



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA SERUM
İNTERLÖKİN 17 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan

HATİCE TÜRKER ASLAN

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

TOKAT 2019



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA SERUM
İNERLÖKİN 17 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan

HATİCE TÜRKER ASLAN

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

TOKAT 2019



Bu tez çalışması;

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
2017/101 nolu proje ile desteklenmiştir.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA SERUM
İNERLÖKİN 17 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü:

Mühür

İmza

T.C.

TOKAT

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağımı gösterdiğimi beyan ederim.

(...../...../ 2019)

Hatice TÜRKER ASLAN

İmzası

TEŞEKKÜR

Her daim yeni düşüncelere ve tartışmaya açık kişiliği ile tez çalışmamın belirlenmesinde, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol göstermiş olan, güler yüzünü hiç esirgemeyen tez danışman hocam, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. H. Ömer ATEŞ**'e, tez çalışmalarım sırasında araştırılacak hasta ve kontrol grubunun oluşturulmasını sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın **Doç. Dr. Sait ALİM** ve Sayın **Dr. Fatma Sevil SARAÇOĞLU**' na ayrıca Yüksek Lisans eğitimim boyunca edindiğim bilgi ve becerilerim oluşmasında emeğini ve bilgisini esirgemeyen Sayın **Doç. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU**' na ve **Doç. Dr. Serbülent YİĞİT**'e teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında ve her ihtiyaç duyduğum anda yardımlarını, desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri Hocalarım Sayın **Nihan BOZKURT** ve **Emel ENSARİ ÖZSOY**'a ayrıca Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı yüksek lisans arkadaşlarım **Tuba ÖZ**'e ve **Burhan ERTEKİN**' e teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan ayrıca yüksek lisans çalışmalarım sırasında gösterdikleri sabır ve ilgiden dolayı **Annem** ve **Babama** saygı ve sevgilerimi sunarım. Tanıdığım günden beri her anımı paylaştığım, bana desteğini hiç esirgemeyen ve beni hep mutlu eden **Eşime** ve biricik canım **Oğluma** en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmayı destekleyen Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu'na (2017/101 Nolu Proje) desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA SERUM İNERLÖKİN 17 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice TÜRKER ASLAN, Yüksek Lisans Tezi
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, 2019

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), dünya genelinde yaşlılar arasında geri dönüşümü olmayan görme bozukluğu olup körlüğün önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. YBMD, hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik faktörlerin YBMD'nin insidansı ve progresyonuna etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konulmaktadır.

İnterlökinler; hücre içi iletişimi, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, immün sistemin gelişiminde ve homeostazında önemli rol oynayan, sitokin ailesinin bir alt kümesi olan protein yapılı moleküllerdir. İnterlökinler sentezlendikleri yere ve yaptıkları görevlere göre çeşitlilik göstermektedirler. İnterlökin 17, Th17 hücreleri tarafından üretilmesine rağmen bunun dışında çok çeşitli hücre tarafından da üretildiği bilinmektedir.

Bu çalışmada, serum interlökin 17'nin yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile olan ilişkisi değerlendirildi. 100 YBMD li hasta ile 100 sağlıklı kontrol dâhil edilen bu çalışmada ELİSA tekniği kullanıldı. Çalışma sonuçlarımızda, interlökin 17 seviyesinin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak incelendiğinde farklı olduğu bulunmuştur ($p:0,001$). Hasta bireylerde cinsiyet farklılığının ise interlökin 17 seviyesini etkilemediği bulunmuştur. Sonuç olarak, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile serum interlökin 17 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Elisa, İnterlökin 17.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF LEVEL OF SERUM INTERLEUKIN 17 IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Hatice TÜRKER ASLAN, Master Thesis
Gaziosmanpaşa University, Tokat, 2019

Age-related macular degeneration (AMD) is a non-recyclable visual disorder among elderly people worldwide and AMD is one of the leading causes of blindness. AMD is a multifactorial disease in which both environmental and genetic factors are effective. The effect of genetic factors on the incidence and progression of AMD is demonstrated in studies.

Interleukin, protein structure molecules are a subset of cytokine family which regulate intracellular communication, cell growth and differentiation and play an important role in the development and homeostasis of the immune system. Interleukins vary according to the place they are synthesized and the tasks they do. Although interleukin 17 is produced by Th17 cells, it is also known to be produced by a wide variety of cells.

In this study, the relationship of serum interleukin 17 with age-related macular degeneration was evaluated. In this study which included 100 patients with AMD and 100 healthy controls, elisa technique was used. In the results of the study, the differences between the patient and control groups of interleukin 17 levels was found statistically significant ($p:0.001$). It was found that gender difference in patients did not affect interleukin 17 levels. In conclusion, there was a significant relationship between age-related macular degeneration and serum interleukin 17.

Key words: Age-related macular degeneration, Elisa, Interleukin 17.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU	3
2.2.YBMD TARİHÇESİ.....	6
2.3.YBMD' NİN KLİNİK TİPLERİ.....	6
2.3.1.Atrofik (non-neovasküler, kuru) Tip YBMD	7
2.3.2.Eksudatif (Neovasküler - Yaş - Islak) Tip YBMD.....	10
2.4.YBMD PATOFİZYOLOJİSİ.....	11
2.5.YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ	12
2.6.YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.6.1.Yaş.....	14
2.6.2.Irk	15
2.6.3.Cinsiyet.....	16
2.6.4.Genetik	17
2.6.5. İris Rengi	17
2.6.6. Sigara	17
2.6.7.Alkol tüketimi.....	18
2.7.8. Obezite.....	18
2.6.9. Beslenme	18
2.6.10. Güneş Işığı.....	18
2.6.11. Kalp Damar Hastalıkları.....	18
2.6.12. Hipertansiyon	19
2.6.13. Diyabet	19
2.6.14. Hiperlipidemi.....	19

2.6.15. Hipotiroidi	19
2.7.YBMD' DE TEŞHİS ve TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	20
2.8.YBMD VE GENETİK.....	23
2.9.SİTOKİNLER	24
2.9.1.İnterlökinler	26
2.9.2.İnterlökin 17(IL 17).....	29
3.MATERYAL VE METOD	33
3.1.HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TOPLANMASI	33
3.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER.....	35
3.2.1.Cihazlar ve Sarf Malzemeler	35
3.2.2.Kimyasal Maddeler, kit ve kit içeriği	35
3.3.YÖNTEM.....	36
3.3.1. Kan Serumlarının Elde Edilmesi	36
3.3.2. Elisa Testlerinin Yapılması	36
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLolar LİSTESİ**Sayfa**

Tablo 2.1.: Risk Faktörleri.....	14
Tablo 2.2.: YBMD'nin yaşa göre prevalansı-yaşa özgü popülasyonun yüzdesi.....	15
Tablo 2.3.: İnterlökin çeşitleri, ana hücre kaynağı ve fonksiyonu.....	26
Tablo 3.1.: Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.....	34
Tablo 3.2.: Standard Çözeltilerin Seyreltilme Basamakları.....	37
Tablo 4.1.: Hasta IL 17 seviyeleri.....	43
Tablo 4.2.: Kontrol IL 17 seviyeleri.....	44
Tablo 4.3.: Hasta grubuna ait ortalama IL 17 seviyeleri.....	45
Tablo 4.4.: Kontrol grubuna ait ortalama IL 17 seviyeleri.....	45
Tablo 4.5.: Hasta ve kontrol grubuna ait IL 17 nin p değeri.....	46
Tablo 4.6.: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı.....	46
Tablo 4.7.: Hasta grubunun cinsiyete göre p değeri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.: Gözün anatomik yapısı.....	3
Şekil 2.2.: Makula anatomisi	4
Şekil 2.3.: Dünya genelinde körlüğün sebepleri	4
Şekil 2.4.: YBMD olan bireyin görme şekli	5
Şekil 2.5.: YBMD hastasına ait kuru ve yaş tip OCT görüntüsü	7
Şekil 2.6.: YBMD li gözdeki drusen oluşumunun görüntüsü.....	8
Şekil 2.7.: RPE altındaki depozitler bazal laminer ve bazal lineer birikintiler.....	10
Şekil 2.8.: 2010 yılında ABD' de, YBMD nin yaş ve ırk prevalans oranları.....	16
Şekil 2.9.: 2010 yılında ABD'de YBMD nin cinsiyet prevalansı.....	16
Şekil 2.10.: Amsler grid testi.....	21
Şekil 2.11.: Sitokinlerin taşınma yolları.....	25
Şekil 2.12.: Öncü Th hücrelerinin farklılaşması.....	28
Şekil 2.13.: Th17 farklılaşmasındaki adımlar.....	29
Şekil 2.14.: IL 17 Düzenlemesine Etki Eden Faktörler.....	30
Şekil 2.15.: Treg / Th17 dengesi.....	31
Şekil 3.1.: Standard tüplerin numaralandırılması.....	37
Şekil 3.2.: Plate Numaralandırma İşlemi.....	38
Şekil 3.3.: Plate'e Substrate Çözeltilerinin Konulmasından Sonraki Hali.....	39
Şekil 3.4.: Plate'e Stop Solution Ekleme İşlemi ve Renk Değişimi.....	40
Şekil 3.5.: Plate deki Renk Değişiminin Tamamlanması.....	40
Şekil 3.6.: Plate'in Elisa Cihazına Yerleştirilmesi.....	41

KISALTMALAR VE SİMGELER

Kısaltmalar

ABD: Amerika Birleşik Devleti

AP-1: Transkripsiyon Faktör Aktivatör Proteini 1

ApoE: Apolipoprotein E

AREDS: Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması

ARMS2: Age-Related Maculopathy Susceptibility 2

Batf: B hücresi aktive edici transkripsiyon faktörü

BLK: Boş

CFB: Kompleman Faktörü B

CFH: Kompleman Faktörü H

CSF: Koloni Stimüle Edici Faktör

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testi

FDT: Fotodinamik Tedavi

FFA: Fundus Floresein Anjiografi

Foxp3: Çatallı Kutu Proteini P3

GA: Cografi Atrofi

GATA-3: GATA bağlayıcı proteini 3

HRP: Yaban turpu peroksidazı

HTRA1: HtrA Serine Peptidase 1

ICG: İndosiyenin Yeşil Anjiografi

IFN: Interferon

IgA: İmmünoglobülin A

IgE: İmmünoglobülin E

IgM: İmmünoglobülin M

IL 17: İnterlökin 17

IL: İnterlökin

IL17R: İnterlökin 17 reseptörü

- IRF4:** İnterferon Regulatory Faktor 4
- KNV:** Koroid Neovaskülarizasyon
- MHC:** Ana doku uyumluluk bileşeni
- NK:** Doğal öldürücü
- OCT:** Optik Koherans Tomografisi
- PED:** Pigment Epitel Dekolmanı
- RA:** Ramatoid artirit
- ROBO1:** Roundabout, Axon Guidance Receptor, Homolog 1
- RORA:** Retinoic Acid-related orphan receptor A
- ROR α :** Retinoic Acid-related orphan receptor α
- ROR γ :** Retinoic Acid-Related Orphan Receptor γ
- RPE:** Retine Pigment Epiteli
- SNP:** Tek bir nükleotid polimorfizmi
- STAT3:** Transkripsiyon Protein 3 Aktivatör
- STD:** Standard
- TGF:** Transforme Edici Büyüme Faktör
- Th:** T Yardımcı Hücreleri
- TNF:** Tümör Nekroz Faktör
- Treg:** Düzenleyici T hücreleri
- VA:** Görme Keskinliği
- VEGF:** Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- YBMD:** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyon

Singeler

°C: Santigrat Derece

dk: Dakika

ml: mililitre

mm: milimetre

nm: nanometre

rpm: dakikadaki devir

µl: mikrolitre

µm: mikrometre



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) yaşlılarda geri dönüşü olmayan görme bozukluğuna ve körlüğe neden olan bir hastalıktır (Taipale ve ark., 2018). Dünya çapında ise yasal körlüklerin %8,7'ini oluştururken, diğer görme bozukluğu olan katarakt ve glokomdan sonra 3. sırada yer almaktadır (Batman ve Çalış, 2017; Spooner ve ark., 2018).

YBMD' nin en büyük risk faktörü yaşlanma olup ABD' de 2050 yılında bu hastalıktan etkilenecek kişi sayısı 22 milyona, tüm dünyada ise 288 milyona çıkacağı düşünülmektedir. YBMD prevalansının tüm yayılcı kanserlerin toplamıyla eşit, Alzheimer hastalığının ise iki katından daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Yılmaz, 2017). YBMD hastalarının görme keskinliği (VA) yasal körlük seviyesine ulaşmadan çok önce, görülen ilk belirtilerden biri günlük hayatta yüz tanımada güçlük çekiyor olmalarıdır. YBMD' ye yakalanan bir bireyin hayatında ekonomik olarak bir etki yapmanın dışında büyük bir sosyal maliyete sahip olabileceği açıktır (Vottonen ve ark., 2017). Makula tabakasında drusen birikimi, retina pigment epitelindeki değişiklikler ile karakterize olan kuru tip (%90) ve bu dejeneratif değişikliklere koroid neovasülarizasyonu'nun eşlik ettiği yaş tip (%10) makula dejenerasyonu olarak iki gruba ayrılmaktadır (Süllü, 2017; Baek ve ark., 2018).

YBMD' de yaş, cinsiyet gibi genetik faktörlerin yanı sıra, sigara ve alkol tüketimi, beslenme, obezite, diyabet gibi çeşitli çevresel faktörler hastalığın oluşmasında ve gelişiminde etki eden risk faktörleridir (Buschini ve ark., 2014; Thapa ve ark., 2017). YBMD görülen bireylerin aile geçmişleri ve genetik analizlerinden elde edilen kanıtlar değerlendirildiğinde, genetik faktörlerin bu hastalığın fizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir (Canter ve ark., 2008).

Sitokinler, doğal ve kazanılmış immünitede rol alan ve hücrelerin immün fonksiyonlarını düzenlenmesini sağlayan protein yapılı moleküllerdir (Abbas ve ark., 2015). İnterlökinler ise sitokinlerin bir alt kümesi olup, hücre içi iletişiminin düzenlenmesi, hücre büyümesinin ve farklılaşmasının düzenlenmesinin yanı sıra immün

sistemin gelişiminde ve homeostazında da önemli rol oynayan küçük moleküllerdir (Magyari ve ark., 2014).

Yapılan çalışmalarda, YBMD' nin oluşumunda ve ilerlemesinde birçok genin ilgili olduğu görülmüş ve özellikle IL-17 üreten T hücresinin çeşitli otoimmün hastalıkların oluşmasında ve gelişmesinde rol oynadığı ortaya konmuştur (Park ve ark., 2005; Liu ve ark., 2011).

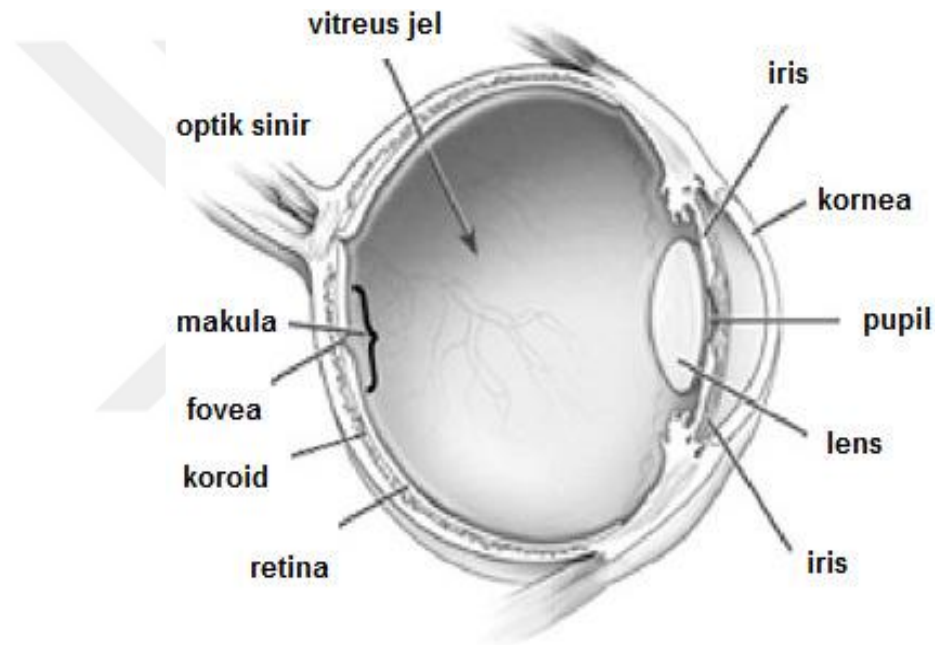
İnterlökin-17, esas olarak T hücrelerinden üretilirken ayrıca nötrofillerden, monositlerden, makrofajlardan, mast hücrelerinden de türetilmiş bir pro-enflamatuar sitokin olduğu bilinmektedir (Mai ve ark., 2011).

Yaptığımız bu tez çalışmasında Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile serum İnterlökin-17 seviyesinin olası bir ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

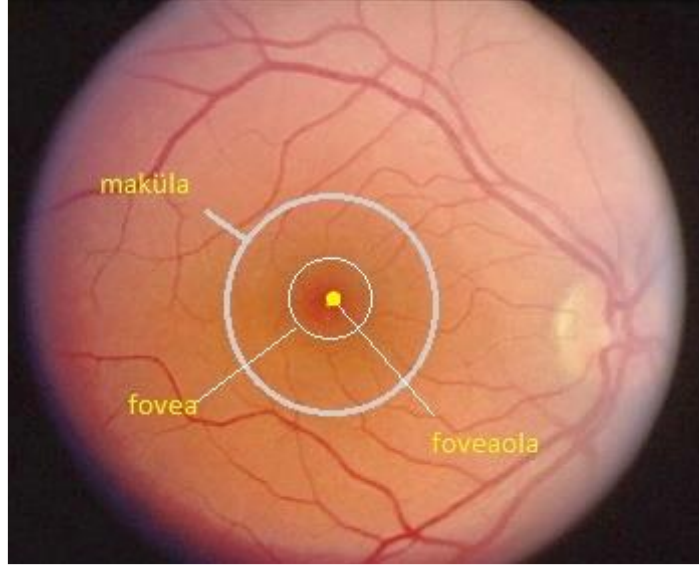
2.1. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD); keskin ve net görüşten sorumlu olan fotoreseptörlü retinanın bir parçası olan makulayı yavaş yavaş bozan ve yok eden bir göz hastalığıdır (Schleicher ve ark., 2013).



Şekil 2.1.: Gözün anatomik yapısı (Hazan, 2009)

Şekil 2.1 ve 2.2 de görüldüğü üzere makula, gözün arka kısmında bulunan yaklaşık 6 mm çapında bir bölge olup, merkezinde fovea adı verilen bir alan bulunur. En belirgin özelliği çok sayıda sıralı gangliyon hücre içermesidir, ayrıca retinada en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgedir. Bu kısımda bulunan karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür ve bundan dolayı YBMD ye sarı nokta hastalığı da denilmektedir (Bok, 2002; Haboğlu, 2009).

