler**, 3 yağ asidi zincirine bağlı 3 karbon-gliserol molekülünden oluşurlar. Yağ asidi bileşimi zincir uzunluğuna ve çift karbon bağı varlığına (satürasyon miktarına) göre farklılık gösterir. Nonpolar ve hidrofobik TG molekülleri lipoprotein içinde sarılı bir biçimde taşınır. Lipazlar tarafından TG'lerin hidrolizi ile enerji üretimi için kullanılmakta olan **serbert yağ asitleri** (FA) oluşturulur.

Tüm hücre membranlarının yapıtaşlarından biri olan **fosfolipidler**, 2 adet FA'ya bağlı bir gliserol molekülünden oluşur. FA'lar uzunluk ve satürasyon bakımından farklılık gösterebilir. PL, TG'lere veya kolesterol moleküllerine göre suda daha fazla çözünebilir olup polar yapıdadır.

**Lipoproteinler**, hidrofobik CE ve TG'lerden oluşan hidrofobik bir çekirdek ve onu çevreleyen hidrofilik fosfolipidler ve serbest kolesterolden oluşan kompleks makromoleküllerdir. Lipoproteinlerin proteinden oluşan yarımını apolipoproteinler oluşturur. Lipoproteinler plazmanın aköz ortamı içinde boyut ve dansite olarak, aynı zamanda apolipoprotein ve lipid içerikleri olarak da değişkenlik gösterebilir. Lipoprotein sınıflandırılması, ultrasantrifüjdeki dağılımlanma neticesine göre yapılır, bu dağılım plazmadaki dansitelerini yansıtır. Plazmanın dansitesi 1,006 g/ml'dir. TG'den zengin lipoproteinler olan şilomikronlar, şilomikron kalıntıları ve **çok düşük dansiteli lipoproteinler** (VLDL) plazmadan daha düşük dansiteye sahiptirler. Ultrasantrifüje edilmiş plazmanın en alt kısmında kalan kısmı, **düşük dansiteli lipoprotein** (LDL), **yüksek dansiteli lipoprotein** (HDL) ve **lipoprotein a**'dan oluşur.

Lipoproteinlerin sentezi, salgılanması ve metabolik yolaktaki aktivitesi birçok protein tarafından düzenlenir. Bu proteinlerin karakterizasyonu, moleküler fizyolojinin anlaşılmasına olanak sağlamış ve birçok yeni tedavinin hedef belirleyici bir rol üstlenmiştir. **LDL reseptörünün** (LDL-R) keşfi kolesterol metabolizmasının anlaşılmasında ve reseptör aracılı endositoz konusunda bir dönüm noktası anlamını taşır.<sup>191</sup> LDL-R hücrenin ihtiyacına göre hücre yüzeyinde eksprese edilerek kolesterolün hücre içine girmesini düzenler.

**Makrofajlar**, modifiye (çoğunlukla okside) lipoprotein bağlayan reseptörler eksprese eder. Bu tip çöpçü lipoprotein reseptörleri okside LDL'nin makrofaj içine alınmasında aracılık eder. LDL-R'nin tersine, hücre içi yüksek kolesterol içeriği çöpçü reseptör aktivitesini süprese etmez, bu da subintimal makrofajların bol kolesterol yüklenmesine sebep olur ve **köpük hücresine**, sonrasında **yağlı çizgilenmeye**

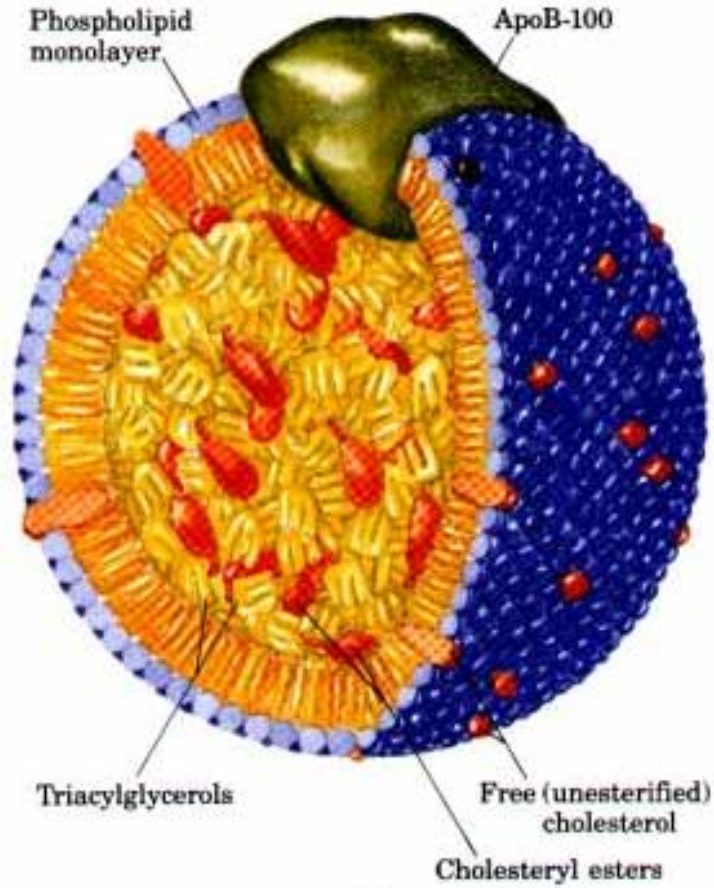
dönüşmelerine olanak sağlar. Endoplazmik retikulum içinde sterol akümüasyonu katlanmamış protein cevabı ile hücrenin apoptozunu teşvik edebilir.<sup>192</sup> Endotel hücreleri de bazı reseptörleri sayesinde modifiye lipoproteinleri hücre içine alabilirler.

#### **4.11. LDL'nin fizikokimyasal özellikleri**

LDL partikülleri, serumda kolesterol taşımakla görevli ana lipoproteinlerdir. Hücreler kolesterolü ya asetat molekülünden enzimatik reaksiyon ile oluşturur ya da LDL partiküllerinden CE halinde elde ederler. Hücrelere LDL girişi, LDL partiküllerinin LDL-R'ye yüksek afinitesi olan apoB apolipoproteinini taşımaları sayesinde LDL-R aracılığıyla gerçekleşir.

Plazma TG seviyesi yükseldiğinde LDL partikülleri içindeki TG oranı artar, CE oranı azalır. LDL partikül boyutlarındaki farklılıklar, içerdikleri TG ve CE oranına bağlı olup LDL içinde TG oranının artıp CE oranının azalması daha küçük boyutta ve dens bir LDL partikülü oluşturur.

İnsan LDL'sinin yapısı incelendiğinde molekülün ortasında CE'den oluşan bir çekirdek ve onu kaplayan fosfolipid ve protein paketi görülür. Dansite gradyan elektroforezde izole edildiğinde 1,019 – 1,063 g/ml dansite aralığındadır. Yaklaşık %50 miktarında kolesterol (UC ve EC), %25 protein, %20 PL ve %5 TG içerir. LDL protein kütesinin >%95'i apo B'dir(549 kDa). Apo B 4536 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. Her bir LDL partikülü 1 molekül apo B taşır. LDL'nin moleküler kütesi 2,4–3,9 mDa'dır.<sup>193</sup>



Şekil 4: bir LDL partikülünün içeriği

Partikülün nonpolar CE ve TG'den oluşan çekirdeği, çevresindeki PL ve FA zincirlerinin arasında serbest kolesterol interkalasyonu halindedir ve bu plazma ile temas halinde olan PL tek katlı yapısında rijidite kazandırır.

LDL aterogenesiste majör bir role sahiptir. Artmış LDL düzeyi, artmış KAH riski ile ilişkilendirilir.<sup>194</sup>

#### 4.11.1. LDL alt grupları

1950'lere kadar plazmadaki lipoprotein komplekslerinin homojen strüktürler olduğu düşünülmekteydi. LDL'nin de birbirinden boyut olarak hafif farkı olan, ortalama partikül boyutu 250Å, pik dansitesi 1,035 g/ml olarak monodispers bir lipoprotein kompleksi olduğu düşünülüyordu. Ne var ki Gofman ve ark'ın 1950'ler ve 1960'lardaki çalışmaları LDL'nin strüktürel anlamda çeşitli olduğunun ilk kanıtlarını ortaya koymuştur. Grup, plazmada farklı yüzme hızlarına sahip kompleksleri monitörize etmek için analitik

ultrasantrifugasyon yöntemi kullanmıştır. LDL majör bir pik üzerinde küçük tepeler halinde görüntülenmiştir.<sup>195</sup>

Fisher ve ark hipertrigliseridemik insanlarda LDL'nin sıvıda yüzme paterninin "polidispers" davranışa sahip olduğuna dikkat çekmiştir. Normotrigliseridemik insanlarda bu davranış paterni monodispers iken hipertrigliseridemik hastalarda LDL paterni analitik santrifugasyon profilinde çeşitli pikler sergilemiştir.<sup>12</sup>

Krauss ve ark'ın çalışmaları LDL'nin strüktürel heterojenitesinin istisna olmaktan ziyade bir norm olduğunu ortaya çıkarmıştır. Araştırmacılar nondenatüre edici gradyan jel elektroforez yöntemi kullanarak toplumda yaygın olan LDL boyut paterninin yaklaşık 260Å olduğunu belirtmiş, bununla beraber birçok kişinin de <250Å partikül boyut profiline sahip olduğunu göstermiştir.<sup>196</sup> Negatif boyalı elektron mikroskopisi çalışmalarına göre dansite arttıkça ortalama partikül çapı düşer.<sup>13</sup>

LDL heterojenitesi izoelektrik noktalar, elektriksel yük, hidrodinamik özellikler ve immünreaktivite açısından farklılık gösterir.<sup>15</sup> 7.4 nötral pH'da LDL elektriksel yükü arasında farklar bulunur.<sup>15,197</sup> Partikülün dansitesi arttıkça negatif yükü de artar. Küçük LDL partikülleri anlamlı miktarda daha az karbonhidrat ve sialik asit içeriğine sahiptir.<sup>197,198</sup>

