

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Kardiyovasküler ve Enflamatuvar Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Cardiovascular and Inflammatory Factors in Age-Related Macular Degeneration

Erol DÜLGER¹, Elif ERDEM², Nihal DEMİRCAN³, Murat ÇAYLI⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejeneresansında (YBMD) kardiyovasküler ve enflamatuvar risk faktörlerini değerlendirilmek.

Gereç ve Yöntem: Kuru tip YBMD'li olan 39 hasta ile 37 kontrol çalışmaya dahil edildi. Sigara kullanma öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ), serum fibrinojen, C reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), Apolipoprotein B, Lipoprotein A, HDL, LDL, total kolesterol değerleri incelendi. Tüm olguların kardiyoloji bölümünde kardiyovasküler sistem muayeneleri yapıldı.

Bulgular: Kuru tip YBMD hastalarında ortalama VKİ'nin (33.1 ± 5.13), kontrol grubuna (24.9 ± 5.63) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.045$). Ortalama TNF alfa düzeyi YBMD grubunda (15.6 ± 52.9 pg/ml), kontrol grubuna göre (15.5 ± 41.37 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.035$). Ortalama serum IL-6 düzeyinin YBMD grubunda (31.9 ± 114.6 pg/ml) kontrol grubuna (1.2 ± 1.5 pg/ml) göre anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, CRP, Lipoprotein A, Apolipoprotein B değerleri ve sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmada serum kardiyolojik risk faktörleri ile YBMD arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında obezitenin hasta grubunda yüksek oranda olduğu görüldü. Hasta grubunda TNF alfa ve IL-6 kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar YBMD patogenezinde enflamatuvar faktörlerin rol oynayabildiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, kardiyovasküler faktörler, enflamatuvar faktörler.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate cardiovascular and inflammatory risk factors in Age-Related Macular Degeneration (AMD).

Materials and Methods: Thirty-nine patient with dry-type AMD and 37 control were included in the study. Smoking history, body mass index (BMI), serum fibrinogen CRP, IL-6, Tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), Apolipoprotein B, Lipoprotein A, HDL, LDL and total cholesterol values were analyzed. Cardiologic examination was performed to all participants.

Results: In dry-type AMD patients, the mean BMI (33.1 ± 5.13) were statistically significantly higher than in the control group (24.9 ± 5.63), ($p=0.045$). The mean TNF-alfa levels for dry-type AMD and controls were 15.6 ± 52.29 pg/ml and 15.5 ± 41.37 pg/ml, respectively and statistical significant difference was observed ($p=0.035$). There was statistical significant difference in terms of mean IL-6 levels which were 31.9 ± 114.6 and 1.2 ± 1.5 pg/ml, ($p<0.05$), respectively. There were no significant differences between cases and controls in terms of serum fibrinogen, HDL, LDL, total cholesterol, trigliserid, CRP, Lip (a), Apo-B, smoking.

Conclusion: In the study there was no relationship between serum cardiac risk factors and AMD. In addition, there was high rate of obesity in the patient group. In the patient group, TNF alpha and IL-6 levels were higher than the control group. These results suggest that inflammatory factors may have a role in the pathogenesis of AMD.

Key Words: Age-related macular degeneration, cardiovascular factors, inflammatory factors.

Ret-Vit 2011;19:162-165

Geliş Tarihi : 11/12/2010

Kabul Tarihi : 30/05/2011

Received : December 11, 2010

Accepted : May 30, 2011

* Bu çalışma TOD. 44. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

1- Serbest Hekim, Adana, Uz. Dr.

2- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Uz. Dr.

3- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Prof. Dr.

4- Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana, Doç. Dr.

1- M.D. Specialist Ophthalmology Adana/TURKEY
DÜLGER E., drerold@yahoo.com

2- M.D. Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Adana/TURKEY
ERDEM E., elif.erdem.1979@gmail.com

3- M.D. Professor, Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Adana/TURKEY
DEMİRCAN N., idilcan@cu.edu.tr

4- M.D. Associate Professor, Adana Training and Research Hospital, Department of Cardiology Adana/TURKEY
ÇAYLI M., caylimurat@gmail.com

Correspondence: M.D. Elif ERDEM

Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Adana/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) gelişmiş ülkelerde santral görme kaybının en önemli nedenlerindedir. Dünya Sağlık örgütü verilerine göre bu hastalık, tüm dünyada katarakt (%47.9) ve glokomdan (%12.3) sonra %8.7 ile 3. sırada yer alan geri dönüşümsüz görme kaybı sebebidir.^{1,2} Hastalığın ortaya çıkmasında pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; ileri yaş, beyaz ırk, sosyoekonomik faktörler, sigara, antioksidan, vitamin ve minerallerin yetersizliği, obezite, güneş ışığına maruziyet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kan kolesterol düzeyi, enflamatuvar ve genetik faktörler olarak bildirilmiştir.³⁻²⁴

Bu çalışmada kuru tip YBMD hastalarında kardiyovasküler ve enflamatuvar risk faktörlerini araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retina biriminde kuru tip YBMD tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aynı yaş grubunda ve refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik problemi olmayan kişilerden bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Hasta ve kontrol grubu çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onamları alındı.