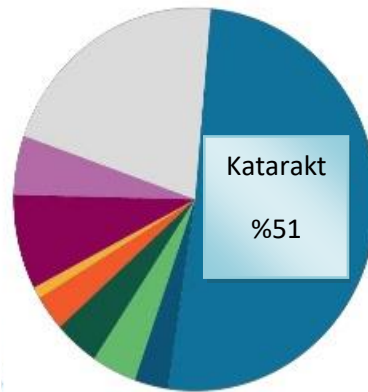


Şekil 2.2.: Makula anatomisi (Öztürk, 2015)

Yaşa bağlı makûla dejenerasyonu, gözde görülen bir retinal bozukluktur ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (şekil 2.3) geri dönüşümü olmayan körlüklerde dünya genelinde üçüncü sırada yer almaktadır (Spencer ve ark., 2008; Öztürk, 2009; Azuma ve ark., 2018).

KÖRLÜĞÜN NEDENLERİ

BİLİNMEYEN %21
 YBMD %5
 GLOKOM %8
 DİABETİK RETİNOPATİ %1
 ÇOÇUK KÖRLÜĞÜ %4
 TRAHOM %3
 KORNEA OPASİT %4
 KIRILMA HATALARI %3



Şekil 2.3.: Dünya genelinde körlüğün sebepleri (<http://www.bbsedona.net/causes-of-blindness.htm>, 2019)

YBMD, gelişmiş ülkelerde özellikle 50 yaş ve üstü bireylerde görülmektedir (Rodriguez ve ark., 2018). Koroidal neovasküler membran büyümesi ve seröz retinal pigment epitelyal (RPE) dekolmanı ile karakterize olan YBMD ileri derece görme kaybı olan vakaların %90' ından fazlasını oluşturmaktadır (Agarwal ve ark., 2015).

YBMD' nin ilerleyen evrelerinde bireylerin okuma, yüzleri seçme ve tanıma, ayrıca araba kullanma gibi günlük hayatsal faaliyetlerde ciddi zorluk yaşadıkları görülmüştür (Pennington ve DeAngelis, 2016). Bu bireylerin nasıl gördüğü şekil 2.4 de verilmiştir.



Şekil 2.4.: YBMD olan bireyin görme şekli (<http://www.goz.kim/forum-6-sari-nokta-hastaligi----yasa-b.html>, 2019)

2.2. YBMD TARİHÇESİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilk olarak literatürde 1874'te "yaşlılarda görülen simetrik merkezi koroido-retinal hastalık" olarak geçmektedir (De Jong, 2006). Daha sonrasında ise 1885'te bilim insanı Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki bireylerde gözün makula kısmında merkezi görme keskinliğinde azalma ile belirginleşen bir hastalık olan YBMD tanımlanmıştır (Haab, 1985). 1905 yılında Oeller, 1923 yılında Coppez ve Danis, 1926'da Junius ve Kuhnt ve 1929 yılında Verhoeff ve Grossmann tarafından YBMD hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1967 yılında ise bilim insanı Gass, senil makula koroid dejenerasyonu terimini kullanmıştır (Öztürk, 2009).

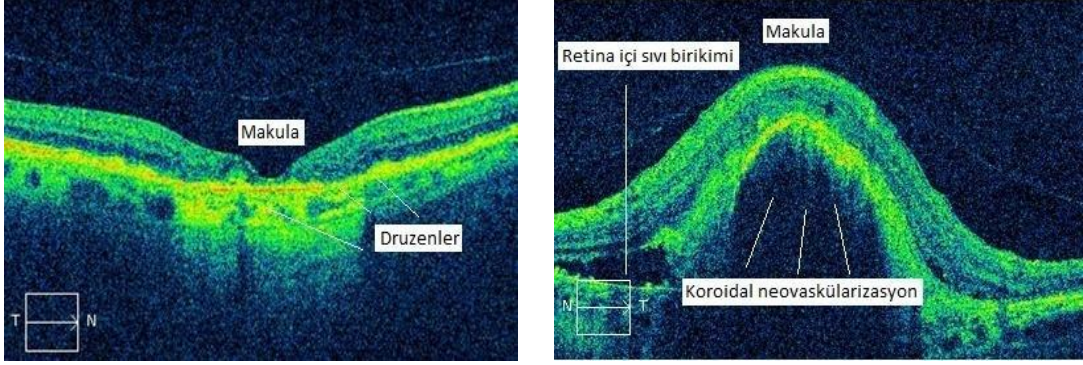
2.3. YBMD' NİN KLİNİK TİPLERİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu;

- Atrofik tip (kuru, non-neovasküler veya eksüdatif olmayan)
- Eksüdatif tip (yaş veya neovasküler) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır ve şekil 2.5 de gösterilmiştir (Ho, 2008; Öztürk, 2009).

Eksüdatif yani yaş tip olarak bilinen YBMD, hastaların %10-15'ini oluştururken makulanın altında veya içinde koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile karakterize edilir, eksüdatif olmayan yani kuru tip YBMD ise, hastaların çoğunluğunu (%85-90) oluştururken, drusen ve retinal pigment epitelindeki değişiklikleri ile karakterize edilmektedir (Takahashi ve ark., 2017; Rodriguez ve ark., 2018).

Atrofik tip YBMD yavaş ilerleme gösterir, genellikle görme kaybı oluşturmaz. Eksüdatif tip YBMD ise hızlı ilerleme gösterir ve bu hastalığa bağlı görme kayıplarının %80-90 oranında sorumlu olduğu düşünülmektedir. Atrofik tip YBMD teşhisi konulan hastalarının yaklaşık olarak %10-20'sinde yaşamlarının ilerleyen zamanlarında eksüdatif tip YBMD' ye dönüşüm görülmüştür (Stone ve ark., 2001; Öztürk, 2009; Kuru ve ark., 2015; Çelik, 2016).



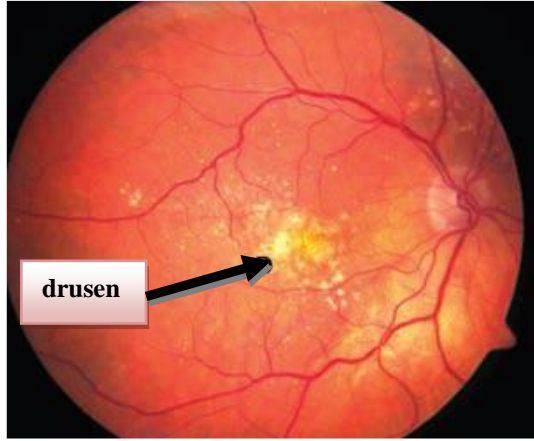
a) Kuru tip

b) yaş tip

Şekil 2.5.: YBMD hastasına ait kuru ve yaş tip OCT görüntüsü (Terzi Arıkan, 2014)

2.3.1. Atrofik (non-neovasküler, kuru) Tip YBMD

Kuru tip YBMD, coğrafi atrofi (GA) olarak da isimlendirilip, Retina Pigment Epiteli (RPE) atrofisi ile karakterize edilmektedir (Buschini ve ark., 2015; Çelik, 2016). Kuru YBMD, drusen (şekil 2.6) adı verilen pigment değişiklikleri ile karakterizedir (Spooner ve ark., 2018). Bu yapılar RPE ve bruch membranı arasındaki retina altı pigment epitelyumunda görülen sarı renkli birikintilerdir (Ho, 2008). Genellikle bu birikintilerin içeriği RPE kalıntıları, lipoproteinler, glikoproteinler ve trombosit kalıntıları gibi atık ürünlerken ayrıca dendritik hücre uzantıları ve immunoglobulinlerden de meydana gelmektedir (Kurtboğan, 2007; Atabilen ve Tek Acar, 2018).



Şekil 2.6.: YBMD'li gözdeki drusen oluşumunun görüntüsü (Noble ve Chaudhary, 2010)

Retinadaki, drusenlerin varlığı aslında yaşam döngüsünün ilerleyen zamanları için olası bir durumdur (Atabilen ve Tek Acar, 2018). Drusen birikintilerinin artması, olması gerekenden çok büyümesi ve pigment yapısının bozulması gibi durumlar YBMD oluşma olasılığını artırmaktadır (Hocaoğlu ve ark., 2017).

Atrofik YBMD' nin, kısmen drusen sayısı ve yapısı ile karakterize edilen, erken YBMD, orta YBMD ve ileri YBMD olmak üzere üç aşaması görülmektedir. Erken YBMD, genellikle küçük (<63 μm) veya birkaç orta ölçekli (<125 μm) drusen ile belirtilirken orta seviye YBMD, birçok orta boy drusen veya bir ve birden fazla büyük boy drusen ile belirtilmektedir. Coğrafi atrofi olarak da bilinen ileri seviye kuru tip YBMD ise, keskin kenar boşlukları olan drusenle belirlenmektedir. Ayrıca, makulada RPE ve fotoreseptörlerin fonksiyonunu kaybedip ölümünün yanı sıra sıklıkla büyük ve bol miktarda drusen vardır (Schleicher ve ark., 2013). Geç evre YBMD' nin özellikleri arasında koroid neovaskülarizasyonunu içerir olması görülmektedir ve her yıl GA' lı hastaların %7' sinde KNV geliştiği tespit edilmiştir (Krogh Nielsen ve ark., 2019).

Sonuç olarak da, coğrafi atrofisi olan hastalar ciddi görme kaybı yaşarlar (Schleicher ve ark., 2013). Drusen de kendi içinde yapısına göre gruplandırılmaktadır (Kayıkçıoğlu, 2017).

Drusen Çeşitleri:

- Sert drusen
- Yumuşak drusen
- Gerileyen drusen
- Subretinal drusenoidler
- Bazal laminer drusen

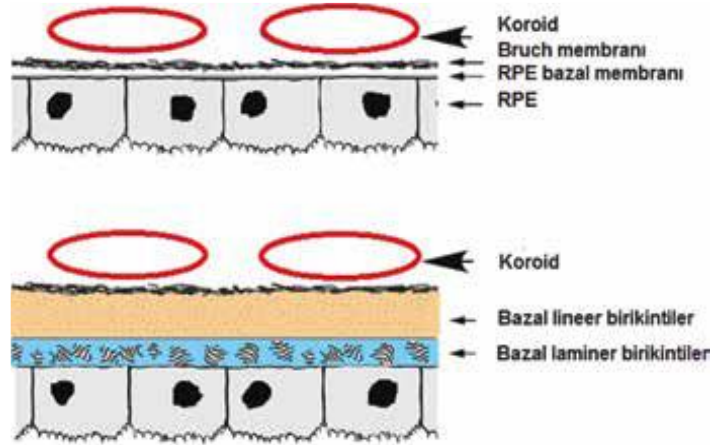
Sert drusen: çapları 60 mikron civarında, belirgin sınırlara sahip sarı veya gri renkteki yapılardır. Ortalama 40 yaş üstü bireylerde yaygın olarak görülür (Akar, 2007; Arf ve Karaçorlu, 2015; Kayıkçioğlu, 2017).

Yumuşak drusen: çapları 60 mikrondan büyük, sarı renkli sınırları belirsiz olan yapılardır. Kendi içlerinde bu yapılar birleşme olasılığı yüksektir (Akar, 2007). Bu drusen tipi ortalama 40 ile 55 yaş arlığında görülme olasılığı %1,9 iken, 75 yaş ve üzerinde ise görülme olasılığı %24 tür (Candemir, 2009).

Gerileyen drusen: değişken büyüklüklerde olup beyazımsı ve sınırları keskindir (Atmaca ve Batioğlu, 1992).

Subretinal drusenoidler: fotoreseptörler ve retinal pigment epitelini (RPE) tabakası arasında bulunan hücre dışı yapılardır (zhang ve ark., 2018). Genellikle sarı renkte ve ağ şeklinedirler (Arf ve Karaçorlu, 2015).

Bazal laminer drusen: daha genç yaşlarda görülen 20-75 mikron büyüklüğünde retina altı yapılardır. Retina pigment epitelini bazal membranındaki bölgesel olarak kalınlaşmasıdır (Akar, 2007). Şekil 2.7 de gösterilmiştir.



Şekil 2.7.: RPE altındaki depozitler bazal laminer veya bazal lineer birikintileri (Hocaoğlu ve ark., 2017).

Drusen varlığı tespit edilen hastalarda görme keskinliğini etkileyen en önemli faktör eksüdatif YBMD ye ilerlemesidir (Arf ve Karaçorlu, 2015). Genel itibari ile atrofik tip YBMD’ de görme kaybının oluşumu uzun vadede görülürken, eksüdatif tip YBMD nin seyri ise daha hızlı bir şekilde ilerlemektedir (Çelik, 2016).

Her iki gözünde drusenli olup da görme sıkıntısı olmayan hastalarda yeni KNV gelişme olasılığı ilk üç yılda giderek arttığı gözlenmiştir (Batur ve ark., 2017).

2.3.2. Eksüdatif (Neovasküler - Yaş - Islak) Tip YBMD

Eksüdatif YBMD, anormal kan damarlarının koroidden intraretinal ve subretina bölgelerine gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Eksüdatif YBMD, toplam YBMD olgularının küçük bir bölümünü oluştursa da, YBMD ile ilişkili körlüğün çoğu bu tipten meydana gelmektedir (Pennington ve DeAngelis, 2016). İngiltere’de her yıl yaklaşık olarak 40 bin yeni eksüdatif tip YBMD vakası görülmektedir (Amoaku ve ark., 2018). Tek bir gözünde eksüdatif tip YBMD görülen kişilerde, diğer göz KNV gelişme olasılığı yüksektir. Görülme oranları 1.yılda %10, 2.yılda %22, 3.yılda %28, 4.yılda %37 ve 5.yılda %42 dir. Bu oranların ilerlemesine sebep olan faktörler, diğer gözde bulunan drusenlerin varlığı, büyüklüğü, sayısı, konumu rol oynamaktadır (Chung ve ark., 2016).

Ciddi görme kayıpları genellikle koroid neovaskülarizasyondan kaynaklanmaktadır (Ting ve ark., 2002). Koroid neovaskülarizasyon lezyonları anjiyografik görünümüne göre ikiye ayrılmaktadır bunlar; klasik ve gizli koroidal neovaskülarizasyondur (Muslubaş ve ark., 2017).

- **Klasik koroidal neovaskülarizasyon:**

Toplam koroidal neovaskülarizasyon teşhisi konulan kişilerin yaklaşık %15' ini oluşturmaktadır (Kır, 2004). Sınırları belirgin ve genellikle hızlı bir şekilde ilerleyip görme kaybına sebep olduğu düşünülmektedir (Arf ve Karaçorlu, 2015).

- **Gizli koroidal neovaskülarizasyon:**

Toplam koroidal neovaskülarizasyon teşhisi konulan kişilerin yaklaşık %85 'i gizli tiptedir (Kır, 2004). Genellikle sınırları belirsizdir (Şentürk ve ark., 2007; Arf ve Karaçorlu, 2015). Gizli KNV'nin teşhisinin konulmasını sağlayan bulgu PED yani retina pigment epiteli dekolmanıdır (Muslubaş ve ark., 2017).

Pigment Epiteli Dekolmanı (PED): Pigment epitelinin alt kısmında bulunan yapının özelliğine göre farklılık gösteren pigment epitel dekolmanı hemorajik, seröz, fibrovasküler veya drüzenoid PED olarak gruplandırılabilir (Arf ve Karaçorlu, 2015).

2.4. YBMD PATOFİZYOLOJİSİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde görülen körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (Oellers ve ark., 2017). Görülme sıklığına rağmen YBMD'nin patogenezi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Retinanın dış segmenti ve retina pigment epiteli, koroidde bulunan vasküler yapıdan besin ihtiyacını karşılamaktadır. Eksüdatif tip YBMD' de koroidal damarlarda gelişen olağan dışı yapılar Bruch membran, RPE ve fotoreseptörlerde tahribata yol açmaktadır (Akkoyun, 2014). Ayrıca hastalığa bağlı oluşan drusenin yapısında iltihaplanma ile alakalı bulguların tespiti immün sistemin de rol aldığını göstermektedir (Hazan, 2009; Gönül, 2017). YBMD' nin genel özellikleri hasta bireylerde benzerlik gösterse de her bir tipi için geniş kapsamlı araştırma yapıp ona göre özel bir tedavi yöntemi kullanılmalıdır (Akkoyun, 2014).

2.5.YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya genelinde yaşlı nüfusun artış göstermesiyle YBMD'li hasta sayısının 2020 yılında 196 milyona, 2040 yılında ise 288 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Kakigi ve ark., 2015; Acar, 2017). YBMD insidansının 50'li yaşların altında görülme oranı %0,05 dir yani oldukça düşüktür (Mueller ve ark., 2012). Bu durumda anlaşılıyor ki YBMD'nin görülme olasılığı yaşın ilerlemesi ile birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır (Kinyas, 2015). Gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda YBMD prevalansının %9,1 - %20,9 arasında olduğunu görülürken gelişmekte olan ülkelerde ise prevalansı %3,1 - %10,6 arasında olduğu tespit edilmiştir (Thapa ve ark., 2017). YBMD hastalığının görülme olasılığı, Beaver Dam çalışmasına göre %1,7 olarak bulunurken, 1995 de Blue Mountain ve Rotterdamin yaptıkları araştırmalarda ise prevalans sırasıyla %1,4 ve %1,2 olarak kayıtlara geçmektedir.

Framingham araştırmasında ise YBMD görülme olasılığı insan ömrünün 60 yaşları için %2 olarak belirtilirken, bu oranın 70 li yaşlar için %11'e ve 75 yaş üstü kişilerde ise %28'e kadar çıktığı görülmüştür (Öztürk, 2009).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda görülen lezyonların varlığının teşhisi, bir bireyin gözleri arasında belirgin bir farklılık göstermemekle birlikte, bir gözde hastalık diğerinden öncede ortaya çıkabilmektedir (Gangnon ve ark., 2015). Ayrıca her iki cins bireyde YBMD görülme sıklığı kıyaslandığında, aynı yaş grubu bireyler arasında kadınlardaki yayılım oranı erkeklere nazaran daha çok olduğu belirlenmiştir (Altıntaş Koçak, 2017).