Farklı metodolojiler ile bugüne kadar 2–38 alt grup (subfraksiyon) ayrıştırılmıştır.<sup>199</sup> Gradyan jel elektroforez veya dansite gradyan santrifügasyon yöntemleri ile LDL'nin 3-5 arası alt gruba ayrıldığı şemalar oluşturuldu.<sup>200,201</sup> Alt gruplar genelde büyük, orta ve küçük LDL olarak 3 majör gruba bölünür. Bu alt grupların plazma konsantrasyonları dansite gradyan santrifügasyon ile içeriğin (protein, PL, kolesterol ve TG) ölçümü ve izolasyonunu takiben kantifiye edilir ve genelde 1,019 – 1,065 g/ml arası dansiteye sahiptir.<sup>201</sup> LDL alt grupları arasında çeşitli fenotipik sınıflandırmalardan Musliner – Krauss<sup>202</sup> ve Austin ve ark<sup>203</sup>,ın yöntemleri en sık kullanılır. Partikül çapı bazlı sınıflandırmada Austin ve ark, lipoprotein çapı >25,5 nm olanlarının A tipi, lipoprotein çapı <25,5 nm'den küçük olanlarının çoğunlukta olduğu profile B tipi patern olmak üzere 2 majör LDL profil paterni önermiştir. Çalışmada toplumun yaklaşık %25'inin B tipi paterne sahip olduğu rapor edilmiş, kadınlarda ve 40 yaşından gençlerde daha az oranda rastlanıldığına dikkat çekilmiştir.<sup>196,204</sup> B tipi patern varlığı, plazma TG düzeyinde orta derecede bir artış ve düşük HDL düzeyi ile ilişkilendirilir. Bu kombiansyona **aterojenik lipid fenotipi** adı verilmiştir. Kombine hiperlipidemili hastalar bu profili sergiler ve

yapılan çalışmaların sonuçların göre dolaşımdaki toplam LDL kütlesine bakılmaksızın KAH için artmış risk sahibi oldukları ifade edilir.<sup>205,206</sup>

LDL alt grupları birtakım genel özellikler paylaşırlar. CE ana lipiddir (%38,3 – 42,8) ve serbest kolesterol dansite arttıkça azalır (%8,5–11,6). TG minör bir komponenttir (%3–5). Protein içeriğinin artmasıyla dansite de artar. Tüm alt gruplarda apo B majör proteindir.

Belirgin LDL alt grup oluşumunun altında yatan biyokimyasal süreç tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Çoğu LDL partikülü daha büyük apo B içeren VLDL gibi karaciğerden salınan partiküllerden orjin alırken LDL'nin de karaciğerden salındığını gösteren kinetik çalışmalar yapılmıştır.<sup>207</sup>

Prekürsör lipoproteinin TG içeriği, lipoliz ile oluşturulan LDL ürününün boyutunun majör belirleyicisidir.<sup>208</sup> Lipoprotein lipaz VLDL çekirdeğinden TG alır ve IDL haline getirir. IDL karaciğer tarafından doğrudan reseptör yönetimli bağlanmayla degrade edilir veya daha ileri ve küçük boyutlu LDL partiküllerine metabolize edilir.

Bazı yüzey bileşenleri (kolesterol, PL, apo C, apo E) serbestleştirilir ve HDL'ye transfer edilir. CE prekürsör lipoproteinde kalır ve kalan lipoprotein CE'den zengin büyük bir LDL haline gelir. Kolesterol ester transfer protein, LDL'den VLDL'ye kolesterol ester taşır ve karşılığında VLDL'den LDL'ye TG taşır.

#### **4.11.2. Alt Grup elde etme yöntemleri**

Klinik laboratuvarlarda LDL partiküllerinin boyut, sayı, dağılım ve kolesterol içeriği yönünden ölçümlemek için nükleer manyetik rezonans, yüksek performanslı likid kromatografi, iyon mobilite analizi, dinamik ışık saçılması gibi yöntemler kullanılmaktadır.<sup>209</sup>

Bu yöntemlerden en sık kullanılan 2 yöntem aşağıda sıralanmıştır:

##### **a. Dansite gradyan ultrasentrifugasyon (DGUC)**

Dansite bazlı sekans ultrasentrifugasyon işleminde LDL 3 veya 4 gruba ayrılır.<sup>210</sup> LDL partikülleri 3 sınıfa ayrıldıklarında LDL I (dansitesi 1,025–1,034 g/ml arasında olan büyük LDL), LDL II (dansitesi 1,034–1,044 g/ml arasında olan orta dansiteli LDL) ve LDL III (dansitesi 1,044–1,060 g/ml arasında olan küçük dens LDL) olarak isimlendirilir. Bazı çalışmalarda daha küçük dens LDL partikülleri de ayrıştırılır ve LDL IV olarak isimlendirilir. LDL III ve IV küçük dens LDL (sd LDL) olarak adlandırılır.<sup>201,211</sup>



Çeşitli DGUC prosedürleri ile çalışılmaktadır.<sup>211</sup> Bu yöntemin ana dezavantajları şunlardır:

- Pahalı ekipman (ultrasantrifuglar ve uygun pervaneler )
- Uzun zaman gerektirme ( istisna: vertikal pervaneler)
- Ultrasantrifugasyon sırasında lipoprotein degradasyonu
- Komplike gradyan hazırlığı
- İyi lipoprotein distribüsyon analizi için çok miktarda plazma gereklidir
- Fraksiyonasyon özel gradyan fraksiyonatör veya tüp dibine delik açma ile başarılmaktadır, 2 teknik de zaman alıcı olup büyük dikkat gerektirmektedir.

DGUC subfraksiyonlar arasında iyi rezolüsyon sağlar ve subfraksiyonların kimyasal analizine izin verir.

b. Elektroforez

DGUC'a göre daha az maliyetli daha hızlı ve küçük hacimli örneklerin çalışılmasına olanak sağlar. HDL ve LDL'nin farklı subfraksiyonlarının daha iyi çözünürlükle ayrışmasını sağlar. Lipoproteinleri boyut ve yüklerine göre ayırır. Lipoproteinler pH 5,5'te izoelektrik noktaya sahiptir, daha yüksek pH'larda negatif yüklenirler.

LDL subfraksiyon analizi nondenatüre edici poliakrilamid gradyan jel elektroforezi ile yapılır. Lipoproteinler elektriksel alanda artan bir poliakrilamid konsantrasyonu gradyanına doğru göç eder. Matriksin por boyutu, akrilamid konsantrasyonu arttıkça dereceli olarak azalır. Partiküllerin migrasyonu partiküler eksklüzyon limitine gelince durur. Genellikle %2-16 poliakrilamid içeren gradyan levha jelleri kullanılır.<sup>196</sup> LDL subfraksiyon ayrılması için <25 µl plazma yeterlidir ve kullanılan voltaja göre 24 saat sürebilir. Zaman kazanmak adına sürekli disk jelleri ortaya çıkmıştır, teknik modifiye edilmiştir.<sup>212,213</sup> Yeni teknikte jel uzunluğu artmış, elektrolit tampon ve jel kompozisyonu optimize edilmiştir. Bu teknikle önceden boyanmış serum örnekleriyle 7 LDL alt grubuna kadar ayırıştırma 70 dakika sürer. Tekniğin DGUC'a göre avantajları şunlardır:

- Daha az maliyet ve daha az komplike ekipman
- Separasyon daha kısa zamanda tamamlanır (özellikle önceden boyanmış serum örnekleriyle disk jelleriyle)
- Elektroforez sırasında lipoprotein degradasyonu olmaz
- Daha basit teknik
- Az hacimli örnek

### 4.11.3. Sd LDL

Krauss ve ark, MI geçiren hastalardaki LDL incelemelerinde anormal küçük bir LDL paterni görmüştür.<sup>214</sup> Bu gözlem bu paternin KAH için bir risk faktörü olarak inceleneceği bir çok çalışmaya yön vermiştir. Küçük dens LDL (Sd LDL) çoğunluğu, LDL kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak 3-7 kat artmış KAH riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>201,215</sup> Aynı zamanda diabetes mellitus (DM), renal hastalık, preeklamside sd LDL artar. Ayrıca sd LDL predominansı, insülin direnci veya metabolik sendromun ana özelliklerine eklenmiştir.<sup>216-219</sup> Sd LDL predominansı olan bir LDL dağılımı çeşitli genetik lokuslarla ilişkilendirilmiştir. Kalıtımlılığı %35-45 oranında gösterilmiştir.<sup>215</sup> Bu özellik genç erkeklerde ve premenopozal kadınlarda düşük olup yaşla artar. Aynı yaşta kadın ve erkeklerde sd LDL'nin görünüş farkı dikkat çekicidir.

Hipertrigliseridemi ve HDL seviyesi düşük insanlarda sd LDL oluşma olasılığı yüksektir. TG yüksekliği, VLDL yüksekliği, HDL düşüklüğü ve sd LDL predominansı aşikar bir dislipemi oluşturur, bu tabloya **aterojenik lipoprotein (lipid) profili** adı verilir.<sup>216</sup>

Çalışmalarda plazma trigliseridinin jel elektroforezde ortaya çıkıp çıkmadığına, pikteki partikül dansitesine veya subfraksiyonların kalifikasyonuna bakılmaksızın sd LDL varlığının KAH riskinin majör bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.<sup>201,220</sup>

Sd LDL'nin hangi koşullarda ortaya çıktığı, insanlarda nasıl oluştuğu hakkında fikir verir. B tipi patern profili, **plazma TG seviyesi** 1,5 mmol/l'yi (~120 mg/dl) geçinceye kadar oluşmamaktadır.<sup>206,221</sup> Çalışmalardan edinilen bilgilere göre LDL boyutundaki değişkenliğin yaklaşık %50'si plazma TG seviyesi tarafından belirlenir.<sup>215,221</sup>

Plazma TG seviyeleri insanlarda arttığında stimüle olan lipoprotein büyük boyutlu VLDL'dir (VLDL 1). Bu lipoprotein aşırı seviyelerde olması sd LDL oluşumu için tetikleyicidir.

