



Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sınıflandırma ve Patogenez

Age-Related Macular Degeneration: Classification and Pathogenesis

İmren Akkoyun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır. Günümüzde YBMD maküler nörodejeneratif hastalık olarak tarif edilmektedir. Sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. YBMD çok boyutlu, karmaşık ve kompleks bir hastalıktır. YBMD'nin çeşitli tipleri bazı müşterek özellikler ve etyolojik nedenler paylaşılarda her tipin kendine has patolojik mekanizması mevcuttur. Her tip YBMD için detaylı bilgilere dayanarak hedefe yönelik spesifik etkili tedaviler geliştirilmelidir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 476-80)

Anahtar Kelimeler: YBMD, jeografik atrofi, yaş tip, patogenez

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) was first described in 1885 by Otto Haab as a disease in patients above 50 years of age with progressive retinal pigment epithelial and atrophic degenerations of the macula reducing the central visual acuity. AMD is a neurodegenerative disease and is now the most common cause of registrable blindness in the western world. The prevalence of the disease is given as 10% in 65-75-year-old population and as 25% after 75 of age. AMD is a multi-faceted and complex condition. Although different forms of AMD share some common underlying pathological features and causes, there are unique mechanisms for each form. Effective therapies should be derived from in-depth knowledge about each subtype of AMD and should be tailored to address the specific needs in each disease subtype. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 476-80)

Key Words: AMD, geographic atrophy, neovascular AMD, pathogenesis

Giriş

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır.¹ Günümüzde YBMD maküler nörodejeneratif hastalık olarak tarif edilmektedir.² Makulada fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membran ve koryoepitelin etkilediği komplike bir dejenerasyon olarak ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir. Sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur.^{3,4}

Sınıflandırma

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre YBMD bulgulara bağlı olarak çeşitli evrelerde/gruplarda incelenebilir:⁵

- Grup 1: Drusen yok, bilateral yaygın olmayan küçük drusen,
- Grup 2: (Erken Evre YBMD): En az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pigment anomalileri,
- Grup 3: (Orta Evre YBMD): En az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan jeografik atrofi,
- Grup 4: (İleri Evre YBMD): En az bir gözde foveayı tutan jeografik atrofi (JA) veya koroid neovaskularizasyonu veya drusenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal drusen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin (GK) 20/32'den az olması.

Erken-orta Evre ve JA genellikle kuru tip YBMD olarak adlandırılır.

Bunun yanında çeşitli çalışmalarda (Beaver Dam Eye Study (BDES), The Blue Mountains Eye Study (BMES), ve The Rotterdam Study (RS), Los Angeles Latino Eye Study (LALES)) benzer sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır.

2014'de Klein ve ark. tarafından yapılan bir incelemede çalışmalar arasında metoda bağlı heterojenliği azaltmak için YBMD'nin fenotip tarifinde senkronizasyon/harmonizasyon çalışması yapılmıştır ve belirtilen kriterler tabloda sunulmuştur (Tablo 1).⁶

Neovasküler/eksudatif/yaş tip, tüm YBMD hastalarının %10-15'inde görülür; ancak YBMD'ye bağlı ağır görme kayıplarının %88'inden sorumludur. Neovasküler olmayan/atrofik/kuru tip ise olguların %85-90'ında saptanır. Yavaş ilerleyen kuru YBMD'de ağır görme kaybı olguların %10-12'sinde ortaya çıkar.⁵⁻⁷

YBMD Patofizyolojisi

Yaygınlığına ve önemine rağmen YBMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır. Koroid dolaşımı da patogeneze önemlidir.