2.6.YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ

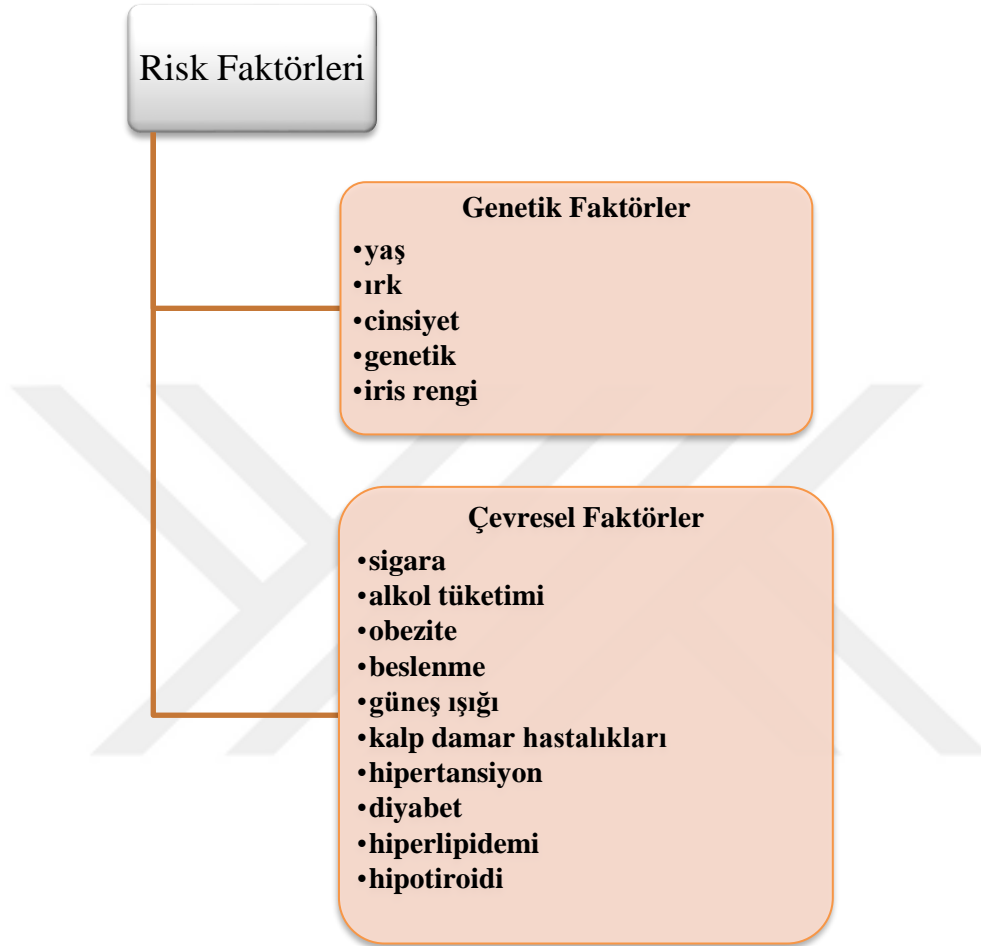
Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmekte olup, bu hastalığın ilerlemesinde ve gelişmesinde çevresel ve genetik faktörler etkili olduğu görülmüştür (Gangnon ve ark., 2015; Saksens ve ark., 2016). Bu faktörlerin oranı ortalama %71'i genetik iken %29 çevresel faktörlere bağlanmıştır (İnan, 2010).

YBMD için risk faktörlerinden bazıları vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, alkol, diyet ve kandaki lipid ve kolesterol seviyeleri tolere edilebilirken cinsiyet, etnik köken ve yaş gibi genetik faktörlerin ise değiştirilemez olduğu görülmüştür (Pennington ve DeAngelis, 2016). Yapılan araştırmalar çevresel risk faktörlerinin daha eksiksiz tanımlanması, YBMD'den kaynaklanan görme bozukluğu oranının azaltılmasına yardımcı olabileceği bulunmuştur (Thapa ve ark., 2017). Bireylerin yaşlanma sürecinde, gözünde bulunan dış retina, retina pigment epiteli, bruch membranı gibi alanları etkileyen değişimler yaşa bağlı makula dejenerasyonunun oluşmasına ve gelişmesine sebep olabilir.

Bu değişimlerden bazıları;

- Pigment epitelinin yapısındaki değişimler,
- Melanin pigmentinin azalması ya da artması,
- Fotoreseptörlerin sayısında ve dağılımındaki değişimler,
- Bazal laminar depozitlerin birikimi,

-Koryokapillerde küçülme, gibi faktörler hastalığın sebeplerinden bazıları olabileceği tespit edilmiştir (Atabilen ve Tek Acar, 2018). YBMD de risk faktörlerinin sınıflandırılması ikiye ayrılmaktadır (tablo 2.1 de) bunlar:

Tablo 2.1.: YBMD için Risk Faktörleri

2.6.1.Yaş

Bireylerin yaşı, YBMD gelişiminde en kuvvetli risk faktörü olarak keşfedilmiştir (Kurtboğan, 2007). Yaş ile birlikte YBMD riskinde büyük bir artış görülmektedir (Lambert, 2016). Tüm yapılan araştırmalarda YBMD görülme olasılığı yaşın artması ile doğru orantılı olarak artmaktadır. YBMD; 55-64 yaş aralığının da %0,21, 60-74 yaş aralığında %0,85, 75-84 yaş aralığında ise %4,59 iken 85 yaş ve üstündeki bireylerde %13,05 oranında görülmektedir (Haboğlu, 2009). Tablo 2.2 de YBMD nin yaşa göre prevalansı gösterilmiştir.

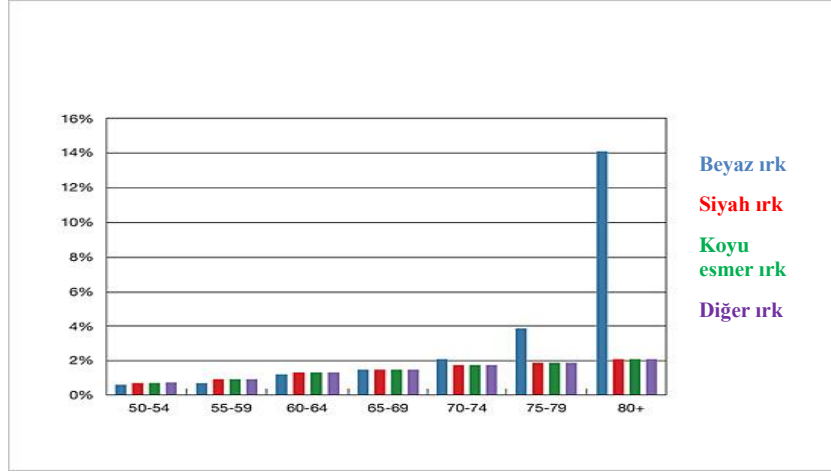
Tablo 2.2.: YBMD' nin yaşa göre prevalansı-yaşa özgü popülasyonun yüzdesi (Lambert, 2016).

YAŞ	Coğrafi atrofi (GA)	Neovasküler YBMD	Herhangi bir geç YBMD
<55	0.08 (0-0.15)	0.14 (0-0.28)	0.2 (0-0.39)
55-64	0.25 (0.04-0.47)	0.37 (0.09-0.65)	0.25 (0.13-0.38)
65-74	1.37 (0.17-2.57)	0.68 (0.3-1.05)	1.62 (0.67-2.57)
75-84	2.25 (1.26-3.24)	2.52 (1.7-3.33)	4.93 (3.19-6.67)
85+	7.54 (3.31-11.77)	8.49 (5.41-11.57)	14.47 (11.57-17.36)
Her Yaştan	0.63 (0.44-0.81)	0.96 (0.72-1.2)	1.64 (1.47-1.81)

Yaş ile yaşa bağlı makula dejenerasyonunun prevalansı arasındaki ilişkiye dair toplanmış veriler. Tek kalın sayı, YBMD ile belirtilen yaş aralığında nüfusun yüzdesini temsil eder; parantez içindeki sayıların aralığı çeşitli çalışmalar tarafından bildirilen aralıkları açıklar.

2.6.2.İrk

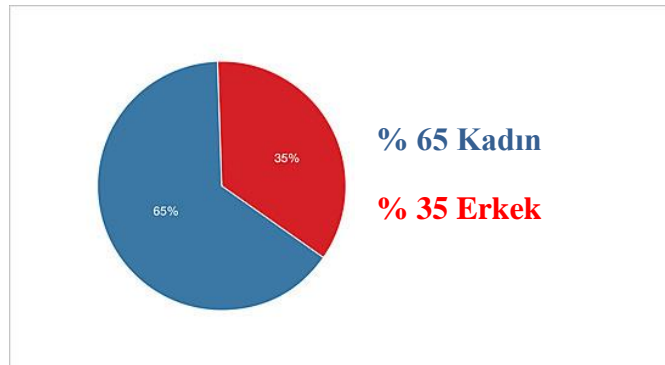
Birçok çalışmada, beyaz tenli olan bireylerin ten rengi siyah olan bireylere göre YBMD' ye (özellikle eksüdatif YBMD) yakalanma oranının daha fazla olduğu görülmektedir. (şekil 2.8) Baltimore Göz Çalışmasına göre, siyahlara nazaran beyazlar için herhangi bir YBMD türü geliştirme riskinin neredeyse dört kat daha yüksek olduğunu ve YBMD' nin beyazlarda belirgin şekilde daha yaygın olduğunu bildirilmektedir (Lambert, 2016).



Şekil 2.8.: 2010 yılında ABD’de, YBMD nin yaş ve ırk prevalans oranları (<https://nei.nih.gov/eyedata/amd>, 2019)

2.6.3.Cinsiyet

Birçok çalışmada, sadece cinsiyete dayalı YBMD gelişme olasılığı bakımından önemli bir artış olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bir çalışmada erken YBMD insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek fakat anlamlı olmadığını, geç YBMD insidansının erkeklerde 2,62 oranla kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. (şekil 2.9) İngiltere’de, Owen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir araştırmada ise kadınlarda YBMD prevalansının erkeklerdekinden %60 daha yüksek olduğunu bulmuştur (Lambert, 2016). Bu da bize gösteriyorki cinsiyet farklılığının YBMD ile ilişkisi olmadığı, varsa bile henüz netleşmediğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2.9.: 2010 yılında ABD’de YBMD nin cinsiyet prevalansı (<https://nei.nih.gov/eyedata/amd>, 2019)

2.6.4.Genetik

Ailesinde, YBMD görülen bireylerde bu hastalığın nüksetme oranı yüksektir. Bu hastalık çok sayıda geni ve çeşitli çevresel faktörleri kapsar ve yapılan araştırmalarda ikiz bireylerde görülme olasılığının yüksek olduğu tespit edilmiştir (Haboğlu, 2009; Lambert, 2016).

2.6.5. İris Rengi

Daha açık renkli irisleri olan hastaların, koyu irislere sahip olanlardan iki kat daha yüksek YBMD insidansına sahip oldukları gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kahverengi gözlü olanların erken evre YBMD' yi geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu ancak, geç evre YBMD' nin belirgin bir özelliği olan RPE ye sahip olma ihtimalinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Lambert, 2016).

2.6.6. Sigara

Sigara kullanımı ve artan yaşla birlikte bu hastalığın başlangıcı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (Seddon ve ark., 2003; Clemons ve ark., 2005). Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, eski veya halen sigara kullanmakta olan içicilerde YBMD ye yakalanma riski %20 ile %68 arasında olduğunu göstermektedir (Mccarty ve ark.,2001).

Risk faktörlerinin tamamını düşündüğümüzde engellenebilir olanların arasında yer almaktadır. YBMD ile sigara arasında içilen miktar ile yıla bağımlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Sigara kullanımını bıraktıktan sonra ise riskin giderek azaldığı tespit edilmiştir (Cho ve ark., 2000; Candemir, 2009). Başka bir yapılan araştırmada ise sigaranın olumsuz etkisi kullanımı bıraktıktan 20 yıl sonra bile devam ettiğini göstermiştir (Delcourt ve ark., 1998).

2.6.7. Alkol tüketimi

Chong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ağır alkol tüketen kişilerde erken YBMD riskinin arttığı tespit edilmiştir (Buschini ve ark., 2014).

2.7.8. Obezite

Obezite, önemli fakat değiştirilebilir bir risk faktörüdür (Schleicher ve ark., 2013). Vücut Kitle İndeksi 25 (kg/m²) den büyük olan bireylerde YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (Seddon ve ark., 2003). Bilim insanlarının 2005 yılında yaptığı Yaşa İlişkin Göz Hastalığı Çalışmasında (AREDS), vücut kitlesi ile GA arasında orantılı bir ilişkili olduğu bulunmuştur (Buschini ve ark., 2014).

2.6.9. Beslenme

Beslenmenin YBMD ile ilişkili olduğu görülmüştür. Antioksidanlar bakımından zengin gıdalar koruyucu olabilirken, yağ tüketimi ise YBMD için risk oluşturmaktadır. Omega-3, C ve E vitaminleri, çinko, selenyum, bakır, magnezyum gibi minerallerin, beta-karoten ve lipid peroksidasyonuna bağlı serbest radikaller YBMD nin ilerlemesini yavaşlattığı hatta iyileştirmede faydalı olduğu yapılan araştırmalar sonucu tespit edilmiştir (Seddon ve ark., 2003; Haboğlu, 2009).

2.6.10. Güneş Işığı

YBMD' nin bir nedeni olarak da güneş ışığına maruz kalma gösterilmektedir. İleri derece güneş ışığına, genç yaşta ya da ileri yaşlarda maruz kalma arasında hiçbir fark olmadığı yapılan çalışmalar tarafından desteklenmektedir (Taylor ve ark., 1990).

2.6.11. Kalp Damar Hastalıkları

Rotterdam Study Group' nun yaptığı bir çalışmada iç karotis arterde, plakların bulunmasının eksüdatif YBMD riskini belirli oranda arttırdığını gösterilmiştir. YBMD görülen bireylerde, az da olsa kalp krizi geçirme olasılığının arttığını gösteren araştırmalara da rastlanmaktadır (Hyman ve ark., 2000; Haboğlu, 2009).

2.6.12. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncının YBMD gelişme riskini artırıp arttırmadığı halen araştırma konusudur. Bazı çalışmalar yüksek kan basıncının YBMD'nin oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (Lambert, 2016). Bir araştırmacının yaptığı bir çalışmaya göre, sistemik hipertansiyonun YBMD riskini artırdığını bulmuştur (Hyman ve ark., 2000).

2.6.13. Diyabet

Diyabete bağlı olarak Bruch membranının ve koryokapillarisin lümeninin yapısındaki değişimlere rağmen yapılan çalışmalarda diyabet hastalığının YBMD' ye yakalanma riskini arttırmadığı görülmüştür (Haboğlu, 2009).

2.6.14. Hiperlipidemi

Kan serumda olması gerekenden çok lipidlerin olması koroid damarların yapısını bozarak sertleşmesine veya tıkanmasına sebep olur bu da YBMD gelişme ihtimalini arttırmaktadır (Haboğlu, 2009).

2.6.15. Hipotiroidi

ABD' de yapılan bir çalışmada 50 yaş ve üzerindeki bireylerde görülen hipotiroidi sıklığı YBMD hastalarında %20,9 iken YBMD olmayan kişilerde ise %11,2 olarak belirlenmiş ve bu iki hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Dikmetaş, 2012).

2.7. YBMD' DE TEŞHİS ve TEDAVİ YÖNTEMLERİ

YBMD hastası olan bireylerde, yasal körlük aşamasına ulaşmadan çok önce bildirilen ilk belirtilerden biri rutin hayatta yüz tanıma ve tespit etme sıkıntı yaşamalarıdır. Bu durum sosyal hayatta bireylerin yaşam kalitesini düşürmektedir (Vottonen ve ark., 2017).

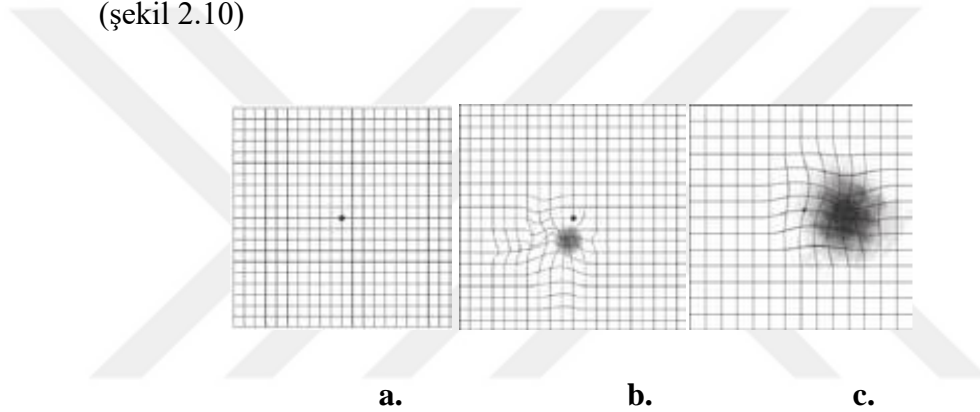
YBMD hastalığının muayene sonucu ortaya çıkan ilk karakteristik belirtileri ise drusen oluşumu, retinal pigment epitel ile Bruch'in membranı arasında bulunan yapıların varlığıdır (Mueller ve ark., 2012). Tabi bu durumun ana sebebi retinadaki maküla bölgesinin fonksiyonunu yitirmesidir (Beyazyıldız ve Koçak, 2017).

Eksudatif tip YBMD de, retina altındaki yapılarda patolojik olarak değişim söz konusudur. Subretinal sıvı miktarını değişimi, subretinal kanama, retina pigment epitel dekolmanı gibi durumlar hastalarda çeşitli patolojik bozukluklara ve okuma güçlüğü gibi şikâyetlere sebep olur (Çelik, 2016). Klasik tip KNV hastalarında sıklıkla koyu renkli bir pigment halkası KNV yi çevrelemektedir. Genellikle floresein anjiografisinin retinal ve koroidal vasküler dolun aşamasında erken floresein sızıntı kendine özgüdür ve bu şekilde teşhis edilebilmektedir (Ho, 2008). Atrofik tip YBMD de ise, genel oftalmolojik muayene sonucu ilk belirti drusen varlığının görülmesidir (Ho, 2008). Görmeyi büyük oranda tehdit eden durum ise, atrofik (kuru) tip YBMD nin eksudatif (yaş) tipe dönüşmesidir (Akar, 2007).

Hangi tedavi yönteminin kullanılacağına karar vermeden önce hastalığın kesin tanısı ve evrelemesi yapılmalıdır bunun için de bireylerde drusen tortularına, RPE'de pigment değişikliklerine, RPE ve nöral retinal dejenerasyona ve retinadaki eksudatif değişikliklerin olup olmadığını anlamak için oftalmolojik muayeneyi gerektirir (Pennington ve DeAngelis, 2016). YBMD teşhisinde kullanılan bazı testler, aletler ve yöntemler aşağıda verilmiştir:

- **Fundus fluoresein anjiografisi (FFA):** gözün arka kısmında bulunan retina ve koroid olarak adlandırılan sinir tabakasını ve bunun destek olduğu dokuları incelemekte kullanılan bir tetkiktir (Lian ve ark., 2019).