Popülasyon ve hamilelik çalışmaları sd LDL oluşumunun bir eşik fenomeni olduğunu varsayar.<sup>221</sup> Yani sd LDL konsantrasyonu toplumda plazma trigliserid seviyesi 0,5'ten 1,5 mmol/l'e çıkana kadar düşük seyrederek. Bu ara seviyede kararlı bir LDL artışı olur fakat orta seviyeli partiküllerde 1,5 mmol/l'nin üzerinde bir plazma LDL konsantrasyonuna toplam LDL konsantrasyonu artmaz, orta boyutlu LDL seviyesinde bir düşme gözlenir, sd LDL'de sivri bir artış gözlenir.

## **Sd LDL'nin aterojenik – trombojenik karakteri**

### **a. Endoteldeki etkileri**

LDL endotelden  $O_2^-$  yapımını artırır ve bazal ve stimüle edilmiş nitrik oksit (NO) üretimini azaltır.<sup>265,266</sup> Sd LDL bu alanda daha güçlüdür. NO üretimi inhibisyonu aterojenik olmakla beraber diğer yandan  $O_2^-$  NO'yu inaktive etmektedir ve LDL'yi okside edebilir.<sup>222,223</sup>

### **b. Artmış transendotel filtrasyon**

Subendotelyuma girme hızı lipoprotein boyutuyla ters orantılı olduğu için sd LDL'nin subendotelyal alana girme kabiliyeti yüksektir.<sup>224</sup>

### **c. Oksidasyona elverişlilik**

Arka arkaya yapılan çalışmalarda sd LDL'nin lipoprotein sınıfı içindeki en hali hazırda okside alt grup olduğu gösterilmiştir.<sup>225</sup> Bu da aterojenik potansiyelini artıran bir faktördür.<sup>226</sup> Okside LDL makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından alınır, bu da kolesterol akümüasyonu, köpük hücre oluşumu ve yağlı çizgilenme ile sonlanır.<sup>227</sup> Sd LDL'nin oksidasyona daha açık olma sebepleri şöyle sıralanabilir:

- Vitamin E, ubiquinol 10 gibi antioksidanların sd LDL'de daha az bulunması<sup>225</sup>
- Sd LDL, strüktürü nedeniyle PUFA'sını serbest radikal atağına ve lipid peroksidasyonuna açık bırakabilir.<sup>227</sup>
- Sd LDL içeriğinde arakidonik asit gibi PUFA büyük boyutlu LDL'den daha çok miktardadır. PUFA oksidasyon sırasında konjuge dienerlere ve diğer oksidasyon ürünlerine degrade edilir.<sup>228</sup> Arakidonik asitin nonenzimatik oksidasyonu bazıları biyolojik olarak aktif olan isoprostanları açığa çıkarır (ör 8-epi-PGF<sub>2a</sub>). Bu durum ateroskleroza katkı sağlamakla beraber bir oksidatif stres ölçütü olarak yorumlanır.<sup>229</sup> Lipid peroksidasyonu, partikül yüzeyindeki fosfolipidlerin PUFA komponentinin oksidasyonu ile başlar ve çekirdeğe doğru yayılır. Partiküldeki serbest kolesterol, yüzeydeki PUFA'ya oksidanların ulaşmasını engeller yani LDL partikülünü oksidatif hasara karşı stabilize eder. Sd LDL görece olarak serbest kolesterolden yoksundur bu yüzden bu koruma mekanizmasından daha az yararlanır.<sup>230,231</sup>

### **d. LDL R'e düşük afinite**

Sd LDL daha büyük boyutlu LDL'lere göre LDL R'ye daha az bağlanır.<sup>232</sup> Bu da sd LDL'nin hepatik kleransın azaltır ve dolaşımda kalma süresini uzatır.

#### **e. İntimal proteoglikanlara artmış bağlanma**

Bu partikül aynı zamanda arter duvarı proteoglikanları ile daha güçlü etkileşir.<sup>233,234</sup> Bu özellik sd LDL'nin subendotelyal boşlukta kalma zamanını ve aterosklerotik değişiklikler oluşma ihtimalini artırır. Yapılan çalışmalarda sd LDL'nin düşük sialik asit içeriği ve içerdiği apo B 100'ün proteoglikanlarla teması etkileyen farklı alanlar ihtiva etmesinin arteriyel intimadaki proteoglikanlar ile etkileşimi etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>225,236</sup> Bu safhadan sonra ekstraselüler lipid akümülyasyonu ve ateroskleroz gelişir.<sup>231</sup>

#### **f. Proagregatuar, vasokonstriktör mediatör formasyonu**

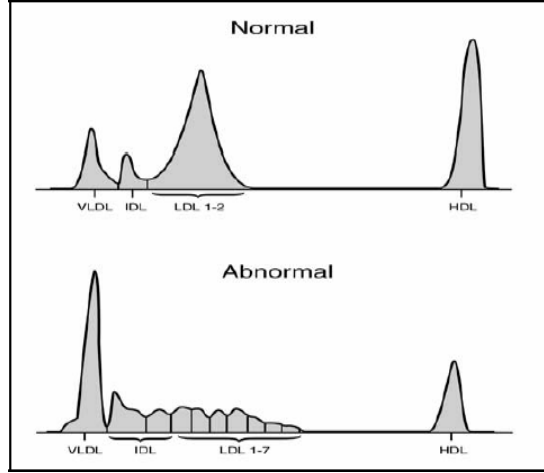
KAH'lı hastalarda LDL partikül boyutu endotel vasodilatör disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Diğer lipoprotein değişkenlerinden bağımsız olarak sd LDL partikülleri tromboksan A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>) sentezini büyük boyutlu LDL partiküllerinden daha fazla stimüle eder.<sup>237</sup> TXA<sub>2</sub>'nin, trombosit agregasyonunu stimüle etmesi ve potent bir vasokonstriktör olması KAH gelişimini hızlandırabilir. Sd LDL'deki arakidonik asidin non enzimatik oksidasyonu ile oluşan 8-epi-PGF<sub>2α</sub> da vasokonstriksiyon ve platelet agregasyonunu teşvik eder.<sup>231,236</sup>

## 5. MATERYAL VE YÖNTEM

TC İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD tanısı konan ve sağlıklı kontrol olan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Tez çalışması TC İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış, hastalardan imzalı bilgilendirilmiş olur belgesi alınmıştır.

Hasta kartlarının retrospektif incelenmesi sonucu YBMD hastalarından nonneovasküler YBMD grubu, muayene bulguları, OKT ve FFA ile saptanmış GA sahibi iken, neovasküler YBMD grubu hastalar ise yine muayene bulguları, OKT ve FFA ile saptanmış KNV sahibi idiler. Bilateral neovasküler veya bilateral nonneovasküler tutulum gösteren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu, refraksiyon muayenesi, gibi anamnez ile kliniğimize müracat etmiş, muayene olmuş ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmuştur. Katılımcıların dahil edilme kriteri 50 yaş üstü olma ve hiçbir ilaç/vitamin desteği/sigara kullanmama, sistemik hastalığı olmama idi. Hastalardan sarı kapaklı 5ml plastik SST jelli tüp içine 5ml kan örneği alındı, tüp içindeki kan pıhtılaştıktan sonra 10 dk 3000 devir/sn'de santrifüje edildi. Jelin üstünde kalan serum, 2 ml'lik plastik tüpler içinde -80°C'de muhafaza edildi.

Lipoprint System (Quantimetrix Corp. Redondo Beach, CA, ABD) LDL subfraksiyon kiti bir lineer poliakrilamid jel elektroforez sistemidir. Sistem içinde LDL en fazla 7 alt gruba ayrıştırılabilir. Alt gruplar en büyük partikülleri içeren LDL-1'den en küçük partikülleri içeren LDL-7'ye kadar isimlendirilir. Büyük partiküllerin yoğunlukta olduğu LDL-1 ve 2'nin lipoprotein profilinin çoğunluğunu oluşturduğu insan tipi A-tipi patern, küçük partiküllerin yoğunlukta olduğu LDL 3-7 arası alt grupların lipoprotein profilinin çoğunluğunu oluşturduğu insan tipi B-tipi patern olarak sınıflanır. (Şekil 5)

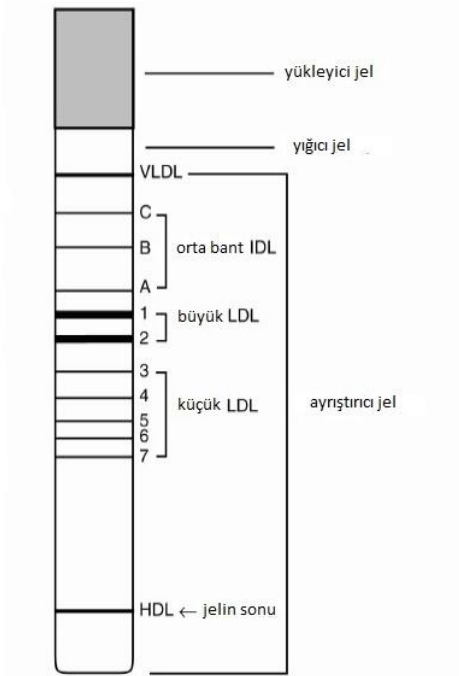


Şekil 5: normal ( A –tipi) ve anormal ( B – tipi) lipoprotein paternleri

### Test prensibi:

Lipoprint LDL kiti aşağıdaki elemanlardan oluşur:

- Cam tüpün içinde önceden hazırlanmış linear poliakrilamid jel (yığıcı jel ve ayrıştırıcı jel) (Şekil 6)
- Lipofilik boya ile birlikte likid yükleyici jel
- Tampon tuzları

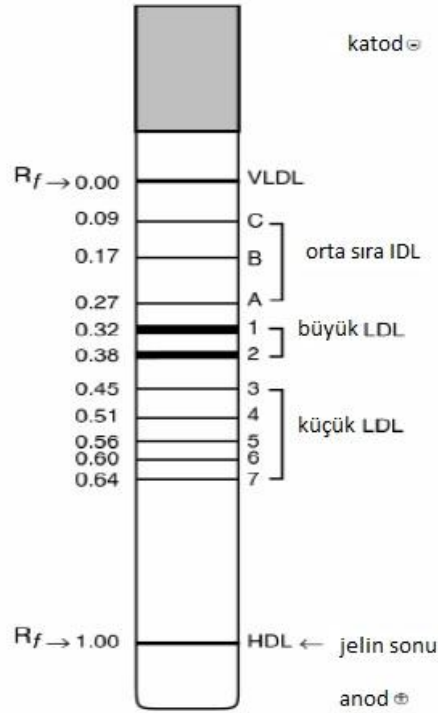


Şekil 6: Lipoprint jel tüp şeması

Boya her lipoproteine, içindeki kolasterol miktarıyla orantılı olarak bağlanır.<sup>238</sup>

Boya almış olan bu lipoproteinler daha sonra elektroforeze tabi tutulur. Elektroforezin ilk safhasında lipoprotein partikülleri yükleyici ve yığıcı jel tarafından keskin ve ince bir bant halinde toplanır. Partiküller, ayrıştırıcı jel matrisi üzerinde göç ederlerken jelin eleksi özelliklerine dayanarak partikül boyutlarına göre büyükten küçüğe doğru lipoprotein bantlarına ayrışır: HDL en uzağa göç eder, onu küçük yoğunluklu LDL, daha büyük ve LDL, orta sıra bantlar (IDL), VLDL izler. Varsa şilomikronlar yığıcı jelin üzerinde kalacak veya yükleyici jelin içinde kalacaklardır.