Müşterek risk faktörlerinin patofizyolojik etkisinden dolayı ileri evre YBMD olan JA ve neovasküler YBMD aynı gözde yan yana görülebilir. Orta evre YBMD'ye RPE, Bruch membran ve koroid dejeneratif yapısal bozukluğa uğrayarak JA ve koroidal neovaskülarizasyon ile birlikte yaş tip YBMD'de gördüğümüz fotoreseptör dejenerasyonunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Orta evreden ileri evre YBMD'ye geçişi tetikleyen patolojik/patofizyolojik etkenler halen incelenmektedirler.⁸

Neovasküler YBMD-Patofizyoloji

İnsanlarında dahil olduğu memelilerde retinanın dış segmenti ve RPE, koroidde bulunan vasküler yapıdan beslenmektedir. Koriokapillaris olarak adlandırılan çok sayıda anastomozları ve pencereci kapillerleri olan tabaka hemen Bruch membranını dış kollajen zonun aşağı bölgesinde yer almaktadır ve koroidin orta segmentinde "Sattler Tabakası" olarak adlandırılan ve venül ve arteriollerden oluşan bir ağ tabakasına bağlantı kurmaktadır. Bu mikrovasküler yapılar koroidin dış segmentinde bulunan ve "Haller tabakası" olarak adlandırılan arter ve venlerle bağlantılıdır.⁹⁻¹⁴

Koroidal yapı çeşitli spesifik fonksiyonel ve yapısal özellikler göstermektedir. Koroidal mikrovasküler yapıda kapiller çap, kan akımı ve oksijen basıncı, retina ve beyin vasküler yapısına göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁵⁻¹⁷ Koroidal vasküler yapıda yüksek kan akımı olmasına rağmen damar duvarları intermedier filamanlardan yoksun özel duvar hücreleri ile donatılmıştır.^{18,19} İncelendiğinde maküler koriokapillarisite perisit içeriği yaklaşık yalnızca %11 iken retinal kapillerde bu oran %94 olarak verilmektedir.²⁰

Bu özellikli damarsal yapı koroiddeki mikro damarları stres ortamında yapısal değişimlere daha yatkın kılmaktadır. Makulanın altında koroidal vasküler yapıda gelişen patolojik gelişmeler neovasküler YBMD'ye neden olmaktadır. Neovasküler YBMD'de koroidal damarlarda gelişen anjiogenez ve ödem

üstünde bulunan Bruch membran, RPE ve fotoreseptörlerde hasara yol açarak görme kaybı oluşmasına neden olmaktadır.

Yaş tip YBMD'de koroidal neovaskülarizasyonun daha uzun soluklu geriye dönük farklı patolojilerin dürtüsüyle oluştuğu düşünülmektedir. Hücrel stres ve/veya RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun pro-anjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülmektedir.²¹ Koroidal vasküler yapıda oluşan dejeneratif farklılıklar patolojik anjiogenez için ayrıca bir neden teşkil eder. Erken evre YBMD olgularında yapılan çalışmalarda vasküler kayıp ve/veya koriokapillaris ve Sattler tabakasındaki perfüzyon basıncının azalmasının patolojik vasküler yapının oluşmasında öncü olduğu ve vasküler kayıpla birlikte makrofaj ve dev hücre yığılması anjiogenezin belirtisi olan endotel hücre ve perisit aktivasyonu görülmektedir.²²⁻²⁷ Bu tür asemptomatik patolojik vasküler oluşumlar koroidde hipoksi ve anjiogenik faktörlerin yüksek regülasyonu ve patolojik düzeyde vasküler yapı gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Anjiogenik faktörler incelendiğinde, hayvan modelinde ve YBMD hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF-A) anahtar pozisyonda rol aldığı görülmüştür.²⁸⁻³³ Klinik uygulamada VEGF-A inhibitörlerinin neovasküler (NV) YBMD tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.²⁴⁻³⁶