- **İndosiyanin Yeşil Anjiyografisi (ICG):** Gözdeki koroid tabakasının damar yapısını gösteren, ICG enjeksiyonunu takiben yapılan bir görüntüleme tekniğidir (Nitta ve ark., 2019).
- **Optik Koherens Tomografi (OCT):** Retina tabakasının anatomisini, katmanlarını ve alt yapılarını görüntülenmesini sağlayan ayrıca retina hastalıklarının teşhisinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılan bir tekniktir (Spaide ve Curcio, 2011). Düzenli olarak fundus fotoğrafçılığı ve optik koherens tomografi maküler değişiklikleri incelemek için kullanılabilir (Oellers ve ark., 2017).
- **Amsler grid testi:** YBMD hastalığının teşhisinde kullanılmaktadır (Ho, 2008). (şekil 2.10)



Şekil 2.10.: Amsler grid testi (Broadway, 2012)

Açıklama: **a.** normal merkezi görüşü olan biri, **b.** ve **c.** merkezi görme alanıyla ilgili problemi olan kişilerin görüşü

YBMD hastalığını oluşmasını ve ilerlemesini önlemek hayati öneme sahiptir, çünkü çoğu durumda etkili bir tedavi yöntemi yoktur (Cho ve ark., 2000). Tabii gelişen teknoloji ve ilerleyen bilim sayesinde çeşitli tedavi seçenekleri sunmuştur bunlar; fotodinamik, antianjiyojenik, antioksidan, cerrahi ve kombine tedaviler ile retina pigment transplantasyonu, laser ve gen tedavileri uygulanabilir (Akar, 2007).

- **Laser tedavi:** Bu tedavi için son 96 saat içinde çekilmiş FFA ve ICG gerekmektedir. Tedavi aşamaları lezyonun makuladaki fovea merkez uzaklığına

göre değişim göstermektedir. Laser tedavisi genellikle klasik tip koroid neovaskülerizasyonu tedavisinde kullanılmaktadır (Akar, 2007).

- **Fotodinamik tedavi:** Verteporfin kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavi (FDT), genellikle koroidal neovasküler membran tedavisinde kullanılan bir türdür (Ovalı ve Erkul Özdoğan, 2015). Anti-VEGF tedavisi ise; FDT sonrasında ve retinada bulunan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) nün fazla üretilmesini engelleyerek KNV ilerlemesini baskılamaktadır (Acar Ergintürk ve ark., 2011). YBMD hastalarına uygulanan tedavilerin değerlendirilip karşılaştırılması, VEGF inhibasyonu ve tekrarlanan enjeksiyonlarla, görme keskinliğinin (VA) 2 yıllık bir süre içinde olsa korunabileceği görülmüştür (Takahashi ve ark., 2017). Yapılan başka bir çalışmada ise yeni geliştirilen anti-vasküler endotel büyüme faktörü ilaçları, neovasküler YBMD hastalarının yaklaşık % 90' nında orta ve şiddetli görme kaybını önleyen tedavi olduğunu göstermektedir (Vottonen ve ark., 2017). Bundan dolayı, eksüdatif tip YBMD hastaların tedavisinde ilk basamak olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Taipale ve ark., 2018). Atrofik YBMD için onaylanmış mevcut bir tedavi olmadığı için bu türün iyileştirilmesi bir zorluk teşkil etmektedir (Cotrim ve ark., 2017).

- **Medikal tedavi:** YBMD nin bugüne kadar bilinen en önemli koruyucusu antioksidanlardır. Randomize Klinik Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması (AREDS), çinko, β -karoten, C ve E vitaminlerinin kombinasyonu, ara üründen ileri YBMD' ye ilerleme ihtimalini % 25 oranında azalttığını göstermiştir (Issa ve ark., 2010). Şu anda, AREDS çalışmaları günlük olarak antioksidan ve çinko alımının, ileri YBMD geliştirme riskini azalttığını ortaya koymuştur fakat, atrofik YBMD için onaylanmış tedavi bulunmamaktadır (Rodriguez ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalar antioksidan uygulamalarının %35 lik bir başarısı olduğunu ortaya koymuş olup, yaşlılarda bazı mineral ve vitamin emilimi azaldığında dolayı diyetlerine çinko, bakır ve vitamin ilave edilmesi uygun görülmektedir (Karaçorlu M. ve Karaçorlu S., 2001; Akar, 2007).

Ayrıca antioksidan, vitaminler ve minerallerle günlük olarak % 5 oranında takviyesi ile bu hastalığın gelişme riskini azalttığını göstermiştir (Cotrim ve ark., 2017). Ranibizumab, 2006 yılından bu yana YBMD tedavisi için onaylanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada eksüdatif YBMD olan gözlerde ortalama VA yı iyileştirdiği gösterilmiştir. O zamandan beridir de, ranibizumab YBMD tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Pongsachareonnont ve ark., 2018). Bazı çalışmalar ise retina hastalıkları için kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin etkili olduğu saptamıştır (Cotrim ve ark., 2017).

2.8. YBMD VE GENETİK

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik faktörlerin YBMD' nin insidansı ve progresyonuna etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konulmaktadır (Lou ve ark., 2014). YBMD görülen bireylerin aile geçmişi ve genetik analizlerinden elde edilen kanıtlar değerlendirildiğinde hepsi, genetik faktörlerin bu hastalığın fizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir (Canter ve ark., 2008). İnflamatuvar hastalık öyküsü olan kişilerde YBMD riski ile olumlu bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Millen ve ark., 2015).

Yapılan araştırmalarda YBMD'nin oluşumunda ve ilerlemesinde birçok genin alakalı olduğu görülmüştür. Kompleman faktörü H (CFH) ve kompleman faktörü B (CFB) genlerindeki varyantlar YBMD ile ilişkilidir (Spencer ve ark., 2008).

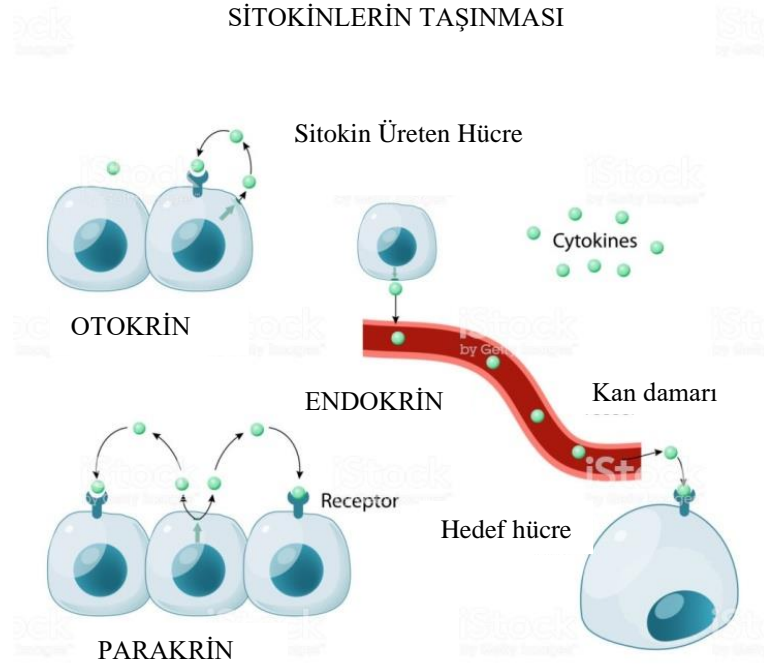
Çoklu genetik varyantların *CFH Y402H*, *CFB L9H*, *C2 E318D*, *ARMS2 A69S* ve *HTRA1 G625A* nın YBMD ile ilişkili olduğu görülmüştür (Lou ve ark., 2014). Daha çok atrofik YBMD de görülen drusen yapısının *CFH Y402H* genotipiyle ilişkilendirilmiş ve retiküler pigment değişiklikleri *CFH rs1410996* genotipiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Oellers ve ark., 2017). Kromozom 10 üzerindeki *LOC387715 / ARMS2* bölgesindeki bir başka geninde kesin olmamakla birlikte YBMD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Reynolds ve ark., 2009).

Bazı çalışmalarda, YBMD hastalarının serumunda, tamamlayıcı bileşen 5a (C5a) dahil olmak üzere yükseltilmiş tamamlayıcı aktifleştirici molekül seviyeleri bulunmuştur. Bu C5a molekülünün ise insan T hücrelerini etkileyip etkilemediği halen araştırılmaktadır (Liu ve ark., 2011). Kromozom 1q32 bölgesinin YBMD’de etkili olduğu düşünülmektedir. Edwards, Haines, Klein, Hageman ve arkadaşlarının yaptığı dört farklı çalışmada 1q32 bölgesindeki CFH geninde 402 (*Y402H*) SNP konumundaki histidine değişen tirozin YBMD riskini arttırdığını bildirilmektedir (Patel ve Chan, 2008). Gözdeki patolojik damar oluşum süreci olan oküler neovaskülarizasyon, birçok hastalığın temelini oluşturur. Bu hastalıklardan biri de YBMD dir. Neovaskülarizasyonda, immünolojik olayların düzenleyici rollere sahip olduğu düşünülmektedir bu durumda bunların sitokinlerle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. T yardımcı 17 (Th17) hücrelerinin ürettiği sitokin olan interlökin (IL) - 17'nin oküler neovaskülarizasyonda rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, oküler neovasküler hastalıklarda IL-17'nin rolleri hala tartışmalıdır (Li ve Zhou, 2019).

2.9.SİTOKİNLER

Stanley Cohen tarafından 1974 yılında ilk defa sitokin kelimesi tanımlanmıştır. 1989’da ise Balkwill ve Burke tarafından sitokinler hücreler tarafından üretimi sağlanan, çeşitli hastalıkların fizyolojisinde, hücreler arasındaki iletişimde ve düzenlenmesinde rol oynayan birçok çeşidi olan proteinler olduğu keşfedilmiştir (Ünal, 2012; Bekalp ve ark., 2014; Abbas ve ark., 2015).

Molekül ağırlıkları 8-110 kDa arasında olduğu bulunmuştur. Genel itibari ile depolanmazlar ve çok çeşitli hücreler tarafından üretildikleri bilinmektedir. Farklı hücre tiplerine etki edebildikleri gibi aynı hedef hücrede farklı etkilerde sebep oldukları görülmüştür. Bir sitokin başka bir sitokinin sentezini ve işleyişini etkileyebilmektedir. Sitokinler immün sistem hücreleri arasında iletişimi sağlayan temel faktörlerdir. Eğer sitokin üretildiği hücre içerisinde etki yapıyorsa otokrin etki, komşu hücre üzerinde etki yapıyorsa parakrin etki, eğer salgılandıkları yerden uzakta etki yapıyorlarsa endokrin etki adını almaktadır (Abbas ve ark., 2015). (şekil 2.11)



Şekil 2.11.: Sitokinlerin Taşınma Yolları
 (<https://www.istockphoto.com/tr/vekt%C3%B6r/sitokinler-%C3%B6zellikleri-gm872572608-243722874>, 2019)

Sitokinler kökenlerine göre sınıflandırıldığında; lenfositlerden meydana gelirse lenfosit, monositlerden meydana gelirse monosit, lökositlerden meydana gelirse interlökin adı almaktadır (Baykal ve ark, 1998).

Sitokinler, birçok farklı gruba ayrılmaktadır:

- İnterlökinler (IL),
- tümör nekroz faktör (TNF),
- interferonlar (IFN),
- koloni stimüle edici faktörler (CSF),
- transforme edici büyüme faktörleri (TGF)
- kemokinlerdir (Ünal, 2012).

2.9.1. İnterlökinler

İnterlökinler, çeşitli dokularda ve organlarda farklı reaksiyonların oluşmasına sebep olan immünomodülatör protein ailesinin üyesidir. Hemen hemen bütün interlökinler, bir immün yanıt sırasında büyümeyi, farklılaşmayı ve aktivasyonu gerçekleştirir. İnterlökinlerin çoğu, CD4⁺ ve T yardımcı lenfositlerinin yanı sıra monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından da salgılanmaktadır (Anestakis ve ark., 2015). IL'ler genel itibari ile hücre içi iletişimi, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, immün sistemin gelişiminde ve homeostazında önemli rol oynayan küçük (4-15 kDa) moleküllerdir (Magyari ve ark., 2014). İnterlökin çeşitleri tablo 2.3 de verilmiştir.

Tablo 2.3.: İnterlökin çeşitleri, ana hücre kaynağı ve fonksiyonu (miossec ve ark., 2009; Abbas ve ark., 2015)

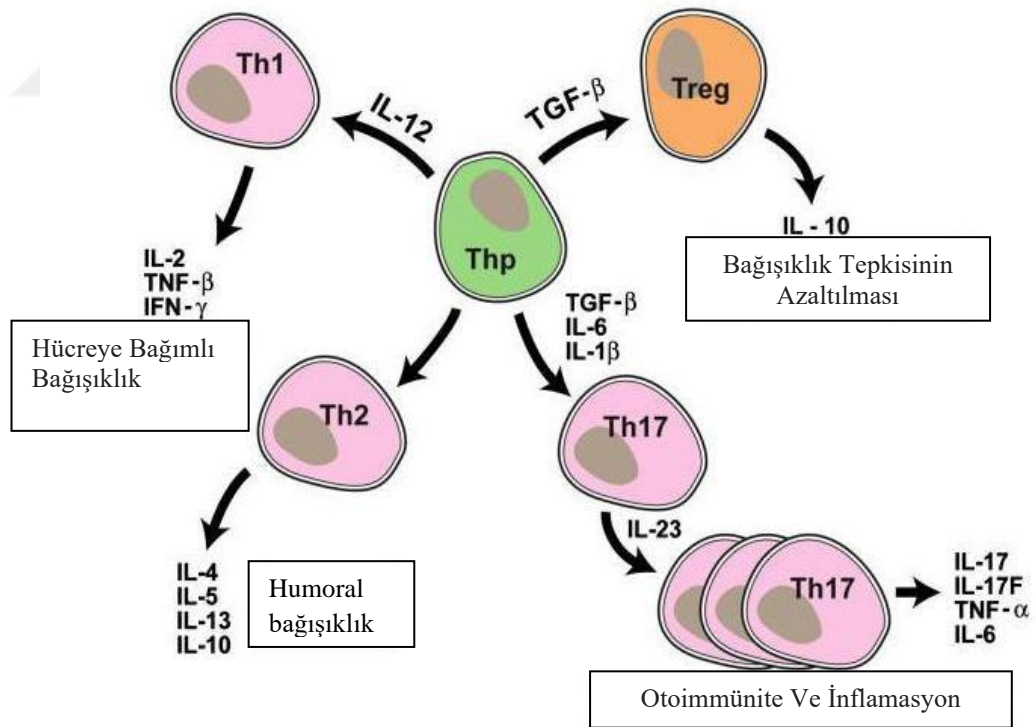
İnterlökin	Ana Hücre Kaynak	Fonksiyonu
İnterlökin 1	Monositler, diğer hücreler	Proinflamatuvar sitokin; Th17 hücrelerinin uyarılması
İnterlökin 2	T hücreleri	T hücrelerinin farklılaşması, gelişimi, sağ kalımını ve işlevini destekler NK hücreleri: çoğalma, etkinleşme
İnterlökin 3	T hücreleri	Olgunlaşmamış hematopoetik dizinlerinin olgunlaşmasına yardımcı olur
İnterlökin 4	Th2 hücreleri, doğal öldürücü t hücreleri	Th2 farklılaşması, IgE ye izotip dönüşümü, Antikor aracılı bağışıklık, paraziter enfeksiyonların kontrolü, interlökin-1, TNF'nin inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki ve monositler tarafından interlökin-6 üretimi
İnterlökin 5	CD4 ⁺ T hücreleri	Eozinofiller aktivasyonu, B hücreleri: IgA yapımı
İnterlökin 6	Monositler, diğer hücreler	Karaciğer Akut faz proteinlerinin uyarılması, B hücreleri üzerindeki etkileri; indüksiyon Th17 hücrelerinin

İnterlökin 7	Fibroblastlar, kemik iliği stromal hücreleri	T ve B hücre öncüllerinin çoğalması
İnterlökin 8	Monositler, diğer hücreler	Nötrofiller için majör kemokin
İnterlökin 9	CD4 ⁺ T hücreleri	Mast hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve doku hücreleri: sağkalım ve etkinleşmesi
İnterlökin 10	T hücreleri, makrofajlar	Makrofajlar, dendritik hücreler; IL-12 eş-uyaranların ve sınıf II MHC nin sergilenmesinde baskılanma
İnterlökin 12	Monositler, dendritik hücreler	Th1 yolunun indüksiyonu; interlökin-18 ile sinerjide hareket eder
İnterlökin 13	CD4 ⁺ T hücreleri, NK hücreleri, mast hücreleri	B hücreleri: IgE ye izotip dönüşümü Epitelyal hücreler: artmış mukus yapımı Fibroblastlar: artmış kollojen yapımı Makrofajlar: alternatif etkinleşme
İnterlökin 15	Makrofajlar, diğerleri	NK hücreleri: çoğalma
İnterlökin 17	Th17 hücreleri, T hücreleri, diğer hücreler	Endotelyal hücreler: artmış kemokin yapımı, Proinflamatuvar sitokin; hücre dışı patojenlerin kontrolü; matris tahribatının uyarılması; TNF ve interlökin 1 ile sinerji
İnterlökin 18	Monositler, dendritik hücreler, makrofajlar	Th1 yolunun indüksiyonu; interlökin-12 ile sinerjide hareket eder NK hücreleri- T hücreleri: IFN üretimi
İnterlökin 21	Th 17 hücreleri	Otokrin tarzında Th17 yolunun çoğaltılması
İnterlökin 22	Th 17 hücreleri	Epitelyal hücre proliferasyonunun ve antimikrobiyal indüksiyonu keratinositlerdeki proteinler
İnterlökin 23	Monositler, dendritik hücreler	Th 17 genişlemesi ve stabilizasyonu
İnterlökin 25	Th2 hücreleri	İnterlökin-17 aile üyesi; Th2 ile ilişkili sitokinlerin uyarılması; interlökin-1 ve interlökin-23'ün inhibisyonu

İnterlökin 27	Dendritik hücreler, makrofajlar	T hücreleri: T _h 1 hücrelerinin baskalanması NK hücreleri: IFN üretimi
İnterlökin 33	Epitelyal ve endotelyal hücreler	T hücreleri: IL-5, IL-13 sergilenmesi, IgM yapımı, mast hücrelerinin ve eozinofillerin etkinleşmesi

T hücreleri immün sistem için önemli bir yer teşkil eder (Patil ve ark., 2015). İmmün sistemde önemli bir rol oynayan CD4 T hücrelerinin çeşitli alt kümeleri vardır (Zhu ve Paul, 2008). Yapılan araştırmalarda, Th1 ve Th2'den farklı, Th17 olarak isimlendirilen IL-17 yi üreten üçüncü bir T hücresi keşfedilmiştir (Zhu ve Paul, 2008; Demir, 2011). (şekil 2.12)

Th17, çeşitli enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda etkili olduğu düşünülmektedir (Mai ve ark., 2011). IL17 üreten T hücrelerinin çalışma mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır (Patil ve ark., 2015)

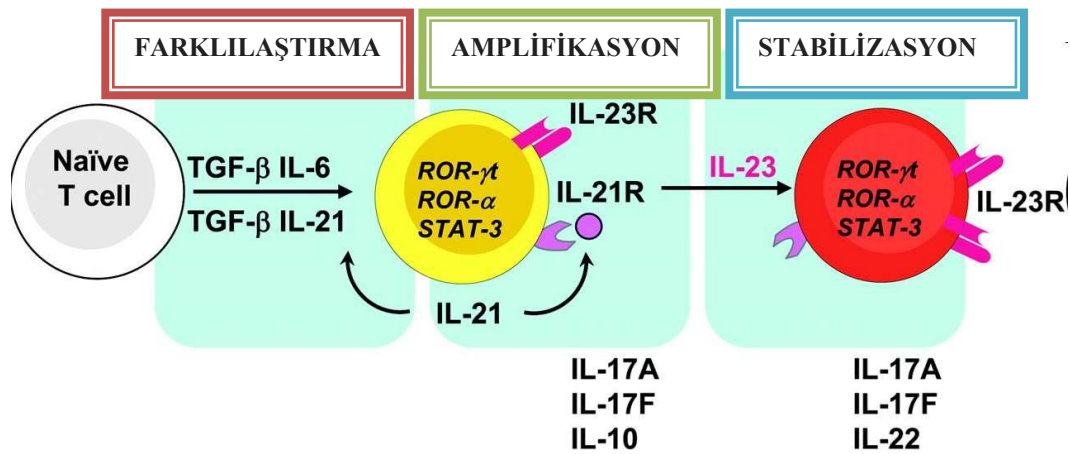


Şekil 2.12.: Öncü Th hücrelerinin farklılaşması (Hatipoğlu, 2011)

2.9.2. İnterlökin 17 (IL 17)

İnterlökin 17, yaklaşık 150 amino asit uzunluğunda bir proenflamatuar sitokin olup altı üyesi bulunmaktadır bunlar: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F dir. IL17A bu ailenin asıl üyesi olup birçok hücreye (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve metaloproteazlar gibi) etki ederek otoimmün sistemde rol oynar. IL17E, Th2 immün tepkilerinde yükseltici etki yaparken, IL17F ise esas olarak mukozal konak savunma mekanizmalarında rol oynadığı görülmüştür. IL17B, IL17C ve IL17D'nin fonksiyonları hala tam anlamıyla anlaşılabilmiştir. IL 17 ailesinin birbirleriyle en alakalı üyeleri IL-17A ve IL-17F'dir. Ayrıca IL17 nin 5 reseptörü (IL17R) bulunmaktadır. Bunlar: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE dir (Magyari ve ark., 2014; Okada ve ark., 2016).