Tipik bir Lipoprint profili 1 adet VLDL bandı, 3 adet IDL, en fazla 7 adet LDL bandı ve 1 adet HDL bandından oluşur. Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra örnekteki değişik türde boya almış lipoprotein bantları hareket kabiliyetlerine göre, VLDL başlangıç (0) ve HDL sonlanım (1) noktası olacak şekilde tanımlanırlar. (Şekil 7)



Şekil 7: lipoprotein bantlarının hareket kabiliyetlerine göre örnek dizimi

## **Test prosedürü**

100 testlik bir kit şunlardan oluşur:

- Prezervan solüsyon içinde 100 tüp poliakrilamid jel tüp
- LDL yükleyici jel (24ml) ( akrilamid, N, N – metilenbisakrilamid, lipofilik boya, katalist, stabilize edici ajan, tampon içerir)
- LDL tampon tuzu ( 6 şişe) ( tris [hidroksimetil] aminometan ve borik asit içerir)

Örnekler oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat bekletildi. 1200ml distile su içerisinde 1 şişe tampon tuzu çözdürülmekte ve elektrolit tampon solüsyonu hazırlandı. Jel tüpleri hazırlama rafına dizildi, jelin üzerini kaplayan prezervan solüsyon dökülerek tüpler kurumaya bırakıldı. 25µl serum örneği ve üzerine 200µl yükleyici jel yığıcı jelin üzerine pipet yardımıyla kondu. Yükleyici jelin polimerize olması için hazırlanan örnekler beyaz ışık önünde 30dk bekletildi. Polimerizasyon tamamlandıktan sonra tüpler hazırlama rafından alınıp elektroforez haznesinin kapağına yerleştirildi. Hazneye 1000ml elektrolit tampon solüsyonu, kapağa 200ml elektrolit tampon solüsyonu konup elektroforez haznesi güç kaynağına bağlandı, her tüp için 3mA akım gücüne, 500V voltaja ayarlandı. Elektroforez süresi yaklaşık 60dk'dır. Tüpler özel tarayıcıya yerleştirildi ve tarama işlemi başlatıldı. Taranan tüpler daha sonra özel bilgisayar programında kaydedildi, hastaların total kolesterol seviyeleri programa girildi ve program tarafından LDL alt grup profili oluşturuldu.

## **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında niceliksel veri parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## 6. BULGULAR

TC İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tanı ve tedavi almış 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmialtı hasta nonneovasküler tip YBMD, 37 hasta neovasküler tip YBMD tanısı almış olup 21 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların %67'si (n=56) kadın, %33'ü (n=28) erkektir. Nonneovasküler tip YBMD hastalarının %80,1'i (n=21) kadın, %19,9'u (n=5) erkektir. Neovasküler tip YBMD hastalarının %54'ü (n=20) kadın, %45,9'u (n=17) erkektir. Kontrol grubunun %71,4'ü (n=15) kadın, %28,6'si (n=6) erkektir. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı ve sayısı Tablo 4'de belirtilmiştir.



Tablo 3: çalışma grupları ve gruplarının cinsiyet tablosu

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları  $72,1 \pm 9,6$ 'dır. Kadınların yaş ortalamaları  $74,8 \pm 8,1$  olup erkeklerin yaş ortalamaları  $68,3 \pm 8,2$ 'dir. Gruplara göre yaş dağılımı Tablo 5'te belirtilmiştir. Gruplar arasında kadın-erkek nüfusu, toplam ve kadın-erkek yaş ortalamaları bakımından istatistiksel anlamda fark bulunmamaktadır. ( $p > 0,05$ )

	Nonneovasküler YBMD	Neovasküler YBMD	Kontrol
Kadın	77,1±8,3	74,8±8,5	72,6±7,5
Erkek	65,6±8,3	73,5±11	65,6±5,2
Toplam	74,9±10,1	74,2±9,6	70,9±7,3

Tablo 4: Hastaların gruplara göre yaş ortalamaları ve standart sapmaları

Çalışmaya katılan hastaların total kolesterol seviyelerinin ortalaması 223,5±52,3mg/dl, LDL kolesterol seviyelerinin ortalaması 138,6±43,6 mg/dl'dir. Kadınların total kolesterol seviyeleri ortalaması 229,9±53,7 iken erkeklerin total kolesterol düzeyleri ortalaması 189,4±42,5'tir. Kadınların LDL kolesterol seviyeleri ortalaması 142,3±44,3 iken erkeklerin LDL kolesterol düzeyleri ortalaması 128,3±44,9'dur. Kadınlar ve erkekler arasında total kolesterol seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiş ( $p<0,05$ ) fakat LDL kolesterol seviyeleri anlamlı fark göstermemiştir. ( $p>0,05$ ) Gruplara göre total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol bakımından YBMD grupları arasında ve bu gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ) Gruplar kendi içlerinde cinsiyete göre ayrıldığında kontrol grubunda kadın erkek total kolesterol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ( $p<0,05$ ) Bunun dışında grup içi total ve LDL kolesterol seviyeleri bakımından kadın ve erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. ( $p>0,05$ )

	Nonneovasküler YBMD		Neovasküler YBMD		Kontrol	
	Total K	LDL K	Total K	LDL K	Total K	LDL K
Kadın	225±47,8	141,9±47,7	229,9±57,3	140,9±46,1	234,9±56	144,1±39,1
Erkek	207,6±26,4	125,8±43,6	220,8±58,7	136±53	139,9±42,5	123,1±38,1
Toplam	221,7±44,6	138,8±42,5	225,7±57,3	138,7±48,8	223,1±55,1	138,1±39,4

Tablo 5: hastaların total ve LDL kolesterol seviyelerinin gruplara göre dağılımı K: kolesterol

LDL kolesterol alt grupları profillerine göre incelendiğinde hastaların %84,6'ü (n=77) A tipi paterne sahiptir, %15,4'ü (n=14) B tipi paterne sahiptir. Kadın katılımcıların %10,7'si (n=6/56) B paternine sahipken erkek katılımcıların % 21,4'ü (n=6/28) B paterne sahiptir. LDL kolesterol alt gruplarına göre paternleri Tablo 7'de gösterilmiştir. LDL kolesterol alt grupları bakımından nonneovasküler YBMD ve neovasküler YBMD gruplarının arasında ve bu gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p>0,05) Cinsiyet açısından incelendiğinde YBMD grupları arasında ve YBMD grupları ve kontrol grubu arasında kadınlar ve erkeklerde kolesterol alt grupları istatistiksel fark göstermemiştir. (p>0,05)

	Nonneovasküler SMD		Neovasküler SMD		Kontrol	
	A	B	A	B	A	B
<b>Kadın</b>	19	2	18	2	13	2
<b>Erkek</b>	3	2	14	3	5	1
<b>Toplam</b>	22	4	32	5	18	3

Tablo 6: Hastaların gruplara göre LDL kolesterol paternleri ve hasta sayıları

## 7. TARTIŞMA

YBMD gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü ciddi görme bozukluğunun başta gelen sebebidir.<sup>239</sup> 2020'de ABD'de >3 000 000 YBMD hastası olması öngörülmektedir.<sup>240,241</sup> Erken faz YBMD'de drusen formasyonu ve RPE hipo-hiperpigmentasyonu gözlenmekte iken geç faz YBMD Br m, RPE ve koryokapillarisde dejeneratif değişiklikler, GA (nonneovasküler YBMD) veya koryokapillerlerden yeni damar oluşumu (neovasküler YBMD) ile karakterizedir.<sup>242</sup> Günümüzde tedavi seçenekleri çoğunlukla neovasküler YBMD ile sınırlanır.<sup>94</sup>

Potansiyel vasküler temel ilk kez Verhoef ve Grossmann tarafından 1937'de ortaya atıldı. Çalışmada ani görme azalması şikayeti ile başvuran 3 vaka ele alındı. O yıllarda neovasküler YBMD ve diskiform skar kavramı gelişmediğinden dolayı makroskopik incelemede bir tümör türü olduğu düşünülüp gözler enükle edildi. Bu gözlerin mikroskopik incelemesinde Br m çatlakları ve bu çatlaklardan retinaya ilerleyen damarlar ilk kez gösterilmiş, vakalarda RPE altı hemorajilerin olması ve bu damarlanma o zamanın tabiriyle senil diskiform dejenerasyonun patolojisinde kanın yeri olduğu yorumu yapıldı.<sup>93</sup>