Neovasküler YBMD, Koroidal Neovasküler

Membran ve RPE

RPE iki yoldan, kompleman aktivasyonuna ve oksidatif strese cevap olarak, VEGF-A üretir ve salgılar.³⁷ Oksidatif stres selüler makromoleküllerin oksidasyonunu içerirken, kompleman sistemi en az 30 doğal proteinden oluşarak immün reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar.³⁸ Regülasyon gerçekleşmediği takdirde ev sahibi dokuya hasar veren kompleman protein aktivasyonu gelişir. Bu tür stres anjiogenez endükleylebilir veya dokuda sinerjik hareket oluşmasına neden olabilir. Örneğin, oksidatif stres RPE'de kompleman-endükte VEGF-A salgılanmasını arttırmaktadır.³⁹ Kompleman aktivasyonu ve oksidatif strese cevap olarak RPE tarafından VEGF'nin dışında vaskülojenik moleküller salgılanmaktadır. Bu kapsamda insan ve hayvan neovasküler dokusunda sitokinler bulunmuştur.⁴⁰ Koroidal neovaskülarizasyonda (KNV) makrofaj hasta retinaya afinitesi olan vasküler modifiye edici immün hücrelerin başında gelmektedir. Makrofajlar KNV'de yüksek sayıda bulunmaktadırlar. Ancak KNV'nin oluşumunda ve progresyonunda makrofajların rolü henüz yeterince açıklık kazanmamıştır.⁴¹ VEGF-A proanjiogenik makrofajların oluşturulmasında önemli rol almaktadır. Bu nedenle anti-VEGF tedavisinin retinada KNV'ye makrofaj toplanmasını baskıladığı düşünülmektedir.⁴² Ancak Tatar ve ark. tarafından bevacizumab ile KNV tedavisi uygulandığında insan neovasküler membranında makrofaj sayısının arttığı bildirilmiştir.⁴³ Walshe ve ark. tarafından VEGF-A blokajı ile birlikte lökositlerin endotelial adhezyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle anti-VEGF-A tedavisinin makrofaj sayısını arttırdığı düşünülmektedir.⁴⁴ Anti-VEGF tedavisinden sonra makrofajların proanjiogenik etkisi baskın olursa, zaman zaman çoklu anti-VEGF tedavisinden sonra görülen desensitizasyon ortaya çıkabilir.⁴⁵

Tablo 1. Yapılan 4 büyük çalışmadan oluşturulmuş olan YBMD'nin tanımlanma kriterleri

Lezyon	Tanımlama
Artmış pigment	YBMD'ye bağlı herhangi bir pigment artışı
RPE depigmentasyon	YBMD'ye bağlı herhangi bir RPE depigmentasyonu
Jeografik atrofi	≥350 µm çapında atrofik alan ve en az iki ek bulgu: keskin sınırlar, RPE kaybı, görülebilen koroidal vasküler yapı, Sirküler şekillenme
Yaş tip YBMD	Aşağıdakilerden herhangi birinin mevcudiyeti:+
+RPE dekolmanı ve/veya retina dekolmanı, subretinal hemoraji, subretinal skar, subretinal yeni vasküler yapı, eksudatif lezyon için uygulanmış tedavi	

İmmün hücre olan mikroglia KNV patogenesinde etkili olduğu tespit edilmiştir. İnsanda KNV'de makrofajların yığılması görülürken, mikroglial dokuda çoğalmadan ziyade morfolojik farklılaşma tespit edilmiş, ancak farklılaşmanın etkisi özellikle deneysel çalışmaların konusudur.⁴⁶

Neovasküler YBMD'nin oluşumunda ve progresyonunda yukarıda adı geçen patolojik etkenlerin yanında genetik yapının önemli rol aldığı bilinmektedir.⁴⁷

Jeografik Atrofi-Patofizyoloji

Jeografik atrofide retinal fotoreseptör, RPE ve korikapillarlar hasarına bağlı olarak görme azalması ve skotom oluşumu tespit edilmektedir. Orta evre YBMD olgularının yaklaşık %15'i neovasküler yaş tip YBMD'ye ilerlerken diğer hastalarda JA gelişmektedir. YBMD'nin doğal seyri ile takip edilen hastalarda büyük veya konfluan drusen ve hiperpigmentasyon varlığında 5-6 yıl içinde JA'ya geçiş görülürken, hipopigmentasyon oluşan olgularda 2-3 yıl içinde JA'ya geçiş görüldüğü bildirilmiştir. Neovasküler YBMD'de görme kaybı akut ve hızlı gelişirken JA'da hastalık progresyonu ve görme kaybı kademeli gelişmektedir.^{48,49}

JA'da ana patoloji fotoreseptör ve koroid arasına yerleşmiş olan filanter epitelial hücre tabakasından oluşan RPE'de görülen fonksiyon kaybıdır. RPE, lipidden zengin olan fotoreseptör dış segment geri dönüşümünde önemli rol almaktadır. RPE hücrelerinin normal fizyolojik gücünün azalması sitotoksik boyutlarda lipofusin, lipidden zengin pigment granüllerinin oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan sitotoksik yapılar fundus otofloresans görüntülerinde belirginleşmektedirler.