IL-17, Th17 hücreleri tarafından üretilmesine rağmen bunun dışında, CD4+ T hücreler, CD8+ T hücreler, CD3+CD4-CD8 T hücreler, $\gamma\delta$ T hücreler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, sinovyal hücreler, endotel hücreleri, çeşitli proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, eozinofiller ve nötrofillerin de dahil olduğu birçok hücre tipinin oluşturduğu bir hücre tarafından da üretilmektedir (Komiya ve ark., 2006; Demir, 2011). (şekil 2.13) Örneğin; Ramatoit artirit (RA) hastalarının sinoviyal dokularından oluşturulan Th2 hücrelerinin bir alt IL-17 ürettiği görülürken, bazı astımlı hastalarda ise eozinofillerin de bu sitokin ürettiği görülmüştür. Bu nedenle, IL-17'nin üretildiği hücreler hastalığa bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Komiya ve ark., 2006).

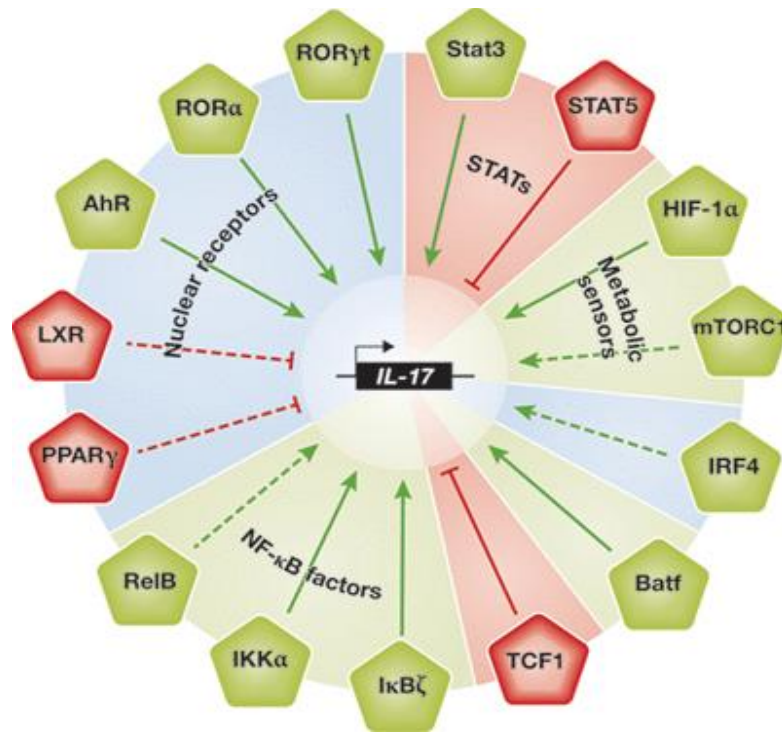


Şekil 2.13.: Th17 farklılaşmasındaki adımlar (Awasthi ve Kuchroo, 2009)

Th17 farklılaşması için transkripsiyon faktörleri:

ROR γ t (Retinoic Acid-Related Orphan Receptor γ t), ROR- α (Retinoic Acid-Related Orphan Receptor α), STAT3 (Transkripsiyon Protein 3 Aktivatör), IRF4 (interferon düzenleyici faktör-4) ve AP -1 (Transkripsiyon Faktör Aktivatör Proteini 1), Batf (B hücre aktive edici transkripsiyon faktörü), Th17'nin farklılaşmasında etkili olan beş transkripsiyon faktörü bulunmaktadır (Zhu ve Paul, 2008; Mai ve ark., 2011). Ayrıca IL 21 ve IL23 etkisi de bu üretime katkı sağlar (Awasthi ve Kuchroo, 2009; Nutsch ve Hsieh, 2011). STAT3 ve ROR γ , maksimum IL-17 farklılaşmasını sağlamak amacıyla birlikte hareket ederler (Mai ve ark., 2011).

ROR γ , Th17 hücre farklılaşmasında önemli bir rol oynar. ROR γ t' un olması gerekenden fazla olması IL-17 üretimini indüklerken, ROR γ t eksikliği olan hücreler çok az IL-17 üretilmektedir. IL-6, IL-21 ve IL-23 interlökinleri, transkripsiyon faktörü olan STAT3 aktive etmektedir (Bettelli ve ark., 2007; Chen ve ark., 2007; Hermann-Kleiter ve Baier, 2014). (şekil 2.14)



Şekil 2.14.: IL 17 Düzenlemesine Etki Eden Faktörler (Hirota ve ark., 2012).

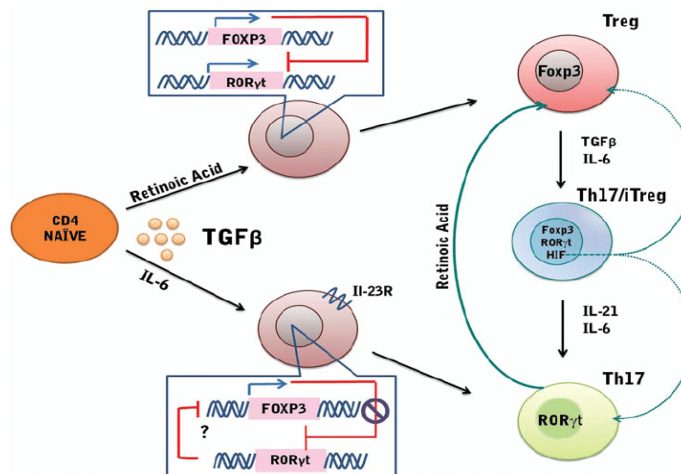
Çeşitli transkripsiyon faktörleri IL 17 düzenlenmesinde doğrudan (düz çizgi) veya dolaylı (kesikli çizgi) olarak rol oynar. Yeşil renkli çizgiler pozitif düzenlemeyi, kırmızı çizgiler ise negatif düzenlemeyi gösterir

Düzenleyici T hücreleri (Treg) hücreleri:

Treg'ler immün hücrelerinin cevabını baskılayan, homeostazı koruyan özel bir T hücrelerinin alt grubudur. Treg'lerin T hücrelerinin çoğalmasında, sitokin üretiminin durdurulmasında önemli olduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin farklı fonksiyonlarına sahip çeşitli altkümeleri mevcuttur. Treg hücrelerinin yapısında ve fonksiyonlarında düzensizlik olması otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilmektedir (Kondělková ve ark., 2010).

Treg ve Th17 dengesi:

Th17 ve Treg hücreleri dengede kalabilmek için birbirlerinin farklılaşmasını etkileyerek düzenlenmektedir. TGF β (Transforme Edici Büyüme Faktör β), Foxp3 (Çatallı Kutu Proteini P3)' ün saf T hücrelerinde ekspresyonunu tetikler, Treg'lerin gelişimine katkıda bulunur, yalnız IL-6' nın varlığında, IL-23R ve ROR ekspresyonunu indüklerken Treglerin üretimini durdurmaktadır. Bu duruma ilaveten, TGF ile indüklenen Foxp3 ifadesi, IL-23R ve ROR-t yi baskılayarak Th17 hücre farklılaşmasını negatif olarak düzenler. Ayrıca retinoik asit Treg-Th17 dengesinde; Foxp3'ü tetikleyebilir, Th17'yi indükleyen koşullarda bile inhibe edebilir ve Treg'lerin gelişimine olumlu yönde katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında anlaşılıyor ki Th17 / Treg farklılaşmasının birbirine bağlı düzenlenmesi immün homeostazı için son derece önemlidir (Garrido-Mesa ve ark., 2013). (şekil 2.15)



Şekil 2.15.: Treg / Th17 dengesi (Garrido-Mesa ve ark., 2013).

Son yıllarda T hücresi alt grubu olan IL-17 üreten T hücresi; üveit, artrit, multipl skleroz, sedef hastalığı ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıkların oluşmasında ve gelişmesinde rol oynadığı ortaya çıkmıştır (Park ve ark., 2005; Liu ve ark., 2011).



3.MATERYAL VE METOD

3.1.HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TOPLANMASI

Tez çalışmamız, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine görme bozukluğu şikâyeti ile başvuran, yapılan oftalmolojik muayene ve çeşitli ölçümler sonucu Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon (YBMD) tanısı alan, yaşları 60 ve üstü olan 100 kişilik hasta grubu ile aynı yaş aralığında bulunan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon (YBMD) tanısı almayan ve bu çalışmaya katılmayı kabul eden 100 kişiden oluşan sağlıklı bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Bu tez çalışması için, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulunun 26.09.2017 tarihli toplantısında 17-KAEK-124 kayıt numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın tamamı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarları'nda yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin kanları, kan alma tüplerine alınıp santifirüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar -80 derecede muhafaza edildi ve tüm örnekler toplandıktan sonra ticari ELİSA kitleri ile testleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden çalışmamıza dâhil edildiklerine dair onayları alındı. YBMD tanılı hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin çalışmaya dâhil edilip edilmeme kriterleri Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Çalışmalarımız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi etik kurulu yönergeleri doğrultusunda yapıldı.

Tablo 3.1.: Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	<p>Araştırmanın Hasta Grubu İçin Dahil Etme Ölçütleri;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tanısı Konulmuş Olması 2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması 3. 60 yaş ve üstü bireylerin olması
	<p>Araştırmanın Kontrol Grubu İçin Dahil Etme Ölçütleri;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu tanısı konulmamış olması 2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması 3. 60 yaş ve üstü bireylerin olması 4. Diyabet ve herhangi bir göz hastalığının olmaması
Dahil Edilmeme Kriterleri	<p>Araştırmanın Hasta Grubu İçin Dahil Etmeme Ölçütleri;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu tanısı konulmamış olması 2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması 3. 60 yaşın altında olması
	<p>Araştırmanın Kontrol Grubu İçin Dahil Etmeme Ölçütleri;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması 2. 60 yaş ve üstü olup Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu tanısı konmuş olmak 3. Diyabet ve herhangi bir göz hastalığının bulunması

3.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

3.2.1.Cihazlar ve Sarf Malzemeler

- Mikropipet Seti (Gilson, Fransa)
- 10 µl, 200 µl, 1000µl'lik Pipet Uçları (Gilson, Fransa)
- 1.5 µl'lik ependorf tüpleri (Gilson, Fransa)
- Kan toplama tüpleri (Vacutainer, Birleşik Krallık)
- Etüv (Memmert, Beschickung-Loading 100-800, Almanya)
- Otoklav (HMC Hirayama, HV-25L, Almanya)
- Mikrosantrifüj (Mikro120, Hettich Zentrifugen D-78532n, Almanya)
- Santrifüj (Quality Lab Systems, Holt Lane, Iso-Fuge 8/45D, İngiltere)
- + 4°C Buzdolabı (Arçelik, 570465 MB, Türkiye)
- – 20 °C Derin Dondurucu (Arçelik, 2052DY, Türkiye)
- -80°C Derin Dondurucu (Nuaire, NU-9483E, ABD)
- Saf Su Cihazı (Elga-option Q7, İngiltere)
- Elisa cihazı (HEALES Full-Automatic Microplate Reader MB-530, Çin)
- Bilgisayar (Lenova, Çin)
- Steril eldiven
- Rak
- Erlenmayer

3.2.2.Kimyasal Maddeler, kit ve kit içeriği

- Distile su
 - Human IL-17 Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Size:96wells, Cat. No.:E 0142Hu, Lot:E201901010, Çin)
- Human IL-17 Elisa Kiti İçeriği;
- Pre-Coated Plate (12*8 well strips)
 - Standard Diluent Vol:3 ml
 - Standard Solution Vol:0.5 ml
 - Biotin-Conjugate Antibody Vol:1 ml
 - Streptavidin-HRP Vol:6 ml
 - Wash Buffer 30x Vol:20 ml

- Substrate Solution A Vol:6 ml
- Substrate Solution B Vol:6 ml
- Stop Solution Vol:6 ml

3.3.YÖNTEM

3.3.1. Kan Serumlarının Elde Edilmesi

60 yaş ve üstü olan hasta ve kontrol grubuna dâhil edilecek bireylerin kan örnekleri kan toplama tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri 3600 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısımları, 1.5 µl'lik ependorf tüplerine aktarılıp etiketlemeleri yapıldıktan sonra önce bir hafta -20°C de sonrasında da -80°C derin dondurucuya kaldırıldı. ELISA çalışması yapılacağı tarihe kadar burada muhafaza edildiler.

3.3.2. Elisa Testlerinin Yapılması

Elisa testi yapılırken kitimizin içinden çıkan protokole uyuldu.

- Daha önceden -80 °C deki derin dondurucuya kaldırılan kan serumlarımız elisa testlerinin yapılmasından bir gün öncesinde -20 °C deki derin dondurucuya konuldu.
- Elisa testi yapılmaya başlamadan önce 1.5 µl'lik ependorf tüpleri içerisinde bulunan kan serumları oda sıcaklığına getirilerek çözünmesi sağlandı. Aynı şekilde elisa kitimizde oda sıcaklığına getirilerek serumlarımız çözününceye kadar bekletilerek reaktiflerin kullanıma hazır olması sağlandı. Serumların çözünmesinden sonra elisa kitimizin içerisinden çıkan protokole uyularak testlerimiz gerçekleştirildi.
- İlk önce standardlar hazırlandı bunun için 1.5 µl'lik ependorf tüpleri iki tekrarlı şekilde numaralandırıldı. (şekil 3.1)



Şekil 3.1.: Standard tüplerin numaralandırılması

- Standard çözeltiler seri dilüsyon yapılarak seyreltildi. Bu işlem esnasında iyi pipetaj yapılmalıdır. Önerilen standard çözeltilerin seyreltilmesi tablo 3.2 de ki gibidir.

Tablo 3.2.: Standard Çözeltilerin Seyreltilme Basamakları

Standard Konsantrasyonu	Standard No	Standard Tüp İçeriği
640 ng/L	Std 1	120 µl Original Standard solution
320 ng/L	Std 2	120 µl Original Standard solution + 120 µl Standard Diluent
160 ng/L	Std 3	120 µl Std 2 + 120 µl Standard Diluent
80 ng/L	Std 4	120 µl Std 3 + 120 µl Standard Diluent
40 ng/L	Std 5	120 µl Std 4 + 120 µl Standard Diluent
20 ng/L	Std 6	120 µl Std 5 + 120 µl Standard Diluent
0 ng/L	Std 7 (BLK)	120 µl Standard Diluent

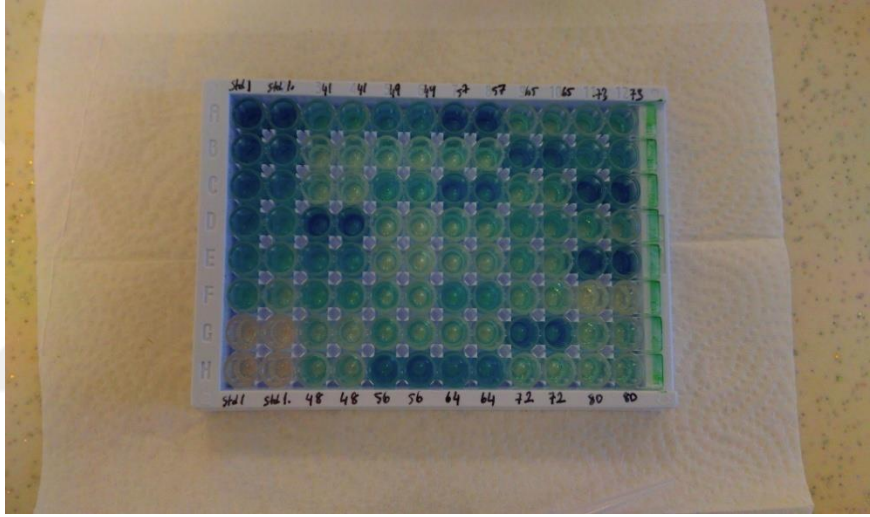
- Elisa kitin içerisinde çıkan plate paketinden çıkarılarak kuyucukların en üst ve en alt tarafına numaralandırılma yapıldı. (Şekil 3.2) İlk iki sütun standard kuyucukları iken diğer numaralandırılan sütunlar serum kuyucuklarıdır.