Bu zamandan sonra bu konuda birçok çalışma yapıldı. Toplum bazlı bir çalışma olan, 1990- 1993 yılları arasında yürütülen RS'de ateroskleroz – YBMD ilişkisi Vingerling ve ark tarafından 104 YBMD hastası ve 1324 YBMD olmayan katılımcı ile araştırıldı. Karotid bifurkasyonunda plak, YBMD ile 4,7 kat artmış prevalans, karotid arterde plak 2,5 kat, alt ekstremitte arter hastalığı 2,5 kat artmış prevalans göstermiş, bu bulgular araştırmacıları YBMD etiolojisinde aterosklerozun olabileceğini düşündürmüştür.<sup>51</sup> Hyman ve ark'ın yaptığı çok merkezli bir çalışmada kuru ve yaş tip YBMD'nin risk faktörleri, aynı zamanda HT ve ateroskleroz ilişkisi araştırıldı. Kuru, yaş YBMD ve kontrol grubu hastalarına standardize anket, kan örneği, kan basıncı ölçümü ve fundus fotoya tabi tutuldu. Analizde yaş tip YBMD >95mmHg diastolik kan basıncı ile 4,4, antihipertansif medikasyon alımı ile 2,1, kan kolesterol seviyesi ile 2,2 olasılık oranında ilişkili çıktı. Kuru tip YBMD ile kolesterol seviyesi ve HT ilişkili bulunmadı. Bu çalışmanın tartışmasında yaş tip YBMD ve HT'nin benzer patogeneze sahip olabileceği ve kuru ve yaş tip YBMD'nin farklı patolojilere sahip olabileceği söylendi.<sup>55</sup> Bu çalışmada bu tez çalışmasından farklı olarak HT hastaları katılımcı olmuşlardır. Aynı zamanda tez çalışmasında her grupta kolesterol seviyeleri yüksek seyretmektedir. Bu yüzden tez

çalışması, Hyman ve ark'ın çalışmasının sonuçlarından olan kuru YBMD ile kolesterol ilişkisinin bulunmamasını desteklememektedir. Klein ve ark toplum bazlı BDS içinde KAH ve KAH risk faktörleri ile 1988-1990 arası 10 yıllık YBMD insidansı ilişkisi araştırdılar. Katılımcılar 43 – 86 yaşları arasında olup sayıları 2764 idi. İlk vizitte yüksek sistolik kan ve nabız basıncı 10 yıllık RPE değişikliği insidansı ve YBMD ilerlemesi ile ilişkili bulundu. İlk vizitte yüksek HDL GA ile ilişkili bulundu. İnme veya MI hikayesi YBMD insidansı veya ilerlemesi ile ilişkili bulunmadı.<sup>243</sup> Van Leeuwen ve ark'ın RS alt grubu içerisinde yaptıkları çalışmada YBMD olmayan, 55 yaş üzerinde 4822 katılımcı vardı. Ortalama takip süresi olan 5,2 yılda bu katılımcılardan kan basıncı ölçümleri ve karotid arter kalınlığı gibi ateroskleroz belirteci olan ölçümler alındı. Sonuçta yüksek kan ve nabız basıncı ve aterosklerozun YBMD gelişimi için artmış risk taşıdığı savunuldu.<sup>242</sup> Friedman ve ark ve Snow ve ark, çalışmalarında yaş, sigara, HT, yüksek kolesterol seviyeleri, postmenopozal östrojen kullanımı, DM, diyetsel yağ, alkol, antioksidan alımı gibi KAH ve YBMD'nin ortak risk faktörlerinden yola çıkarak YBMD için vasküler hipotezi savundular.<sup>244,245</sup> Bu bulgular ışığında damar intimasında lipid depozisyonu ile başlayan aterosklerotik değişiklikler sonucu sklera ve Br m'da lipid depozisyonu, bu dokuların sertliğinin artması, koryokapillarisin postkapiller direncinin artması ve hidrostatik basınç artışı nedeniyle damar yatağından lipid sızıntısının bazal depozitler ve drusen halinde birikmesi olan YBMD'nin vasküler hipotezinden yola çıkarak tez çalışmasında da kan kolesterol düzeyleri ve LDL alt grubu incelendi. Klein ve ark'ın BDS içinde yaptığı başka bir toplum bazlı prevalans çalışmasında 43-86 yaş arası 4926 kişi ile çalışıldı. KAH ve onun risk faktörleri ile YBMD ilişkisi sorgulandı. YBMD hastası olan kadınlar düşük serum total kolesterol düzeyleri ile, erkekler yüksek HDL seviyeleri ile ilişkilendirildi. KAH hikayesi, HT, kan basıncı düzeyi ile eksüdatif YBMD veya GA arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilemedi.<sup>246</sup> Tez çalışmasında YBMD gruplarında ve kontrol grubunda hem kadınların hem erkeklerin total kolesterol seviyeleri yüksek olması ve gruplar arası total kolesterol seviyelerinde anlamlı fark görülmemesi bu çalışmada savunulan tezi desteklememektedir.

LDL ile YBMD ilişkisini incelemiş çalışmalar mevcuttur. Colak ve ark 79 YBMD hastasında ve 84 yaşça uyumlu kontrol hastasında serum lipoproteinleri, total kolesterol, HDL, LDL, TG, apo B, apo A<sub>1</sub>, lp a ve CRP bakmış ve total kolesterol, LDL ve CRP düzeyi YBMD grubunda yüksek çıkmıştır. Bu çalışmanın yorumu da lipid durum

bozukluğunun ve inflamasyonun YBMD patogeneğinde rol oynayabileceği yönünde oldu.<sup>247</sup> Van Leeuwen ve ark'ın RS bazlı çalışması serum kolesterol düzeylerinin YBMD riski ile ilintili olup olmadığını inlememiştir. 3944 hastanın 400'ü 5,2 yıllık takip süresinde YBMD tanısı aldı. Sonuçta serum yüksek HDL düzeyi ile YBMD riskini artırdığı, total kolesterol ile YBMD arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadığı söylendi.<sup>248</sup> Ablain ve ark, 84 YBMD'li hasta ve 62 sağlıklı, yaş ve cinsiyetçe uyumlu kontrolde total kolesterol, TG, PL, HDL ve LDL bakmış ve bu değerlerin hiçbirini için kontrol ve YBMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadı.<sup>249</sup> Yaylalı ve ark YBMD ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi 40 YBMD hastası ve 30 kontrol ile araştırdı. Total kolesterol seviyeleri yaş tip YBMD hastalarında kuru tip YBMD ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmışken kuru tip YBMD grubu ile kontrol grubu arasında anlamlılık göstermedi. Gruplar arasında TG, VLDL, LDL, HDL, total kolesterol/HDL seviyeleri arasından anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak total kolesterolün eksüdatif YBMD risk faktörü olabileceği savunuldu.<sup>250</sup> Sezgin ve ark YBMD oluşumunda rol oynayan faktörleri araştırdıkları çalışmalarında 42 YBMD hastası ve 30 kontrol katılımcı ile çalıştı. Katılımcılarda hemoglobin, hematokrit, TG, total kolesterol, HDL, LDL, fibrinojen değerleri ölçülmüş, sonuç olarak YBMD grubunda kontrol grubuna göre HDL değerlerinde anlamlı düşüklük, fibrinojen seviyesinde de anlamlı yükseklik saptanmış iken diğer değerler 2 grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu çalışmada LDL değerlerinin YBMD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmemesi tez çalışmamızın sonucuyla aynı olmasına rağmen bu çalışmanın katılımcıları arasında gruplar arası farklı olmayan HT ve DM ve sigara kullanımı olan katılımcılar olması tez çalışmamızın katılımcı özellikleriyle uyuşmamakta olan bir özelliktir. Aynı zamanda YBMD hastalarının sınıflandırmaması çalışmanın zayıf bir noktasıdır.<sup>27</sup> Kan lipid profilinin YBMD hastalarındaki özellikleri hakkında çalışmalarda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bunun nedenleri YBMD gruplandırmasındaki farklılıklar, yaş ortalaması farkları, ilaç/sigara kullanımı ve sistemik hastalık olan katılımcılarla çalışılmasından kaynaklanan hasta gruplarının homojenite eksikliği gibi zayıflıkların olabileceğini düşünülmektedir. Bu tür bir grup homojenitesi, tez çalışmada yakalandığından dolayı tez çalışmasındaki kan lipid profili ile YBMD ilişkisi ile ilgili sonuçların sağlıklı olduğu düşünülmektedir.

Retina içeriğinin %20'sini lipidler oluşturmaktadır. Retinal FA'nın >%50'si doymamıştır, bunların %60'ı PUFA'dır. FrOS'de uzun zincirli n-3 FA olan DHA en fazla

bulunan PUFA'dır.<sup>251</sup> DHA'nın bir memeli hücre membranında en yüksek konsantrasyonda olduğu yer FrOS'dir.<sup>252</sup> PUFA'nın yüksek retinal içeriği ve uzamış ışımaya maruziyeti YBMD patogenezi için oksidatif stresi neden olarak düşündürmüştür.<sup>253</sup>

Enerji kaynakları ökaryotik hücrelerde okside olduğu zaman elektronlar NADH ve FADH<sub>2</sub> gibi redükte elektron taşıyıcıları vasıtasıyla mitokondriye taşınmaktadır. Mitokondride bu taşıyıcılar elektronlarını elektron transport zincirine bırakmakta, sistem içinde çeşitli oksidasyon/redüksiyon reaksiyonları sonucunda moleküler oksijen redükte olmakta ve adenin trifosfat (ATP) sentezi için gerekli olan proton gradyanı oluşmaktadır. Fakat bu reaksiyonlar sürekli %100 verimle çalışmamakta, bazen zincir içinden elektronlar kaçabilmekte ve ROS adı verilen yüksek derecede reaktif oksijen radikalleri oluşabilmektedir. Işık, fotooksidatif stres ile ROS üretimini tetiklemektedir.<sup>253</sup> Bu yüzden retinanın yüksek oksijen kullanımı ve yüksek derecede ışık ışımaya maruz kalması ROS üretimine sebep olabilmektedir. ROS oluşmasından sonra hedef molekülleri okside ederek stabilite kazanmaya çalışmakta, bu durum da başka serbest radikaller üretmektedir. PUFA, içerdiği yüksek oranda konjuge çift bağların elektron donörü gibi davranabilmesinden dolayı oksidasyona çok açıktır. Bu lipidlerin oksidasyonu (**lipid peroksidasyonu**) toksik reaktif aldehid ara ürünleri ortaya çıkarabilmektedir.<sup>254</sup> Linoleik asit peroksidasyonu ile 4-hidroksinonenal (HNA), DHA peroksidasyonu ile karboksietilpirol (CEP) ve malondialdehid (MDA) üretilmektedir, hücrel proteinlerle bileşim oluşturulabilmekte ve YBMD patogenezinde rol oynayabilen ALE üretilebilmektedir.<sup>255</sup>