JA'da fotoreseptör kaybından önce dış retina bölgesinde Bruch membran kalınlaşması, hücre artığı ürünleri, RPE'de lipofusin yığılması, RPE hipopigmentasyonu ve tek tabakadan oluşan RPE'nin altında drusen oluşumu gerçekleşmektedir. Belirgin sınırlı RPE hücre kaybı ve akabinde hipopigmentasyona neden olan büyük ve konfluan drusen JA için önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Bunu takiben fotoreseptör dejenerasyonu ve retina incilmesi gelişmektedir. JA'nın patofizyolojisi tam netlik kazanmamış olsa da biyokimyasal, histolojik ve genetik çalışmalar, oksidatif hasar, kronik inflamasyon, yoğun lipofusin birikimi gibi faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

İnflamasyon

Kuru tip YBMD'de retinada immün hücrelerine dahil olan mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, RPE hücreleri, makrofajlar ve koroiddeki immün hücrelerine dahil olan perikapiller

makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar.⁵⁰ Kuru tip YBMD'nin anlamlı belirtisi olan drusen apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, kompleman faktörleri gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörler içermektedir ve lokal inflamasyon YBMD'nin erken patogenezi oluşturur.⁵¹

Kompleman aktivasyonu iki kolda incelenmektedir, klasik ve alternatif kol (AK). Mannoza bağlı-lektin kolu klasik kolu (KK) oluşturmaktadır. AK ve KK komplemanın antikora veya mannoza bağlı lektine yapışması ile başlatılır. AK ile kompleman aktivasyonu C3-convertase enzim kompleksini oluşturmak için kompleman komponenti C3'ü hidrolize ederek spontan başlayabilir. Genetik analizler kuru tip YBMD ile AK'nın negatif regülasyonu ve kompleman faktör H, I B ve C3'ü kodlayan genler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle AK ile YBMD arasında sonuç yaratan anlamlı bağlantı olduğu düşünülmektedir.⁵²

Oksidatif Stres ve Lipidperoksidasyon Ürünleri

Epidemiolojik çalışmalarda sigara tüketiminin oksidatif hasara yol açtığı ve YBMD için ana risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan antioksidan zengin diet YBMD riskini azaltır gibi görülmekte. Sürekli ışığa ve oksidatif strese maruz kalma durumu protein, lipid ve DNA'da lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Anlamlı lipid peroksidasyon ürünü olduğu bilinen ve YBMD'de biriken malondialdehid (MDA) yeni oksidasyon spesifik epitoplara geliştirilerek endojen molekülleri modifiye edebilir.⁵³

YBMD ayrıca "Advanced lipid peroxidation end products" (ALEs) olarak adlandırılan ürünlerinin yığılması ile bağlantı göstermektedir. ALEs protein stabilitesine müdahale ederek fotoreseptör ve RPE'de apoptozise neden olmaktadır. ALEs YBMD hastalarında liposin, drusen, Bruch membran gibi dokularda bulunmuştur ve YBMD'nin patogenezi için önemli rol almaktadır.^{54,55}

Lipofusinin önemli komponenti ve all-trans retinalin (atRAL) kondensasyon ürünü olan N-retinyl-N-retinylidene etanolamine (A2E) NADPH oksidaz yolu ile süperoksidin üretimi ile toksik hale gelerek RPE hücre ölümüne neden olmaktadır.⁵⁶

Sonuç olarak YBMD çok boyutlu karmaşık ve kompleks bir hastalıktır. YBMD'nin çeşitli tipleri bazı müşterek özellikler ve etyolojik nedenler paylaşıldığında her tipin kendine has patolojik mekanizması mevcuttur. Her tip YBMD için detaylı bilgilere dayanarak hedefe yönelik spesifik etkili tedaviler geliştirilmelidir.