Şekil 3.2.: Plate Numaralandırma İşlemi

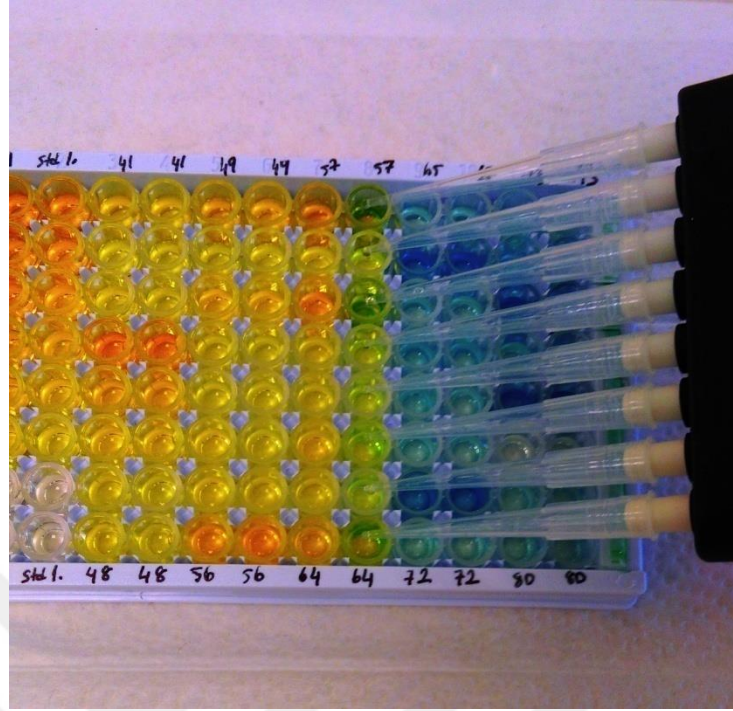
- Standard tüplerinden, 50 µl standard çözeltilerinden alınarak platein üzerindeki standard kuyucuklarına sırayla konuldu.
- Herbir serum tüpünden, iyi pipetaj yapılarak 40 µl serum alınıp plate üzerindeki numaralandırılmış çift tekrarlı kuyucuklara serumlar ilave edildi.
- Sadece serum kuyucuklarının üzerine ayrı ayrı 10 µl anti IL17 antibody konuldu. (Not:Standart çözeltiliye biyotinile edilmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuğa antikor eklenmedi)
- Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 µl streptavidin-HRP ilave edildi. (Not: std7- BLK hariç)
- Platein üzeri kitten çıkan şeffaf film ile kapatıldı.
- 60 dk 37°C de etüvde inkübe edildi.
- Wash Buffer Hazırlama: 20 µl wash buffer concentrate 30x ile 500 ml distile su bir erlenmayer içerisinde konularak kristalleşmesine izin vermeden hafifçe çalkalandı.

- Etüvden çıkarılan platein üzerindeki film çıkarılarak içi döküldü ve her bir kuyucuğa 350 μ l wash buffer konuldu. 30 saniye beklendi ve yavaşça çalkalanarak lavaboya döküldü. Bu işlem toplam 5 kez gerçekleştirildi. Bu evreye yıkama denilmektedir.
- Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra platedeki her bir kuyucuğa önce 50 μ l substrate solution A dan, sonra 50 μ l substrate solution B çözeltisinden konuldu. (Şekil 3.3)
- Platein üzeri kitten çıkan yeni şeffaf film ile kapatılıp 10 dk 37°C de etüvde inkübe edildi.

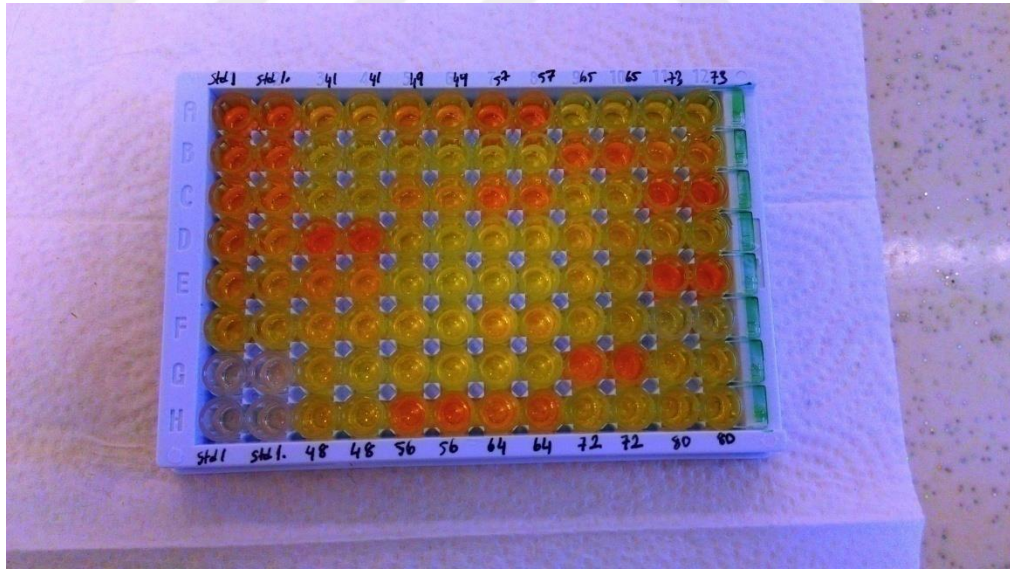


Şekil 3.3.: Plate'e Substrate Çözeltilerinin Konulmasından Sonraki Hali

- Etüvden çıkan platein içi dökülmeden her bir kuyucuğa 50 μ l stop solution ilave edildi, mavi renkte olan kuyucuklar bu işlem sırasında sarı renge dönüştü. (Şekil 3.4 ve 3.5)

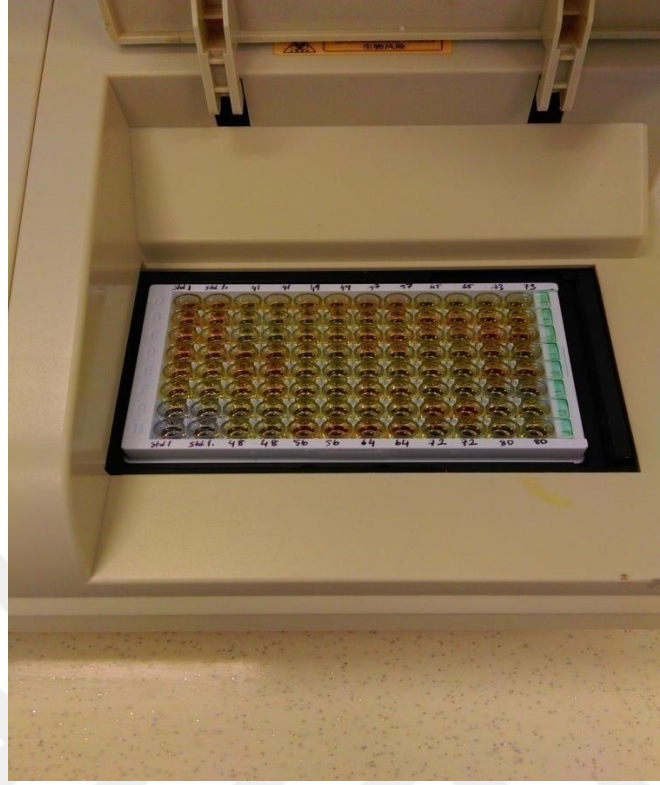


Şekil 3.4.: Plate'e Stop Solution Ekleme İşlemi ve Renk Değişimi



Şekil 3.5.: Plate deki Renk Değişiminin Tamamlanması

- Bu işlemden sonra, plate 10 dk içerisinde elisa cihazına yerleştirilip 450 nm de okutuldu. (Şekil 3.6)



Şekil 3.6.: Plate'in Elisa Cihazına Yerleştirilmesi

- Okuma işleminden sonra elisa cihazına bağlı bilgisayar ekranındaki veriler kaydedildi.
- Kaydedilen bu veriler optik yoğunluk- konsantrasyon grafiği çizilerek en uygun eğri çizildi.
- Bu hesaplamalar en iyi bilgisayar tabanlı eğri uydurma yazılımı ile yapılabilir ve en iyi uyuşma çizgisi regresyon analizi ile belirlenebilir.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

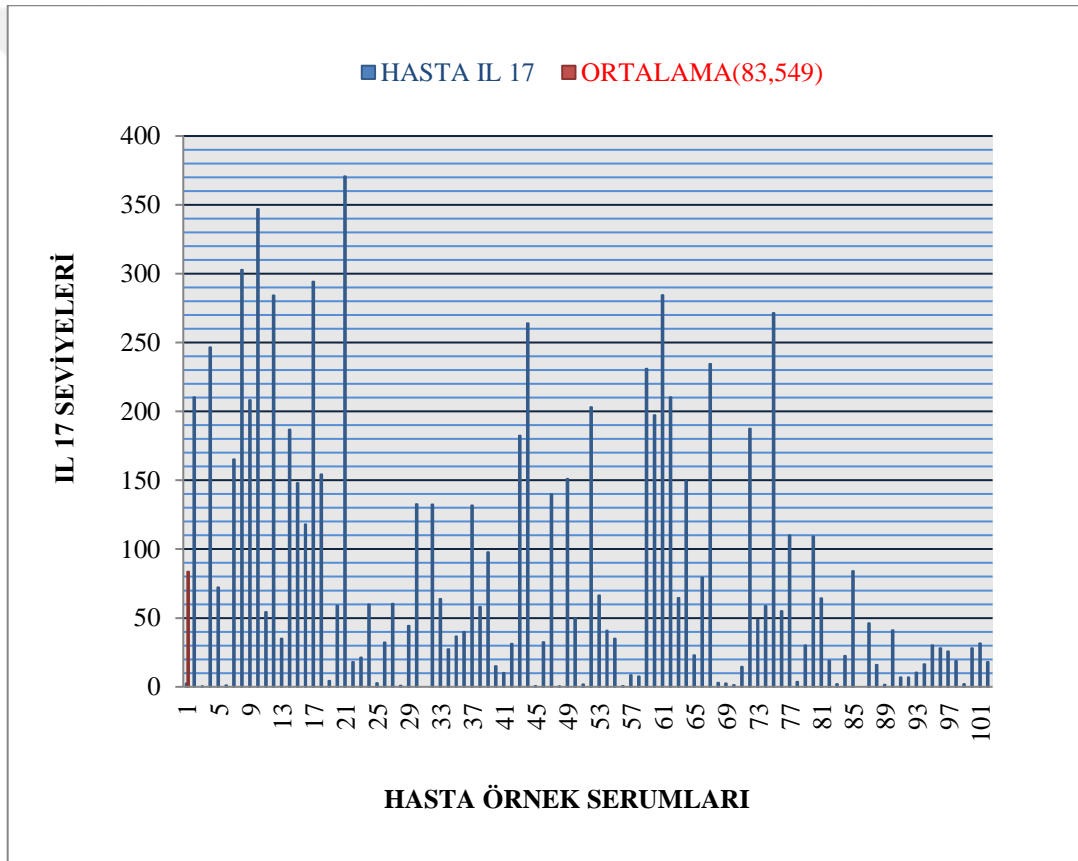
Çalışma sonuçlarımızın istatistiksel analizi için SPSS 12.0 programı kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Kontrol ve hasta grubundaki bireylerin kan serumlarında bulunan interkokin 17 seviyesinin tespiti için Mann Whitney U Testi (%25-%75: ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık) kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hasta grubunun cinsiyete göre veri sonuçlarında ise Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır. Grafiklerin çiziminde ise EXCEL programından yararlanılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

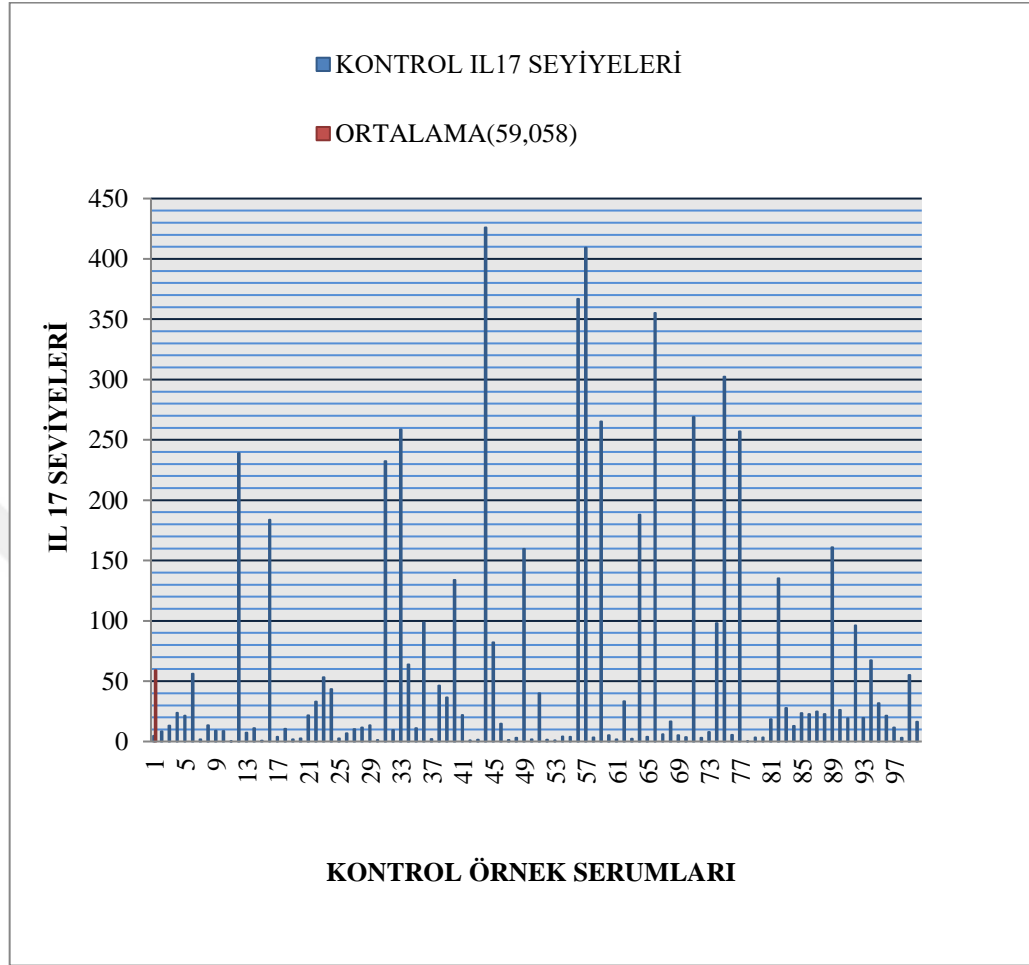


4.BULGULAR

Çalışmamızda, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalığını taşıyan grup ile bu hastalığı taşımayan kontrol grubunun kan serumlarındaki interlökin 17 seviyesinin ELİSA cihazında 450 nm de okunması ile elde edilen sonuçların matematiksel değerleri ve ortalama değerlerinin Excel de grafiksel veri dökümleri tablo 4.1 ile tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.1.: Hasta IL 17 seviyeleri



Tablo 4.2.: Kontrol IL 17 seviyeleri

Kontrol ve hasta grubundaki bireylerin kan serumlarında bulunan interkokin 17 seviyesinin tespiti için Mann Whitney U Testi (%25-%75: ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık) kullanılmıştır.

Yaşa bağı makula dejenerasyonu hastalığına sahip bireylerin ortalama IL 17 seviyeleri Tablo 4.3 de verilmiştir.

Tablo 4.3.: Hasta grubuna ait ortalama IL 17 seviyeleri

	Grup				
	Hasta				
	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
IL17	100	83,5496447	92,9367456	,3666730	370,7279720

Yaşa bağı makula dejenerasyonu hastalığına sahip olmayan bireylerin ortalama IL 17 seviyeleri Tablo 4.4 de verilmiştir.

Tablo 4.4.: Kontrol grubuna ait ortalama IL 17 seviyeleri

	Grup				
	Kontrol				
	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
IL 17	100	59,0585617	98,9247121	,1362432	425,9756287

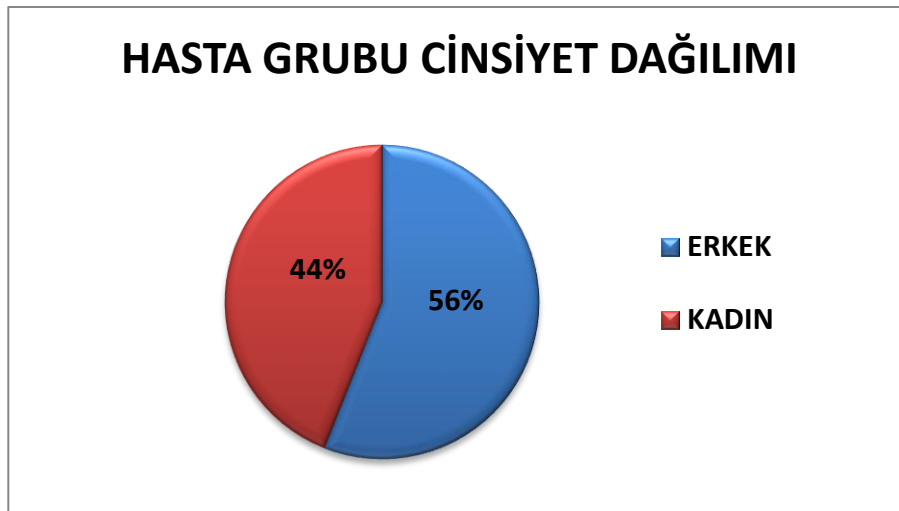
Yaşa bağı makula dejenerasyonu hastalığı bulunan bireyler ile kontrol grubunda olan bireylerin IL 17 nin p değeri Tablo 4.5 de verilmiştir.

Tablo 4.5.: Hasta ve kontrol grubuna ait IL 17 nin p değeri

	GRUP						Z	p
	Hasta			Kontrol				
	Median	%25	% 75	Median	%25	% 75		
IL17	42,7491720	15,4773531	136,2193352	14,1711783	3,8057052	54,1275464	3,206	0,001*

Yapılan laboratuvar çalışmalarımız sonucu çıkan bulgularda p değerimiz 0,001 bulunmuştur. Bu değer 0,05 değerinin altında olduğundan dolayı anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. ($p < 0,05$ değerinin altı için anlamlı) YBMD hastalığı bulunan bireylerin cinsiyet dağılımı tablo 4.6 da verilmiştir.

Tablo 4.6.: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı



Hasta grubunda bulunan bireylerin cinsiyeti ile IL 17 arasındaki ilişki Bağımsız Örneklem T Testi ile değerlendirildi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7.:Hasta grubunun cinsiyete göre p değeri

Cinsiyet	IL17					t	p
	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum		
Erkek	56	87,3227820	101,6504821	,3666730	370,7279720	0,456	0,649
Kadın	44	78,7474700	81,4076129	,8226909	302,7101305		

Hasta grubunda bulunan bireylerin cinsiyet farklılığı ile IL 17 arasında bir ilişki bulunmamaktadır.

5.TARTIŞMA

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu, dünya genelinde yaşlılar arasında geri dönüşümü olmayan görme bozukluğu ve körlüğün önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. 65 yaş ve üstü bireylerin sayısı önümüzdeki 25 yıl içinde yaklaşık %80 artacağı için YBMD prevalansında artacağı tahmin edilmektedir (Pauer ve ark., 2010). YBMD, hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkili olduğu yaygın bir hastalıktır (Bojanowski ve ark., 2005).