Tez çalışmasında sd LDL predominansının YBMD hastalarına görülebileceğinin düşünülmesinin nedeni, Sd LDL'nin B tipi lipoprotein paterni oluşturan ve oksidasyon ve aterosklerotik değişiklikler yaratmaya çok elverişli bir LDL tipi olmasından dolayıdır. Bu durum YBMD'nin vasküler (hemodinamik) hipotezi ile beraber oksidatif hasar hipotezini de destekleyen bir durumdur. Bir proteomik analizde YBMD hastalarında drusen proteinlerinde yüksek oranda CEP bileşimi gösterilmiş olması, HNA ve MDA tarafından modifiye edilmiş FrOS proteinlerinin RPE'deki lizozomal degradasyonlarının yavaşlaması<sup>256</sup> da bu hipotezi destekler niteliktedir. Malek ve arkın YBMD ve yaş uyumlu sağlıklı kontrol retinalarında immünhistopatolojik çalışmasında her 2 grupta da sub RPE depozitlerde EC ve UC ile beraber apo B ve apo B mRNA gösterildi. Bu durum yazarlara

lipidlerin serum kaynaklı olabileceği gibi RPE'nin LDL sentezleme kapasitesinin olduğunu düşündürdü.<sup>6</sup> Bu partiküllerin yaşla depozisyonunun Br m üzerinde bir hidrofobik bariyer yaratacağı, koryokapiller ağdan besin değişimini bozacağı ve YBMD bulguları başlatabileceği söylendi.<sup>96</sup>

Lipoprotein metabolizması ve YBMD gelişimi ile ilgili çalışmalarda insan apo B<sub>100</sub> proteini eksprese eden farelerin (apo B<sub>100</sub> fareler) fotooksidatif stres nedeniyle BlamD oluşumuna yatkın olduğu görüldü.<sup>257</sup> Yazarlar hiperlipidemi durumunda RPE'nin lipotoksiteden kaçınmak için apo B<sub>100</sub>'den zengin lipoprotein salgıladığını öne sürdüler. Bu lipoprotein partiküllerinin akümülyasyonunu YBMD ile ilişkilendirdiler.<sup>258</sup> LDL-R olmayan farelerde (LDL-R -/- farelerde) (hiperkolesterolemi modeli) Br m içinde membrana bağlı translüsen partiküller gelişmiş, bunların 2 ay boyunca yüksek yağlı diyet sonrasında sayıca daha çok ve daha kalınlaştıkları gözlemlendi. Normal diyetle beslenen apo B<sub>100</sub> ve LDLR -/- farelerde hem fotopik hem skotopik b-dalga amplitüdüleri düşük izlenmiştir, bu farelerde RPE bazal membranında EC akümülyasyonu izlendi.<sup>306</sup> Bu çalışmalar hiperlipidemi ile sinerjik olarak lipoprotein akümülyasyonunun YBMD patogenezi ile ilgili olduğunu öne sürdüler. Bu bulgular, sd LDL predominansının veya B tipi lipoprotein paterninin YBMD hastalarında hasta olmayan insanlardan farklı olabileceğini düşündürdü.

Tez çalışmasına katılan 84 hastanın 26'sı nonneovasküler YBMD, 37'si neovasküler YBMD, 21'i kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tüm hastaların yaş ortalaması 72,1±9,6 olup gruplar yaş ve cinsiyetçe uyumludur. Kadın sayısı oranı tüm gruplarda daha fazladır. Tüm hastalarımızın total ve LDL kolesterol seviyeleri yüksektir. Neovasküler ve nonneovasküler YBMD grupları arasında ve bu 2 grup ile kontrol grubu arasında total ve LDL kolesterol seviyeleri açısından istatistiksel bir fark bulunamadı. Toplumun yaklaşık %25'inde görülen B tipi LDL kolesterol alt grup paterni tüm hastalarda %14,3 oranında görüldü. Çalışmada kadın katılımcıların %10,7'sinin, erkek katılımcıların % 21,4'ünün B paterne sahip olması literatürle uyumlu niteliktedir. LDL kolesterol yüksekliğinin ateroskleroz gibi YBMD'de de önemli rol oynamasından fikir alınarak çalışılan LDL alt grup profilinin YBMD hastalarında toplumdaki farklı olmadığı sonucuna varıldı. Bu sonuç üzerinde YBMD'nin geniş etyopatolojik yelpazesinin ve risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmeyle beraber özellikle erkek katılımcı gruplarımızın sayısının istatistiksel anlam



için yetersiz olmasının çalışmanın zayıf noktası olarak etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bulguların genişletilmiş fazla olgu sayısı içeren, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünülmektedir.

## 8. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, 26 hastanın nonneovasküler YBMD grubunu oluşturduğu, 37 hastanın neovasküler YBMD grubunu oluşturduğu ve 21 hastanın kontrol grubunu oluşturduğu 84 hasta ile çalışıldı. Gruplar yaş ortalamaları, kadın-erkek sayıları ve yaş ortalamaları, total kolesterol, LDL kolesterol ve LDL alt grup paterni açısından istatistiksel fark göstermedi. Genel olarak kadın hastalarda total kolesterol erkek hastalardan istatistiksel anlamlı yüksek çıkmış, aynı sonuç kontrol grubunda da izlendi. Bunun dışında total kolesterol seviyeleri gruplar arasında kadın-erkek açısından istatistiksel fark göstermedi. Aynı sonuçlar LDL kolesterol ve LDL kolesterol alt grupları için de geçerlidir. Bu sonuçların göstergesi olarak nonneovasküler ve neovasküler YBMD hastalarının kolesterol paternleri toplumdan farklı olmadığı sonucuna varıldı. Çalışmanın bulguları üzerinde YBMD'nin geniş etyopatolojik yelpazesinin ve risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmekle beraber özellikle erkek katılımcı gruplarımızın sayısının istatistiksel anlam için yetersiz olmasının çalışmanın zayıf noktası olarak etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bulguların genişletilmiş fazla olgu sayısı içeren, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünülmektedir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–72.
2. Haimovici R, Gantz DL, Rumelt S, et al. The lipid composition of drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1592–9.
3. Pikuleva IA, Curcio CA. Cholesterol in the retina: The best is yet to come. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Apr 4. [Epub ahead of print]
4. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, et al. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 265–74.
5. Li C-M, Clark M, Rudolf M, et al. Distribution and composition of esterified and unesterified cholesterol in extra-macular drusen. *Exp Eye Res* 2007;85: 192–201.
6. Malek G, Li C-M, Guidry C, et al. Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits in eyes with age-related maculopathy. *Am J Pathol* 2003;162:413–25.
7. Farkas TG, Sylvester V, Archer D, et al. The histochemistry of drusen. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1206–15.
8. Pauleikhoff D, Zuels S, Sheraidah GS, et al. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmol* 1992;99:1548–53.
9. Curcio CA, Presley JB, Medeiros NE, et al. Esterified and unesterified cholesterol in drusen and basal deposits of eyes with age-related maculopathy. *Exp Eye Res* 2005;81:731–41.
10. Wang L, Clark ME, Crossman DK, et al. Abundant lipid and protein components of drusen. *PLoS ONE* 2010 Apr 23;5:e10329
11. Guyton JR, Klemp KF. The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. *Am J Pathol* 1989;134:705–17.
12. Fisher WR. Heterogeneity of plasma low density lipoprotein manifestations of the physiologic phenomenon in man. *Metabolism* 1983;32:283.
13. Shen MMS, Krauss RM, Lindgren FT, Forte TM. Heterogeneity of serum low density lipoproteins in normal human subjects. *J Lipid Res* 1981; 22: 236–244.

14. Baumstark MW, Kreutz W, Berg A, Frey I, Keul J. Structure of human LDL subfractions determined by X ray small angle scattering. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1037: 48–57.
15. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, et al. Further resolution of the low-density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res* 1988; 29: 442–458.
16. Gass, J.D.M., 1967. Pathogenesis of disciform macular detachment of the neuroepithelium.3. Senile disciform macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 63,617-644.
17. Hutchinson, J., Tay,W., 1874. Symmetrical central chorio-retinal disease occurring in senile persons. *R. London Ophthalmic Hosp. Rep. J. Ophthalmic Med. Surg.* 8, 231–244.
18. Deutman, A.F., 1970. Hereditary dystrophies of the central retina and choroid. In: Winkelman, J.E., Crone, R.A. (Eds.), *Perspectives in Ophthalmology*. Excerpta Medica, Amsterdam (Chapter 2).
19. Pagenstecher, H., Genth, C.P., 1875. Atlas der pathologischen Anatomie des Augapfels. In: C.W. Kreidel (Ed.), Wiesbaden.
20. Haab, O., 1885. Erkrankungen der Macula Lutea. *Centralbl Augenheilkd* 9, 384–391.
21. Yarr, M.T., 1898–1899. Central chorioretinitis, resembling an optic disc, in a patient suffering from glucosuria. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc. UK* 19, 68–69.
22. Hartridge, G.,1896. A case of retinitis circinata. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 16, 90-93.
23. Coats, G., 1908. Forms of retinal disease with massive exudation. *R. London Ophthalmic Hosp. Rep.*, 440–525.
24. Holm, E.,1917. Retinitis exsudative externa. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd* 59, 319–352.
25. Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 242-50

26. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991; 98: 1128-1134.
27. Sezgin S, Birinci H, Birinci A, Öge İ, Erkan D. Yaşa bağlı Maküla Dejenerasyonunda Risk Faktörleri. *Ret-vit* 2003; 11: 159,163
28. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:216-9.
29. 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
30. Ergin MH, Koçak N. Yaşa bağlı makula dejeneresansında epidemiyoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 41:1-6.
31. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A ve ark. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.
32. Friedman DS, Kotz J, Bressler NM, Rahmani BJ, Tielsch JM. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1999; 106:1049-1055.
33. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European journal of epidemiology* 2003;18:845-54.
34. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL. 28 000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J ophthalmol* 2005; 89:550-53
35. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Sunlight and the 10 year incidence of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122:750–757.
36. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, et al, Risk factors for incident agerelated macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280–1287.
37. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL, The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am. J. Epidemiol.* 1993;137: 190–200.