Kaynaklar

- Haab, O. Erkrankungen der Macula Lutea. *Centralblatt Augenheilkd.* 1985;9:384-91.
- Klein R. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM eds: *Macular Degeneration*. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005;5:79-101.
- Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1303-7.
- Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:335-40.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107:2224-32.
- Klein R, Meuer SM, Myers CE, et al. Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium; *Ophthalmic Epidemiology.* 2014;21:14-23.
- The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:668-81.
- Blauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retina pigment epithelium and localisation of vascular growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Ophthalmol.* 1999;155:421-28.
- Garron LK. The ultrastructure of the retinal pigment epithelium with observations on the choriocapillaris and Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1963;61:545-88.
- Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol.* 1975;59:631-48.
- Ohkuma H, Ryan SJ. Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:481-90.
- Kohler T, Leiser R. Blood vessels of the bovine chorioidea. A scanning electron microscopic study. *Acta Anat (Basel).* 1983;116:55-61.
- McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3799-811.
- Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2337-48.
- Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol.* 1983;6:101-7.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144-68.
- Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:377-406.
- Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, et al. Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:399-410.
- Condren AB, Kumar A, Mettu P, et al. Perivascular mural cells of the mouse choroid demonstrate morphological diversity that is correlated to vasoregulatory function. *PLoS One.* 2013;8:e53386. doi: 10.1371/journal.pone.0053386.
- Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, et al. Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:399-410.
- Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron.* 2012;75:26-39.
- Killingsworth MC. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:313-23.
- Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, Skeie JM, Huang J. Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1606-12.
- Kornzweig AL. Changes in the choriocapillaris associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol.* 1977;9:753-2.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye.* 1997;11:515-22.
- Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3158-64.
- McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3799-811.
- Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3158-64.
- Campa C, Kasman I, Ye W, Lee WP, Fuh G, Ferrara N. Effects of an anti-VEGF-A monoclonal antibody on laser-induced choroidal neovascularization in mice: optimizing methods to quantify vascular changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1178-83.
- Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2006;82:99-110.
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:393-403.
- Kvanta A, Alverer PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1929-34.
- Lopez PE, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:855-68.
- Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:182-8.
- Frampton JE. Ranibizumab a review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging.* 2013;30:331-58.
- Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:495-501.
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312005806-bib100> Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:2328-33.
- Bradley DT, Zipfel PF, Hughes AE. Complement in age-related macular degeneration: a focus on function. *Eye (Lond).* 2011;25:683-93.
- Thurman JM, Renner B, Kunchithapatham K, et al. Rohrer Oxidative stress renders retinal pigment epithelial cells susceptible to complement-mediated injury. *J Biol Chem.* 2009;284:16939-47.
- Higgins GT, Wang JH, Dockery P, Cleary PE, Redmond HP. Induction of angiogenic cytokine expression in cultured RPE by ingestion of oxidized photoreceptor outer segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1775-82.
- Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:918-25.
- Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest.* 2004;113:1040-50.
- Tatar O, Yoeruek E, Szurman P, et al. Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:782-90.
- Walshe TE, Dole VS, Maharaj AS, Patten IS, Wagner DD, D'Amore PA. Inhibition of VEGF or TGF-beta signaling activates endothelium and increases leukocyte rolling. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1185-92.
- Foroghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009;29:723-31.
- Mattapallil MJ, Wawrousek EF, Chan CC, et al. The rd8 mutation of the Crb1 gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2921-7.

47. Tuo J, Grob S, Zhang K, Chan CC. Genetics of immunological and inflammatory components in age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20:27-36.
48. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:317-26.
49. Sparrow JR, Zhou J, Cai B. DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2245-51.
50. Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:918-25.
51. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids.* 2011;2011:802059. doi: 10.1155/2011/802059.
52. Heurich M, Martinez-Barricarte R, Francis NJ, et al. Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:8761-66.
53. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.* 2011;108:235-48.
54. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res.* 2003;43:2983-90.
55. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16182-7.
56. Suter M, Reme C, Grimm C, et al. Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem.* 2000;275:39625-30.