YBMD hastalığının, patogenezi anlamayı amaçlayan araştırmalar halen yapılırken lipofuskin birikimi, apoptozis, kronik inflamasyon ve oksidatif hasar ile ilişkili çeşitli bozukluklar bu hastalığın oluşumunda ve gelişmesine önemli rol oynadığı bilinmektedir (Kyosseva, 2016; Önen, 2017). Ayrıca çeşitli çalışmalarda araştırılan genetik değişkenlerin YBMD'ye neden olduğu bilinirken, bazı genetik bileşenlerin ise spesifik rolü hala bilinmemektedir (Pauer ve ark., 2010). Bazı bireyler genetik olarak risk altındadır özellikle kalp-damar hastaları, diyabet hastaları veya çeşitli göz hastalıkları bulunan bu kişiler hastalıklarını tedavi ettirmelidir. Günlük yaşamında tütün ve alkol kullanımından uzak durmalı, meyve ve sebze zengin gıdalarla beslenmeli, egzersizine ve göz sağlığına dikkat etmelidir. Yeni yapılan araştırmalardaki sonuçlara göre sağlıklı bireylere YBMD'yi önlemek için rutin besin takviyesi verilmesi için yeterli kanıt bulunmamıştır. Orta dereceli YBMD si olan veya bir gözünde ileri derece YBMD bulunan kişilere, takviye gıda ürünlerin kullanımı önerilebilir (Çıtırık ve ark., 2017).

YBMD gibi yaygın multifaktöriyel hastalıkların, genetik ve çevresel risk faktörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeplede tek bir genin bu hastalık gelişiminden tek başına sorumlu olması pekde mümkün değildir (Bojanowski ve ark., 2005; Ferrara ve ark., 2017). Genler arası etkileşimleri ve gen-çevre etkileşimlerini yeterince incelemek YBMD nin önlenmesi, tanısı ve tedavisinde oldukça önemli olduğu düşünülmektedir (Stone ve ark., 2001; Bojanowski ve ark., 2005). Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, kompleman aktivitesinin düzensizliğinin YBMD patogeneziinde önemli rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Patel ve Chan, 2008).

Mahr ve arkadaşlarının 2018 de yaptığı çalışmadaki verilere göre, 2014 yılında yaklaşık 28 238 660 Medicare (ABD' de 65 yaş ve üstü Amerikalılar için Sosyal Güvenlik İdaresi tarafından sağlanan sağlık sigortası) yararlanıcısı arasında 2 210 000 (%7,8) YBMD teşhisi kondu. YBMD tanısı alan yararlanıcılar arasında, 360 640 (%16,3), YBMD için 1 veya daha fazla anti-VEGF intravitreal enjeksiyonu aldı. Yaş ve cinsiyete göre ayar yapıldıktan sonra, YBMD' nin ırk ve cinsiyete göre düzeltilmiş oranları ve YBMD için anti-VEGF ajanlarının kullanımı yaşla birlikte artmıştır ($P<0.001$). Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılar, Latinler ve Asyalı Amerikalılar, YBMD tanısı alma olasılığı diğer ırklara nazaran %19-%74 daha düşüktü ve YBMD için anti-VEGF anti-intravitreal enjeksiyon alma olasılığı %48-%86 daha azdır (Mahr ve ark., 2018).

Hallak ve arkadaşlarının 2019 da yaptığı bir çalışmada, analize dahil olan 686 gözün kadın bireylerden oluştuğu ve ortalama yaşın 78.12 yıl olduğu; drusen özellikleri, bir gözde tedaviye rağmen neovasküler YBMD'ye dönüştüğü gözlenmiştir. Kadın cinsiyetinin, neovasküler YBMD'ye dönüşüm ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (Hallak ve ark., 2019). Bizim yaptığımız çalışmada ise YBMD görülen hasta bireylerin cinsiyet farklılığı interlökin 17 seviyesini etkilemediği bulunmuştur ($p=0,649$; $p > 0,05$).

Pauer ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir araştırmada, PON1 *Leu55Met*'in eksüdatif YBMD riski ile alakası olduğunu bildirdiler. Araştırma sonucundaki bulgularda *Gln192Arg* in özellikle eksüdatif formdaki hastalar için koruyucu bir rolü olduğunu, *Met127Arg*, *His155Arg* ve *Ala252Gly*'nin, PON1 geni içindeki sınırlı frekansı veya konumu nedeniyle YBMD duyarlılığında azda olsa roller oynadığını göstermektedirler (Pauer ve ark., 2010).

Yapılan birçok güncel çalışmada CFH *rs1329424* ve HTRA1 *rs3793917* polimorfizmleri ile YBMD arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. 2014 yılında yapılan bir tez çalışmasının sonuçlarına bakıldığında CFH *rs1329424* ve HTRA1 *rs3793917* polimorfizmlerinin yaş tip YBMD ile ilişkili olduğu, RORA *rs8034864* ve ROBO1 *rs1387665* polimorfizmlerinin ise yaş tip YBMD arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir (Terzi Arıkan, 2014). Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi adlı bir tez çalışmasında, Türk toplumunda VEGF geni *rs1413711* ve *rs2146323* SNP'leri ile YBMD hastalığının atrofik tipi arasında ilişki olduğu, *rs1413711* SNP'ine ait GA+AA genotip varlığı ile *rs2146323* SNP'ine ait CA+AA genotip varlığının atrofik tip YBMD riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Bulğu, 2012).

Tuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, bir kemokin reseptörü olan *CX3CR1*'in *1249* ve *M280* alellerinin yanı sıra, maküler hücrelerde *CX3CR1* ekspresyonunun, YBMD nin gelişme riskini artırmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Tuo ve ark., 2004).

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) sinyallerinin YBMD ile ilişkisi üzerine yeni bulgulara değinilmektedir. Spesifik MAPK inhibitörlerinin kullanılması, bu göz hastalığının tedavisi için potansiyel bir çözüm yolu olabileceği düşünülmektedir (Kyosseva, 2016)

Yapılan çalışmalar, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus, behçet hastalığı, allogreft reddi, nefritik sendromu, astım, multipl skleroz (MS), sedef hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi çeşitli otoimmün hastalıkların gelişiminde IL17 nin katkısı olduğu düşünülmektedir (Komiya ve ark., 2006; Shen ve Shi, 2019).

Romatoid artrit hastalarında, yeni bir çift pozitif T hücrelerinin (Tc17) alt kümesinin olduğunu ve hücre sıklığının bu hastalardaki hastalık düzeyi ile anlamlı yönde ilişkili içinde olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, Tc17 hücrelerinin ve IL-17 üreten diğer hücrelerin RA patogeneziinde önemli bir rol oynayabileceğine düşünülmektedir (L1 ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada romatoid artrit hastalarında serum IL-10 düzeyi anlamlı derecede düşük ve sağlıklı IL-17 ve 14-3-3 η protein seviyelerinde ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IL-17, romatoid artrit teşhisi için IL-10'dan daha iyi hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu tanı, tedavi ve patogenezi için önemli rol oynadığı saptanmıştır (Qu ve ark., 2019).

Th17 hücrelerine çeşitli kanser türlerinde rastlanmıştır. Bu hücrelerin hem tümör destekleyici hem de tümör baskılayıcı aktivitesi olduğu rapor edilmiştir. IL-17 ve IL-22, Th17'den türetilmiş olup, transforme hücre özelliklerini ve komşu stromal hücre aktivitesini doğrudan teşvik ederek tümör mikro ortamını etkilerler. Bu sitokinler ayrıca miyeloid hücrelerin ve T hücrelerinin aktivitelerini etkileyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu bulgular ve yapılan araştırmalar, Th17 hücrelerinin ve IL-17 ve IL-22'nin kanser tedavisi için son derece önemli olduğunu göstermektedir (Chang, 2019).

YBMD'de interlökin-17A'nın önemli olduğuna dair şüpheler vardır. YBMD hasta kan serumunda ve drusen de bulunan C5a, CD4⁺ T hücrelerinden IL17A salgılanmasını uyardığı yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur (Ardeljan ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada YBMD hastalarından alınan maküler dokularda mRNA ve IL-17 RC protein seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca dış retinada IL-17 kaynağı tanımlanmıştır. Th17 hücreleri, aktive CD4⁺'nin bir alt türü T hücreleri, genellikle IL-17'nin ana üreticileri olarak kabul edilmektedir (Zhao ve ark., 2014). Ardeljan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise YBMD hastalarında IL17A normal dokuya göre 8.2 kat iken, IL17RC'nin ise 6.2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, YBMD lezyonlarında IL17A ve IL17RC'nin mRNA'nın belirgin şekilde anormal ekspresyonun olduğunu gösterir (Ardeljan ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun IL 17 seviyesi, kontrol grubunun IL 17 seviyesinden 1.5 kat yüksektir.

YBMD hastalarının serumlarında, C5a ekspresyonunun birçok kohort gözlemiyle uyumlu olarak artış gösterdiğinin, çıkan sonuçlarda YBMD hastalarında C5a'nın serum IL-22 ve IL-17 düzeylerine katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak da, C5a'nın insan CD4 + T hücrelerinden, Th17 sitokinlerinin ekspresyonunu desteklediği bulunmuştur (Liu ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda, yaşa bağlı makula dejenerasyonu taşıyan bireylerle kontrol grubunun interlökin 17 seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede ilişki olduğu bulunmuştur (p=0,001; p < 0,05)

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımız, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile interlökin 17 nin anlamlı ve önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol gruplarının eğitim seviyelerine, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörlere bakılmamıştır. Bu hastalıkla interlökin 17 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bu gibi faktörlere bakılması hastalığın tedavi ve önlenmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca yaptığımız çalışmada sınırlı sayıda hasta ve kontrol grubu kullandık daha geniş hasta ve kontrol grubu kullanmak sonuçlar açısından daha faydalı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., ve Pillai, S., 2015.** T Hücre Aracılı İmmünite. Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri Ve Bozuklukları, Editörler: Camcıoğlu, Y., ve Deniz, G., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 93-117.
- Acar Ergintürk, D., Ünlü, N., Hazırolan, D., Üney, G., Acar, M.A., 2011.** Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Fotodinamik Tedavi ile Fotodinamik Tedavi ve İntravitreal Ranibizumab Kombine Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları. Retina Vitreus, 19(9), 250-256.
- Acar, U., 2017.** Kuru Tıp (Non-Neovaskuler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kok Hücre Tedavisi, Gen Tedavisi ve Retinal İmplant. Güncel Retina, 1(2), 149-154.
- Agarwal, A., Rhoades, W.R., Hanout, M., Soliman, M.K., Sarwar, S., Sadiq, M.A., Sepah, Y.J., Do V, D., ve Nguyen, Q.D., 2015.** Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. Clinical Ophthalmology, 9(6), 1001-1015.
- Akar, S., 2007.** Makula Hastalıkları. Göz Hastalıkları Ders Kitabı, Editörler: Özkan, Ş., Pazarlı, H., Oğuz, V., Akar, S., İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul, 375-397.
- Akkoyun, İ., 2014.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sınıflandırma Ve Patogenez. Turk J Ophthalmology, 4(6), 476-480.
- Altıntaş Koçak, A.G., 2017.** Yaş Tıp (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Epidemiyoloji, Prevalans Ve İnsidans. Güncel retina dergisi, 1(3), 161-166.
- Amoaku, W., Balaskas, K., Cudrnak, T., Downey, L., Groppe, M., Mahmood, S., Mehta, H., Mohamed, Q., Mushtaq, B., Severn, P., Vardarinos, A., Yang, Y., ve Younis, S., 2018.** Initiation and maintenance of a Treat-and-Extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration: recommendations from the UK Retinal Outcomes Group. Clinical Ophthalmology, 12, 1731–1740.
- Anestakis, D., Petanidis, S., Kalyvas, S., Nday, C.M., Tsave, O., Kioseoglou, E., ve Salifoglou, A., 2015.** Mechanisms and Applications of Interleukins in Cancer Immunotherapy. International Journal of Molecular Sciences, 16, 1691-1710.
- Ardeljan, D., Wang, Y., Park, S., Shen, D., Chu, X.K., Yu, C.R., Abu-Asab, M., Tuo, J., Eberhart, C.G., Olsen, T.W., Mullins, R.F., White, G., Wadsworth, S., Scaria, A., ve Chan, C.C., 2014.** Interleukin-17 Retinotoxicity Is Prevented by Gene Transfer of a Soluble Interleukin-17 Receptor Acting as a Cytokine Blocker: Implications for Age-Related Macular Degeneration. Plos One, 9(4), e95900.

- Arf, S., ve Karaçorlu, M., 2015.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasansı, Temel Göz Hastalıkları, Editörler: O'dwyer Aydın, P., ve Akova Aydın, Y., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 677-685.
- Atabilen, B., ve Tek Acar, N., 2018.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 38(3), 275-288.
- Atmaca, L.S., ve Batioğlu, F., 1992.** Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı- Klinik. *Oftalmoloji*, 1(4), 269-277.
- Awasthi, A., ve Kuchroo, V.K., 2009.** Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *International Immunology*, 21(5), 489-498.
- Azuma, K., Asaoka, R., Matsuda, A., Lee, J., Shimizu, K., Inui, H., Murata, H., Ogawa, A., Yamamoto, M., Inoue, T., ve Obata, R., 2018.** Two-year outcome of treat-and-extend aflibercept after ranibizumab in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy patients. *Clinical Ophthalmology*, 12, 1589-1597.
- Baek, Jh., Lim, D., Park, K.H., Chae, Jb., Jang, H., Lee, J., ve Chung, H., 2018.** Quantitative proteomic analysis of aqueous humor from patients with drusen and reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology*, 18(289), 1-13.
- Batman, C., ve Çalış, F., 2017.** Yaş Tıp (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Cerrahi Tedavi. *Güncel Retina*, 1(3), 229-234.
- Batur, M., Tekin, S., ve Seven, E., 2017.** Kuru Tıp (Non-Neovaskuler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Takip ve Yaş Tıpe Donuşum. *Güncel Retina*, 1(2), 128-134.
- Baykal, Y., Karaayvaz, M., ve Kutlu, M., 1998.** İnterlökinler. *T Klin J Med Sci.*, 18, 77-84.
- Bekalp, İ., Mamur Arslan, B., Yıldırım Derici, D., Tamer, L., Çolak, T., ve Aras, N., 2014.** İnterlökin-6 ve interlökin-18 gen polimorfizmlerinin ve plazma düzeylerinin kolorektal kanser ile ilişkisi. *Mersin Univ. Sağlık Bilim Dergisi*, 7(2), 35-46.
- Bettelli, E., Korn, T., ve Kuchroo, V.K., 2007.** Th17: The third member of the effector T cell Trilogy. *Curr Opin Immunology*, 19(6), 652-657.
- Beyazyıldız, E., ve Koçak, N., 2017.** Yaş Tıp (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kök Hücre Ve Gen Tedavisi. *Güncel retina dergisi*, 1(3), 241-245.
- Bojanowski, C.M., Tuo, J., Chew, E.Y., Csaky, K.G., and Chan, CC., 2005.** Analysis Of Hemicentin-1, Hogg1, And E-Selectin Single Nucleotide Polymorphisms In Age-Related Macular Degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 103, 37-45.
- Bok, D., 2002.** New insights and new approaches toward the study of age-related macular degeneration. *PNAS*, 99(23), 14619-14621.

- Broadway, D.C., 2012.** Visual Field Testing For Glaucoma A Practical Guide. Community Eye Health Journal, 25(79 & 80), 66-70.
- Bulğu, Y., 2012.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi), Pamukkale Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.
- Buschini, E., Fea, A.M., Lavia, C.A., Nassisi, M., Pignata, G., Zola, M., ve Grignolo, F.M., 2015.** Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology, 9, 563–574.
- Candemir, B., 2009.** Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Görme Keskinliğinin, Floresein Anjiyografi Ve Optik Koherens Tomografi Bulguları İle İlişkisi. (Uzmanlık Tezi), Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- Canter, J.A., Olson, L.M, Spencer, K., Boutaud Schnetz, N., Anderson, B., Hauser, M.A., Schmidt, S., Postel, E.A., Agarwal, A., Vance Pericak, M.A., Sternberg, P., ve Haines, J.L., 2008.** Mitochondrial DNA Polymorphism A4917G Is Independently Associated with Age-Related Macular Degeneration. Plos One, 3(5), e2091.
- Chang, S.H., 2019.** T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. Arch. Pharm. Res., 4, 1-11.
- Chen, Z., Laurence, A., ve O'Shea, J.J., 2007.** Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. Seminars in Immunology, 19(6), 400-408.
- Cho, E., Hankinson, S.E., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Spiegelman, D., Speizer, F.E., Rimm, E.B., ve Seddon. J.M., 2000.** Prospective Study Of Alcohol Consumption And The Risk Of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmology Journal., 118(5), 681-688.
- Chung, K.H., Dijk Van, E.H.C., Mohabati, D., Dijkman, G., Yzer, S. , Jong De, E.K., Fauser, S., Schlingemann, R.O., Hoyng, C.B., ve Boon, C.J.F., 2016.** Neovascular Age-Related Macular Degeneration Without Drusen In The Fellow Eye: Clinical Spectrum And Therapeutic Outcome. Clinical Ophthalmology, 12, 63-70.
- Cotrim, C.C., Toscano, L., Messias, A., Jorge, R., ve Siqueira, R.C., 2017.**
Intravitreal use of bone marrow mononuclear fraction containing CD34⁺ stem cells in patients with atrophic age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology, 11, 931–938.
- Çelik, T., 2016.** Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun medikal tedavisinde güncel yaklaşımlar. Medeniyet Medical Journal, 31(2), 128-133.
- Çıtırık, M., İlhan, Ç., ve Teke, M.Y., 2017.** Kuru Tıp (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Nutrisyonel Tedavi. Güncel Retina, 1(2), 135-144.
- De Jong PT., 2006.** Age-related macular degeneration. New England Tıp Dergisi. 355(14), 1474-1485.