38. Bardak Y, Çekiç O, Güven C, Taştan H. Ratlarda Sigara Dumanının Retinal Toksisitesi ( Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı için Elektrom Mikroskopik Model Çalışma) Ret-vit 1999; 7: 188-195
39. Smith W, Mitchell P, Leeder, SR, 1996. Smoking and age-related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study. Arch. Ophthalmol. 114, 1518–1523.
40. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR, Smoking and the 5-years incidence of age-related maculopathy: The Blue Mountain Eye Study. Arch. Ophthalmol. 2002;120:1357–1363.
41. Tan, J.S., Mitchell, P., Kifley, A., Flood, V., Smith, W., Wang, J.J., 2007. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Arch. Ophthalmol. 125, 1089–1095.
42. Tan, J.S., Mitchell, P., Smith, W., Wang, J.J., 2007. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 114, 1143–1150.
43. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research 2001; 20:227-253.
44. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1997; 104: 7-21.
45. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2003; 110:1526-33.
46. Pauleikhoff D, Chen JC, Chiskolm IH, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age related Bruch' s membrane change. Am J Ophthalmol 1990; 109:211-217.
47. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2001; 73: 209-218.
48. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and the risk for advanced age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1191-1199.

49. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts and fish intake. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 1728- 1737.
50. Eye Disease Case-Control Study Group, 1992. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 110, 1701–1708.
51. Vingerling, J.R., Dielemans, I., Bots, M.L., Hofman, A., Grobbee, D.E., de Jong, P.T., 1995. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 142, 404–409.
52. Damar Güngör E, Yülek F, Toklu Y, Uğurlu N, Çakmak HB, Şimşek Ş. Yaşa bağlı Maküla Dejeneresansı Olgularında Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Medical Journal* 2012; 6 : 77-81
53. Snow, K.K., Seddon, J.M., 1999. Do age-related macular degeneration and cardiovascular diseases share common antecedents? *Ophthalmol. Epidemiol.* 6, 125–143.
54. Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 3. *Ophthalmology* 107, 2224–2232.
55. Hyman, L., Schachat, A.P., He, Q., Leske, M., 2000. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration: Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 117, 351–358.
56. Klein, R., Klein, B.E.K., Marino, E.K., Kuller, L.H., Furberg, C., Burke, G.L., Hubbard, L.D., 2003a. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 110, 25–33.
57. Klein, R., Klein, B.E.K., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., 2003. The association of cardiovascular disease with long term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 110, 636–643.
58. van Leeuwen, R., Ikram, M.K., Vingerling, J.R., Witteman, J.C.M., Hofman, A., de Jong, P., 2003. Blood pressure, atherosclerosis and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 3771–3777.

59. van Leeuwen, R., Klaver, C.W., Vingerling, J.R., Hofman, A., de Jong, P.T., 2003. The risk and natural course of age-related maculopathy. Follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.* 121, 519–526.
60. Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., Meuer, S.M., 1997a. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, 7–21.
61. Klein, R., Klein, B.E.K., Jensen, S., 1997b. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, 1804–1812.
62. Wang, J.J., Mitchell, P., Rochtchina, E., Tan, A.G., Wong, T.Y., Klein, R., 2004. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.* 88, 104–109.
63. Wong, T.Y., Klein, R., Sun, C., Mitchell, P., Couper, D.J., Lai, H., Hubbard, L.D., Sharrett, A.R., Atherosclerosis Risk in Communities Study, 2006. Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann. Intern. Med.* 145, 98–106.
64. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:486-95
65. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-1708.
66. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-24
67. 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;119:1417–1436.
68. Klein ML, Francis PJ, Rosner B, et al: CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age- related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1019– 1025.
69. Shen JK, Dong A, Hackett SF, Bell WR, Green WR, Campochiaro PA: Oxidative damage in age- related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007;22: 1301– 1308.



70. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM: Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age- related macular degeneration. *Vision Res* 1996; 36:3003– 3009.
71. Hollyfield JG, Salomon RG, Crabb JW: Proteomic approaches to understanding age- related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2003;533:83– 89.
72. Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, et al: Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:775– 779.
73. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ: Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye* 1995;9:763– 771.
74. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, et al: A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res* 2003;43:2983– 2990.
75. Holz FG, Bindewald- Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz- Valckenberg S: Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in agerelated macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:463– 472.
76. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al: The pivotal role of the complement system in aging and age- related macular degeneration: hypothesis re- visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:95– 112.
77. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF: An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immunemediated processes at the RPE- Bruch's membrane interface in aging and agerelated macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:705– 732.
78. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al: Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2328– 2333.
79. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA: Complement factor H polymorphism and age- related macular degeneration. *Science* 2005;308:421– 424.
80. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age- related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227– 7232.

81. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al: Complement factor H variant increases the risk of age- related macular degeneration. *Science* 2005;308:419– 421.
82. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385– 389.
83. Gold B, Merriam JE, Zernant J, 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.
84. 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.
85. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM: Variation in complement factor 3 is associated with risk of age- related macular degeneration. *Nat Genet* 2007;39:1200– 1201.
86. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al: Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553– 561.
87. Despriet DD, van Duijn CM, Oostra BA, et al: Complement component C3 and risk of age- related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116: 474e2– 480e2.
88. Park KH, Fridley BL, Ryu E, Tosakulwong N, Edwards AO: Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age- related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3386– 3393.
89. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM: Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009;17:100– 104.
90. Gaudric, A., Coscas, M.D., Bird, A.C., 1982. Choroidal ischemia. *Am. J. Ophthalmol.* 94, 489–498.
91. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al 3rd. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112:533-539.
92. Friedman E. Update of the vascular model of AMD. *Br J Ophthalmol* 2004;88:161–163.

93. Verhoeff FH, Grossman HP. The pathogenesis of disciform degeneration of the macula. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1937;35:262–94. 178.
94. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–61.
95. Curcio CA, Johnson M, Huang J-D, et al. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Ret Eye Res* 2009;28:393–422.
96. International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–74.
97. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006;113:260–6.
98. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1484 –98.
99. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570–4.
100. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2237– 41.
101. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:92– 8.
102. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253– 62.
103. Zweifel AZ, Imamura Y, Spaide TC, et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1775– 81.
104. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sarda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee.

- Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120:844-51.
105. Guymer R, Bird A. Age changes in Bruch's membrane and related structures. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. St Louis: Mosby; 2006. p. 1030–9.
106. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res* 2009;9:1–18.
107. Newsome DA, Huh W, Green WR. Bruch's membrane age-related changes vary by region. *Curr Eye Res* 1987;6:1211–21.
108. Sarks, S.H., Cherepanoff, S., Killingsworth, M., Sarks, J.P., 2007. Relationship of basal laminar deposits and membranous debris to the clinical presentation of early age-related maculopathy. *Invest. Ophthalmol.* 48, 968–977.
109. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100: 1519–35.
110. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324–41.
111. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:329–39.
112. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, et al. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:968–77.
113. Lommatzsch A, Hermans P, Müller KD, et al. Are low inflammatory reactions involved in exudative age-related macular degeneration? Morphological and immunohistochemical analysis of AMD associated with basal deposits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:803–10.
114. Marshall GE, Konstas AGP, Reid GG, et al. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposit in the human macula. *Br J Ophthalmol* 1992;76:607–14.
115. Knupp C, Munro PM, Luther PK, et al. Structure of abnormal molecular assemblies (collagen VI) associated with human full thickness macular holes. *J Struct Biol* 2000;129:38–47.
116. Reale E, Groos S, Eckardt U, et al. New components of “basal laminar deposits” in age-related macular degeneration. *Cells, Tissues, Organs* 2008;190: 170–81.

117. Yamada Y, Ishibashi K, Ishibashi K, et al. The expression of advanced glycation endproduct receptors in RPE cells associated with basal deposits in human maculas. *Exp Eye Res* 2006;82:840–8.
118. Marmorstein LY, McLaughlin PJ, Peachey NS, et al. Formation and progression of sub-retinal pigment epithelium deposits in Efemp1 mutation knock-in mice: a model for the early pathogenic course of macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2007;16:2423–32.
119. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552–77.
120. Rudolf M, Malek G, Messinger JD, et al. Sub-retinal drusenoid deposits in human retina: organization and composition. *Exp Eye Res* 2008;87:402–8.
121. Smith RT, Sohrab MA, Busuioc M, et al. Reticular macular disease. *Am J Ophthalmol* 2009;148:733–43 e2.
122. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, et al. Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5009–15.
123. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1992;99:278–86.
124. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1992;99:933–43.
125. Friedman E, van Buskirk EM, Fineberg E, et al. Pathogenesis of senile disciform degeneration of the macula. *XXI Concilium Ophthalmologicum. Mexico: Elsevier; 1971. p. 454–8.*
126. Lengyel I, Tufail A, Hosaini HA, et al. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2886–92.
127. Rudolf M, Clark ME, Chimento M, et al. Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1200–9.
128. Querques G, Guigui B, Leveziel N, et al. Insights into pathology of cuticular drusen from integrated confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging and

- corresponding spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1617–25.
129. Donders F. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Arch Ophthalmol* 1854;1:106–18.
130. Hageman GS, Mullins RF. Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999;5:28.
131. Wedl C. Grundzüge der pathologischen Histologie. Vienna: Carl Gerold & Sohn; 1854.
132. Wolter JR, Falls HF. Bilateral confluent drusen. *Arch Ophthalmol* 1962;68: 219–26.
133. Müller H. Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1856;2:1–69.
134. Hageman GS, Mullins RF. Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999;5:28.
135. Luibl V, Isas JM, Kaye R, et al. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. *J Clin Invest* 2006;116:378–85.
136. Hageman GS, Mullins RG, Russell SR, et al. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. *FASEB J* 1999;13:477–84.
137. Fariss RN, Apte SS, Olsen BR, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 is a component of Bruch's membrane of the eye. *Am J Pathol* 1997;150: 323–8.
138. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, et al. The Alzheimer's A $\beta$ -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11830–5.
139. Nakata K, Crabb JW, Hollyfield JG. Crystallin distribution in Bruch's membrane–choroid complex from AMD and age-matched donor eyes. *Exp Eye Res* 2005;80:821–6.
140. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63: 200–6

141. Anderson DH, Ozaki S, Nealon M, et al. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol* 2001;131:767–81.
142. Li C-M, Chung BH, Presley JB, et al. Lipoprotein-like particles and cholesteryl esters in human Bruch's membrane: initial characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2576–86.
143. Li C-M, Clark ME, Chimento MF, et al. Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3119–28.
144. Curcio CA, Johnson M. Structure, Function and Pathology of Bruch's Membrane in Anatomy and Physiology, Basic Science and Translation to Therapy, Section 1, Chapter 20. P: 466-481
145. Sarks, J.P., Sarks, S.H., Killingsworth, M.C., 1997. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye* 11, 515–522.
146. Killingsworth, M.C., 1995. Angiogenesis in early choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 233, 1995.
147. Feigl B. Age related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Jan;28(1):63-86.
148. Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *J Fr Ophthalmol.* 2005;28:984.
149. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol.* 1999;44:1-29.
150. Ying GS, Folk JC, Klein ML, et al. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology.* 2008;115:1474-9.
151. Wen F, Wu DZ, Wu L, et al. The natural history of dry type of age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao.* 1193;9:31-3.
152. Campochiaro, P., 2004. Ocular neovascularization and excessive vascular permeability. *Expert Opin. Biol. Ther.* 4, 1395–1402.