- Delcourt, C., Diaz, J.L., Ponton-Sanchez, A., ve Papoz, L., 1998.** Smoking And Age-Related Macular Degeneration. The Polastudy. Pathologies Oculaires Liees A I Age. Arch Ophthalmology Journal, 116, 1031-1035.
- Demir, C., 2011.** Sistemik Sklerozlu Hastalarda İnterlökin-17 Ve İnterlökin-23 Seviyeleri İle Hastalık Aktivitesi, Sistemik Organ Tutulumu İlişkisi. (Uzmanlık Tezi), Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Dikmetaş, Ö., 2012.** Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Kompleman Faktör H CC ve TT Polimorfizminin İntravitreale Anti-VEGF Tedavisi Yanıtına Etkisi. (Uzmanlık Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Ferrara, D., Silver, R.E., Louzada, R.N., Novais, E.A., Collins, G.K., ve Seddon, J.M., 2017.** Optical coherence tomography features preceding the onset of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci., 58(9), 3519-3529.
- Gangnon, R.E., Lee, K.E., Klein, B.E.K., Iyengar, S.K., Sivakumaran, T.A., ve Klein, R., 2015.** Severity of Age-Related Macular Degeneration in 1 Eye and the Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eye The Beaver Dam Eye Study. JAMA Ophthalmology, 133(2), 125-132.
- Garrido-Mesa, N., Algeri, F., Nogales, A. R., and G´Alvez, J., 2013.** Functional Plasticity of Th17 Cells: Implications in Gastrointestinal Tract Function. International Reviews of Immunology, 32, 493-510.
- Gönül, Ş., 2017.** Yaş Tıp (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Yeni Geliştirilmekte Olan Tedaviler. Güncel Retina, 1(3), 235-240.
- Haab, O., 1985.** Erkrankungen der Macula Lutea. Centralblatt Augenheilkd. 9, 384-91.
- Haboğlu, M., 2009.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Subfoveal Koroidal Neovasküler Membranın Fotodinamik Tedavi Ve Pegaptanib Sodyum İle Tedavisi. (Uzmanlık Tezi), Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Göz Kliğini, İstanbul.
- Hallak, J.A., Sisternes, L., Osborne, A., Yaspan, B., Rubin, D.L., ve Leng, T., 2019.** Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated With Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol., 4.
- Hatipoğlu, M., 2011.** Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Deneysel Periodontitisli Sıçanlarda İnsülin Ve Alfa-Tokoferol Tedavisinin Serum Sitokin Düzeyleri Ve Dişeti İnos Ve Cd95 Ekspresyonu Üzerine Etkileri. (Doktora Tezi), Selçuk Üniversitesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya.
- Hazan, F., 2009.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile ARMS2 ve HTRA1 Gen Polimorfizmlerinin İlişkinin Araştırılması. (Tıpta Uzmanlık Tezi), Ege Üniversitesi. Tıbbi Genetik A.B.D., İzmir.
- Hermann-Kleiter, N., ve Baier, G., 2014.** Orphan Nuclear Receptor NR2F6 Acts As An Essential Gatekeeper Of Th17 CD4+ T Cell Effector Functions. Cell Communication and Signaling, 12(38), 1-12.

- Hirota, K., Ahlfors, H., Duarte, J.H., ve Stockinger, B., 2012.** Regulation and function of innate and adaptive interleukin-17-producing cells. *EMBO Reports*, 13(2), 113-120.
- Ho, A.C., 2008.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. *Retina*, Editör: Küçükerdönmez, F.C., Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2-22.
- Hocaoğlu, M., Arf, S., ve Karaçorlu, M., 2017.** Drusen Çeşitleri Ve Görüntülenme Yöntemleri. *Güncel Retina*, 1(2), 116-123.
- <http://www.bbse dona.net/causes-of-blindness.htm>; (22.02.2019).
- <http://www.goz.kim/forum-6-sari-nokta-hastaligi---yasa-b.html>; (14.03.019).
- <https://nei.nih.gov/eyedata/amd>; (22.02.2019).
- <https://www.istockphoto.com/tr/vekt%C3%B6r/sitokinler-%C3%B6zellikleri-gm872572608-243722874>; (23.02.2019).
- Hyman, L., Schachat, A.P., He, Q., ve Leske, C., 2000.** Hypertension, Cardiovascular Disease And Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmology Journal*, 117, 351-358.
- Issa, P.C., Chong, N.V., ve Scholl, H.P.N., 2011.** The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration — current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmology*, 249, 163–174.
- İnan, Ü.Ü., 2010.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Ve Genetik. *Retina Vitreus Dergisi*, 18, 9-16.
- Kakigi, C.L.M., Singh, K., Wang, S.Y., Enanoria, W.T., ve Lin, S.C., 2015.** Self-reported Calcium Supplementation and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology*, 133(7), 746-754.
- Kayıkcıoğlu, Ö., 2017.** Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflandırma ve Patogenez. *Güncel Retina*, 1(2), 105-111.
- Kır, N., 2004.** Koroid Neovaskülarizasyonlarında Klinik Bulgular Ve Tanı. *Retina Vitreus*, 12(Özel Sayı), 275-278.
- Kinyas, Ş., 2015.** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği. (Uzmanlık Tezi), Trakya Üniversitesi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.
- Komiyama, Y., Nakae, S., Matsuki, T., Nambu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., Sudo, K., ve Iwakura, Y., 2006.** IL-17 Plays an Important Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 177, 566-573.
- Kondělková, K., Vokurková, D., Krejsek, J., Borská, L., Fiala, Z., ve Andrýs, C., 2010.** Regulatory T Cells (Treg) And Their Roles In Immune System With Respect To Immunopathological Disorders. *ACTA MEDICA*, 53(2), 73–77.

- Krogh Nielsen, M., Subhi, Y., Molbech, C.R., Falk, M.K., Nissen, M.H., ve Sørensen, T.L., 2019.** Systemic Levels of Interleukin-6 Correlate With Progression Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 60(1), 202–208.
- Kurtboğan, E., 2007.** Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tedavisinde Fotodinamik Tedavi Ve İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonu Tedavisinin Etkinliğinin Ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi), Başkent Üniversitesi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Kuru, Ö., Erden, B., ve Elçioğlu, M.N., 2015.** Neovasküler Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Uygulamalarında Tedavi Etkinliği Ve Rekürrens Üzerinde Etkili Olan Faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 42(2), 192-198.
- Kyosseva, S.V., 2016.** Targeting MAPK Signaling In Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology And Eye Diseases*, 8, 23-30.
- Lambert, N.G., Singh, M.K., Elshelmani, H., Mansergh, F.C., Wride, M.A., Padilla, M., Keegan, D., Hogg, R.E., ve Ambati, B.K., 2016.** Risk Factors And Biomarkers Of Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res.*, 54:, 64–102.
- Li, N., Han, J., Zhou, JR., Wang, JY., Zhang, J., ve Zheng, SG., 2013.** Elevated CD8+ IL-17+ Tc17 Levels And Their Correlation With Disease Activity In Patients With Rheumatoid Arthritis. *Turk J Rheumatol*, 28(2), 87-95.
- Li, Y., ve Zhou, Y., 2019.** Interleukin-17: The Role For Pathological Angiogenesis In Ocular Neovascular Diseases. *Tohoku J. Exp. Med.*, 247(2), 87-98.
- Lian, Q., Zhao, M., Li, T., Wu, K., Zhu, D., Shang, B., Mei, T., Li, W., Lin, Y., Mao, F., Liu, Y., Liu, C., Lu, L., ve Zhao, L., 2019.** In vivo detecting mouse persistent hyperplastic primary vitreous by Spectralis Optical Coherence Tomography. *Experimental Eye Research*, 18, 1-28.
- Liu, B., Wei, L., Meyerle, C., Tuo, J., Sen, H.N., Li, Z., Chakrabarty, S., Agron, E., Chan, CC., Klein, M.L., Chew, E., Ferris, F., ve Nussenblatt, R.B., 2011.** Complement component C5a Promotes Expression of IL-22 and IL-17 from Human T cells and its Implication in Age-related Macular Degeneration. *Journal of Translational Medicine*, 9(111), 1-12.
- Lou, L., Hu, K., Jin, K., Zhang, S., ve Ye, J., 2014.** The Relationship Between Hepatic Lipase Gene Variant and Advanced Age-Related Macular Degeneration A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology*, 132(10), 1226-1231.
- Magyari, L., Kovesdi, E., Sarlos, P., Javorhazy, A., Sumegi, K., ve Meleg, B., 2014.** Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J Gastroenterology*, 20(12), 3208-3222.
- Mahr, M.A., Hodge, D.O., ve Erie, J.C., 2018.** Racial Differences in Age-Related Macular Degeneration and Associated Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injections among Medicare Beneficiaries. *Ophthalmol Retina*, 2(12), 1188-1195.

- Mai, J., Wang, H., ve Yang, X.F., 2011.** T Helper 17 Cells Interplay with CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ Tregs in Regulation of Inflammations and Autoimmune Diseases. *Front Biosci.*, 15, 986-1006.
- McCarty, C.A., Mukkesh, B.N., Fu, C.L., Mitchell, P., Wang, J.J., ve Taylor, H.R., 2001.** Risk Factors For Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmology Journal.*, 119(10), 1455-1462.
- Millen, A.E., Meyers, K.J., Liu, Z., Engelman, C.D., Wallace, R.B., LeBlanc, E.S., Tinker, L.F., Iyengar, S.K., Robinson, J.G., Sarto, G.E., ve Mares, J.A., 2015.** Association Between Vitamin D Status and Age-Related Macular Degeneration by Genetic Risk. *JAMA Ophthalmology*, 133(10), 1171-1179.
- Miossec, P., Korn, T., ve Kuchroo, V.K., 2009.** Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 888-898.
- Mueller, E.E., Schaier, E., Brunner, S.M., Eder, W., Mayr, J.A., Egger, S.F., Nischler, C., Oberkofler, H., Reitsamer, H.A., Patsch, W., Sperl, W., ve Kofler, B., 2012.** Mitochondrial Haplogroups and Control Region Polymorphisms in Age-Related Macular Degeneration: A Case-Control Study. *Plos One*, 7(2), e30874.
- Muslubaş Sayman, I., Arf, S., ve Karaçorlu, M., 2017.** Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflandırma ve Tanı. *Güncel Retina*, 1(3), 178-183.
- Nitta, T., Kinoshita, T., Kataoka J., Ohta, M., Takashima, y., Fujii, K., Inoue, Y., ve Ishibashi, T., 2019.** Laparoscopic Total Devascularization of the Upper Stomach and Splenectomy (Hassab's Procedure) Under Indocyanine Green Fluorescence Imaging: Initial Experience. *Sage Journals*, 1553350619828912.
- Noble, J., ve Chaudhary, V., 2010.** Age-related macular degeneration. *CMAJ*, 182(16), 1759.
- Nutsch, K., ve Hsieh, C., 2011.** When T Cells Run Out of Breath: The HIF-1a Story. *CELL*, 146, 673-674.
- Oellers, P., Laíns, I., Mach, S., Garas, S., Kim, I.K., Vavvas, D.G., Miller, J.W., Husain, D., ve Miller, J.B., 2017.** Novel grid combined with peripheral distortion correction for ultra-widefield image grading of age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology*, 11, 1967–1974.
- Okada, S., Puel, A., Casanova, J.L., ve Kobayashi, M., 2016.** Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clinical & Translational Immunology*, 5, e114.
- Ovalı, T., ve Erkul Özdoğan, S., 2015.** Tedavide Laser Uygulamaları: Fotodinamik Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmology*, 8, 58-64.
- Önen, M., 2017.** Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez. *Güncel Retina*, 1(3), 173-177.
- Öztürk, A. T., 2009.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde İntravitreal Pegaptanib Sodyum Uygulaması İle Fotodinamik Terapi Ve Düşük Doz

Fotodinamik Terapi Kombinasyonlarının Karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

- Öztürk, F., 2015.** Maküla Hastalıkları. Derman, Editör: Polat, O., Derman Tıbbi Yayıncılık, Afyonkarahisar, 1-7.
- Park, H., Li, Z., Yang, X.O., Chang, S.H., Nurieva, R., Wang, Yh., Wang, Y., Hood, L., Zhu, Z., Tian, Q., ve Dong, C., 2005.** A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.*, 6(11), 1133-1141.
- Patel, M., ve Chan, CC., 2008.** Immunopathological aspects of age-related macular degeneration. *Semin Immunopathol.*, 30(2), 97-110.
- Patil, R.S., Bhat,S.A., Dar, A.A., ve Chiplunkar, S.V., 2015.** The Jekyll and Hyde story of IL17-producing gdT cells. *Frontiers İn Immunology*, 6(37), 1-13.
- Pauer, G.J.T., Sturgill, G.M., Peachey, N.S., Hagstrom, S.A., and The Clinical Genomic and Proteomic AMD Study Group, 2010.** Protective Effect of Paraoxonase 1 Gene Variant Gln192Arg in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.*, 149(3), 513–522.
- Pennington, K. L., ve DeAngelis, M.M., 2016.** Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye and Vision*, 3(34), 1-20.
- Pongsachareonnont, P., Mak, M.Y.K., Hurst, C.P., ve Lam, W.C., 2018.** Neovascular age-related macular degeneration: intraocular inflammatory cytokines in the poor responder to ranibizumab treatment. *Clinical Ophthalmology*, 12, 1877-1885.
- Qu, C.H., Hou, Y., Bi, Y.F., Han, Q.R., Jiao, C.H., Zou, Q.F., 2019.** Diagnostic values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum 14-3-3 η protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(5), 1899-1906.
- Reynolds, R., Hartnett, M.E., Atkinson, J.P., Giclas, P.C., Rosner, B., ve Seddon, J.M., 2009.** Plasma Complement Components and Activation Fragments: Associations with Age-Related Macular Degeneration Genotypes and Phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 50(12), 5818–5827.
- Rodriguez, J.D., Lane, K., Hollander, D.A., Shapiro, A., Saigal, S., Hertsberg, A.J., Wallstrom, G., Narayanan, D., Angjeli, E., ve Abelson, M.B., 2018.** Cone photoreceptor macular function and recovery after photostress in early non-exudative age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology*, 12, 1325–1335.
- Saksens, N.T.M., Geerlings, M.J., Bakker, B., Schick, T., Daha, M.R., Fauser, S., Boon, C.J.F., De Jong, E.K., Hoyng, C.B., ve Den Hollander, A.I., 2016.** Rare Genetic Variants Associated With Development of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology*, 134(3), 287-293.
- Schleicher, M., Weikel, K., Garber, C., ve Taylor, A., 2013.** Diminishing Risk for Age-Related Macular Degeneration with Nutrition: A Current View. *Nutrients*, 5, 2405-2456.

- Seddon, J.M., Santangelo, S.L., Book, K., Chong, S., ve Cote, J., 2003.** A Genomewide Scan for Age-Related Macular Degeneration Provides Evidence for Linkage to Several Chromosomal Regions. *Am. J. Hum. Genet.*, 73, 780–790.
- Shen, H., ve Shi, L.Z., 2019.** Metabolic regulation of T_H17 cells. *Mol Immunol.*, 109(5), 81-87.
- Spaide, R.F., ve Curcio, C.A., 2011.** Anatomical Correlates To The Bands Seen In The Outer Retina By Optical Coherence Tomography: Literature Review And Model. *Retina*, 31(8), 1609-1019.
- Spencer, K.L., Olson, L.M., Anderson, B.M., Schnetz-Boutaud, N., Scott, W.K., Gallins, P., Agarwal, A., Postel, E.A., Pericak-Vance, M.A., ve Haines, J.L., 2008.** C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Human Molecular Genetics*, 17(12), 1821–1824.
- Spooner, K.L., Mhlanga, C.T., Hong, T.H., Broadhead, G.K., ve Chang, A.A., 2018.** The Burden Of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Patient’s Perspective. *Clinical Ophthalmology*, 12, 2483–2491.
- Stone, E.M., Sheffield, V.C., and Hageman, G.S., 2001.** Molecular Genetics Of Age-Related Macular Degeneration. *Human Molecular Genetics*, 10(20), 2285-2292.
- Süllü, Y., 2017.** Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Genetik Ve Risk Faktörleri. *Güncel Retina*, 1(2), 100-104.
- Şentürk, F., Karaçorlu Arf, S., Özdemir, H., Karaçorlu, M., ve Uysal, Ö., 2007.** Klasik ve Gizli Koroid Neovaskülarizasyonlarında Mikroperimetrik Değişiklikler. *Retina Vitreus*, 15, 277-281.
- Taipale, C., Laine, I., ve Tuuminen, R., 2018.** Anatomical And Functional Response After Conversion To Aflibercept Using The Treat-And-Extend Regimen Protocol İn Bevacizumab Treatment-Resistant Wet Age-Related Macular Degeneration. *Clinical Ophthalmology*, 13, 17–23.
- Takahashi, H., Inoue, Y., Tan, X., Inoda, S., Sakamoto, S., Arai, Y., Yanagi, Y., Fujino, Y., ve Kawashima, H., 2018.** Visual acuity loss associated with excessive “dry macula” in exudative age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology*, 12, 369-375.
- Taylor, H.R., Muntoz, B., West, S., Bressler, N.M., Bressler, S.B., ve Rosenthal, F.S., 1990.** Visible Light And Risk Of Age-Related Macular Degeneration. *Transactions Of The American Ophthalmological Society*, 88, 163-178.
- Terzi Arıkan, E. S., 2014.** RORA, ROBO1, CFH ve HTRA1 Gen Polimorfizmlerinin Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu İle İlişkisinin Araştırılması. (Doktora Tezi), Afyon Kocatepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
- Thapa, R., Bajimaya, S., Paudyal, G., Khanal, S., Tan, S., Thapa, S.S., ve Van Rens, G., 2017.** Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clinical Ophthalmology*, 11, 963–972.

- Ting, T.D., Oh, M., Cox, T.A., Meyer, C.H., ve Toth, C.A., 2002.** Decreased Visual Acuity Associated With Cystoid Macular Edema In Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmology Journal.*, 120(6), 731-737.
- Tuo, J., Smith, B.C., Bojanowski, C.M., Meleth, A.D., Gery, I., Csaky, K.G., Chew, E.Y., and Chan, CC., 2004.** The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.*, 18(11), 1297-1299.
- Ünal Doğruer, N., 2012.** Koroner Arter Hastalarında İnterlökin (Il)1, 6 Ve 10 İle Tümör Nekrozis Faktör (Tnf) Gen Polimorfizmlerinin Olası Rollerinin Araştırılması. (Doktora Tezi), Mersin Üniv., Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Tıbbi Biyokimya ABD, Mersin.
- Vottonen, P., Kaarniranta, K., Paakkönen, A., ve Tarkka, I.M., 2017.** Visual processing in patients with age-related macular degeneration performing a face detection test. *Clinical Ophthalmology*, 11, 1245–1252.
- Yılmaz, T., 2017.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji Prevalans Ve İnsidans. *Güncel Retina* , 1(2), 97-99.
- Zhang, Y., Wang, X., Godara, P., Zhang, T., Clark, M.E., Witherspoon, D., Spaide, R.F., Owsley, C., ve Curcio, C.A., 2018.** Dynamism Of Dot Subretinal Drusenoid Deposits In Age-Related Macular Degeneration Demonstrated With Adaptive Optics İmaging. *Retina*, 38(1), 29–38.
- Zhao, Z., Xu, P., Jie, Z., Zuo, Y., Yu, B., Soong, L., Sun, J., Chen, Y., ve Cai, J., 2014.** Cd T Cells as a Major Source of IL-17 Production During Age-Dependent RPE Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 55(10), 6580-6589.
- Zhu, J., ve Paul, W.E., 2008.** Cd4 T Cells: Fates, Functions And Faults. *BLOOD*, 12(5), 1557-1569.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Hatice TÜRKER ASLAN

Doğum Yeri: Tokat/Zile

Doğum Tarihi: 31.01.1987

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

E- Mail: Kft60ht@gmail.com

Eğitim Durumu:

Lisans: 2006-2010 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: 2016-2019 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tez Konusu: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Serum İnterlökin 17 Düzeyinin Araştırılması