153. Penfold, P.L., Provis, J.M., Billson, F.A., 1987. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 225, 70–76.
154. Ryan, S.J., Hinton, D.R., Murata, T., 2006. Choroidal neovascularisation. In: Ryan, S.J., Schachar, A.P. (Eds.), *Retina*, fourth ed. Mosby, Philadelphia, pp. 991–1009.
155. Ryan, S.J., 1982. Subretinal neovascularisation. Natural history of an experimental model. *Arch. Ophthalmol.* 100, 1804–1809.
156. Sickenberg M. Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica.* 2001;215:247-53.
157. Schlingemann, R., 2004. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 242, 91–101.
158. Friedman, E., Krupsky, S., Lane, A.M., Oak, S.S., Friedman, E.S., Egan, K., Gragoudas, E.S., 1995. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 102, 640–646.
159. Ciulla, T.A., Harris, A., Chung, H.S., 1999. Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in non-exudative age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 128, 75–80.
160. Ciulla, T.A., Harris, A., Martin, B.J., 2001. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand.* 79, 108–115.
161. Feigl, B., Brown, B., Lovie-Kitchin, J., Swann, P.G., 2007a. Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptor hypothesis (perspective). *Eye* 21, 689–696.
162. Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A. Neovascularization in ocular tissues: mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors. *Klin Oczna.* 2004;106:90-7.
163. Schmidt-Erfurth UM, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:437-51.



164. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:400-12.
165. Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases. *Klin Oczna.* 2010;112:138-46.
166. 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. 2001;119:1417-36.
167. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 May 15;309:2005-15.
168. Maguire M. Baseline characteristics, the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, and their associations in the Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT). *Ophthalmology.* 2004;111:1307-16.
169. Pulido JS. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:85-106.
170. Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: one year results of two randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
171. Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy and Verteporfin in Photodynamic Therapy Study groups.: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No. 1 *Am J Ophthalmol.* 2003;136:407-418.
172. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition

- Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1606-11.
173. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361-72.
174. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
175. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150:315-324
176. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148:43-58.
177. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118:831-9.
178. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118:663-71.
179. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, Seres A, Gekkieva M, Nieweg A, Pilz S; SECURE Study Group. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120:130-9.
180. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119:1175-83.

181. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013 Nov;120:2292-9.
182. Brown DM<sup>1</sup>, Chen E, Mariani A, Major JC Jr; SAVE Study Group. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120:349-54.
183. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 May;120:1046-56.
184. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr Eye Res*. 2010 Feb;35:91-8.
185. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res*. 2009 Mar;34:231-7.
186. Mulcahy MF, Benson AB: Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:997-1005.
187. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:508-12.
188. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119:1388-98.
189. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119:2537-48.

190. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121:193-201.
191. Goldstein JL, Brown MS: the LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. ;29:431
192. Rohrer L, Ohnson PM, Lehner M et al: High Density Lipoprotein Transport Through Aortic Endothelial Cells involves Scavenger Receptors B1 and ATP Binding Casette Transporter G1. *Circ Res* 2009;104:1142
193. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986;256:2835–8.
194. Gofman JW, Delalla O, Glazier F et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary artery disease. *Plasma* 1954;2:413.
195. Krauss DM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res*. 1982 Jan;23:97-104
196. La Belle M, Krauss RM. Differences in carbohydrate content of LDL lipoproteins associated with LDL subclass patterns. *J Lipid Res* 1990; 31: 1577–1588.
197. Jaakkola O, Solakivi T, Tertov VV, et al. Characteristics of low density lipoprotein subfractions from patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 379–385.
198. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterisation of low density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 395–403.
199. Swinkels DW, Hak-Lemmers HL, Demacker PN. Single spin density gradient ultracentrifugation method for the detection and isolation of light and heavy low density lipoprotein subfractions. *J Lipid Res*. 1987 Oct;28:1233-9.
200. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 1994 Apr;106:241-53.

201. Musliner TA, Krauss RM. Lipoprotein subspecies and risk of coronary disease. *Clin Chem* 1988; 34: B78–B83.
202. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 26: 1917–1921.
203. Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:377–83.
204. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542–56.
205. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
206. Barter PJ, Rajaram OV, Liang HQ, Rye KA. Relationship between the size and phospholipid content of LDL lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1993;1166:135–137.
207. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PWF, Schefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentrations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1284–1290.
208. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec 24;414:215–24.
209. Yee MS, Pavitt DV, Tan T, Venkatesan S, Godsland IF, Richmond W, et al. Lipoprotein separation in a novel iodixanol density gradient, for composition, density, and phenotype analysis. *J Lipid Res* 2008;49:1364–71.
210. Griffin BA, Caslake MJ, Yip B, Tait GW, Packard CJ, Shepherd J. Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. *Atherosclerosis* 1990;83:59–67.
211. Naito HK, Wada M, Erhart A, Lewis LA. Polyacrylamide gel disc electrophoresis as a screening procedure for serum lipoprotein abnormalities. *Clin Chem* 1973; 19: 228–234.
212. Muniz N. Measurement of plasma lipoproteins by electrophoresis on polyacrylamide gel. *Clin Chem* 1977; 10: 1826–1833.

213. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002 Sep;43:1363-79.
214. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arteriosclerosis Thromb* 1994; 14: 653–655.
215. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb.* 1992 Dec;12:1496-502.
216. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 2001 Jul;157:211-20.
217. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol.* 1997 Mar;89:403-8.
218. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest.* 1993 Jul;92:141-6.
219. Campos H, Genest Jr. JJ, Blijlevens E et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187–95.
220. Tan CE, Foster L, Caslake MJ, Bedford D, Watson TD, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfraction patterns in normolipemic men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Nov;15:1839-48.
221. Watson TD, Caslake MJ, Freeman DJ, Griffin BA, Hinnie J, Packard CJ, Shepherd J. Determinants of LDL subfraction distribution and concentrations in young normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb.* 1994 Jun;14:902-10.
222. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived factor *Nature* 1986; 320: 454–456.
223. Nordestgaard BG, Nielsen LB. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins, *Curr Opin Lipidol* 1994; 4: 252–257
224. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low

- density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb*. 1991 Mar-Apr ;11: 298-306.
225. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis*. 1992 Apr;93:189-99.
226. Steinberg D, Parsatharathy S, Carew T, Khoo J, Witztum J. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–924.
227. De Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPL, Demacker PNM, Hendriks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation in healthy subjects *Arteriosclerosis Thrombosis* 1991; 11: 298–306
228. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1–9.
229. Tribble DL. Lipoprotein oxidation in dyslipidaemia: insights into general mechanisms affecting lipoprotein oxidative behaviour. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 196–208.
230. Packard CJ. Triacylglycerol rich lipoproteins and the generation of small dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2003 Oct;31:1066-9.
231. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res*. 1991 Nov;32:1741-53.
232. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis*. 1996 Aug 2;124:261-71.
233. Björnheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis*. 1996 Jun;123:43-56.

234. Skálén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002 Jun 13;417:750-4.
235. Rajman I, Eacho PI, Chowienczyk PJ, Ritter JM. LDL particle size: an important drug target? *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Aug;48:125-33.
236. Weisser B, Locher R, de Graaf J, Moser R, Sachinidis A, Vetter W. LDL subfractions increase thromboxane formation in endothelial cells. *Biochim Biophys Res Commun* 1993; 192: 1245–1250.
237. Muniz N. Measurement of Plasma Lipoproteins By Electrophoresis On Polyacrylamide Gel. *Clin Chem*. 1977; 23: 1826-1833.
238. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124:677—82
239. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:257—66
240. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564—72
241. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1474-85
242. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273—80
243. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, et al. Bloodpressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3771—7
244. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:658—63
245. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol*. 1999;6:125—43
246. 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;100:406—14



247. Colak E, Kosanović-Jaković N, Zorić L, Radosavljević A, Stanković S, Majkić-Singh N. The association of lipoprotein parameters and C-reactive protein in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2011;46:125-32.
248. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *Am J Ophthalmol.* 2004;137:750—2
249. Abalain JH, Carre JL, Leglise D, et al. Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels? *Clin Chim Acta.* 2002;326:97—104
250. Yaylalı SA, Akçakaya AA, Acar H, Sönmez A, Aydın N, Erbil H. Yaşa bağlı maküla dejeneresansı gelişiminde serum lipid profilinin rolü. *Ret-Vit* 2007;15:189-92
251. Fliesler SJ, Schroepfer GJ Jr. Sterol composition of bovine retinal rod outer segment membranes and whole retinas. *Biochim Biophys Acta.* 1982;711:138—48
252. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res.* 1983;22: 79—131
253. Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:115—34
254. Catala´ A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38:1482—95
255. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11:81—128
256. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99: 14682—7
257. Kaemmerer E, Schutt F, Krohne TU, et al. Effects of lipid peroxidation--related protein modifications on RPE lysosomal functions and POS phagocytosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1342—7

258. Wang L, Li CM, Rudolf M, et al. Lipoprotein particles of intraocular origin in human Bruch membrane: an unusual lipid profile. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:870—7