Tüm olguların oftalmolojik muayeneleriyle birlikte ve kardiyoloji kliniğinde kardiyovasküler sistem muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), Ağırlık (kg)/Boy (m)² formülü ile hesaplandı. Olguların sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküleri sorgulandı, elektrokardiyografileri, ekokardiyografileri ve efor testleri yapıldı.

Anamnezinde koroner arter hastalığı öyküsü olanlar ile muayene ve tetkiklerde koroner arter hastalığı bulguları tespit edilenler koroner arter hastası olarak kabul edildi. Olguların serum fibrinojen, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserid, Lipoprotein A (Lip-A), apolipoprotein B (Apo-B), C reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- alfa) ölçümleri için kan örnekleri alındı.

Fibrinojen düzeyi tayini için alınan kan örnekleri bekletilmeden analiz edildi (BCS Caogulation system 2000, Almanya). Diğer faktörler için alınan kan örnekleri 5 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 5 dakika

santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz yapılınca-ya kadar -70 derecede saklandı. Fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip-A ve Apo-B kardiyovasküler risk faktörü, CPR, IL-6 ve TNF-alfa enflamatuvar risk faktörü olarak gruplandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17 paket programı kullanıldı. Yaş ve VKİ gibi sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Sigara ve cinsiyet gibi kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada YBDM grubunda 22 kadın, 17 erkek olmak üzere 39 olgu, kontrol grubunda 19'u kadın, 18'i erkek olmak üzere 37 olgu değerlendirildi. YBDM grubunda yaş ortalaması 63.3±7.1, kontrol grubunda 60±3.6 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). YBDM grubunda 39 olgunun 12'sinde (%31), kontrol grubunda 37 olgunun 5'inde (%14) sigara kullanımı tespit edildi. Sigara kullanım süresi hasta grubunda 39.2±2.8 yıl, kontrol grubunda 36±11.4 yıldır. Her iki grup arasında sigara kullanım oranı ve kullanım süreleri açısından istatistiksel fark gözlenmedi (p>0.05).

VKİ, hasta grubunda 33.1±5.13, kontrol grubunda 29.4±5.63 olarak bulundu. İki grubun VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Her iki gruba ait karşılaştırmalı VKİ grafik 1'de görülmektedir. Olguların demografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Her iki gruba ait serum kardiyovasküler risk faktörlerinden serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lip-A ve Apo-B değerleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak hasta ve kontrol grupları arasında bu faktör değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuçlar tablo 2'de sunulmuştur. Her iki gruba ait enflamatuvar faktörlerden CRP, IL-6 ve TNF-alfa değerleri karşılaştırıldı. CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. IL-6 ve TNF-alfa değerleri hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 3).

Her iki gruba ait karşılaştırmalı IL-6 ve TNF-alfa değerleri grafik 2 ve 3'de sunulmuştur. YBDM grubunun kardiyolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde 39 olgunun 16'sında (%41) koroner arter hastalığı bulguları tespit edildi.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

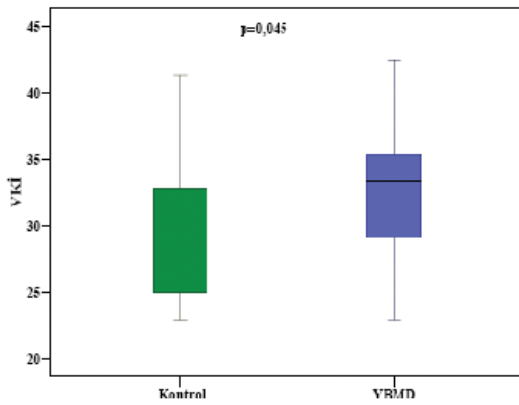
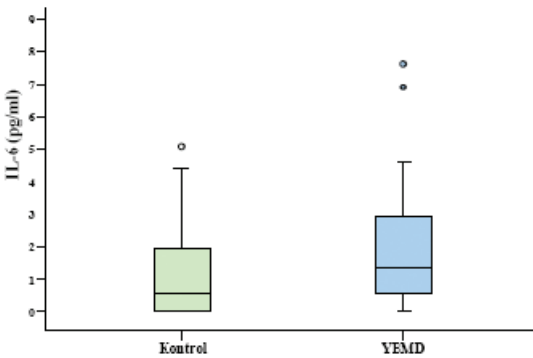
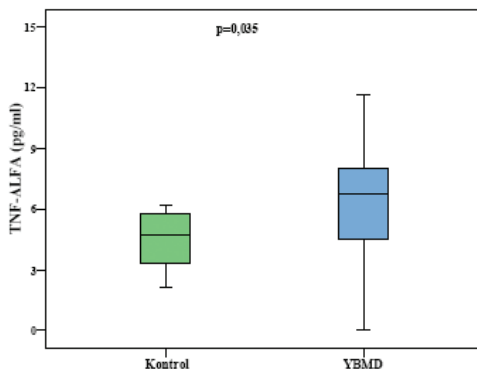
	YBDM grubu Ortalama±SS (Limitler)	Kontrol grubu Ortalama±SS (Limitler)	P değeri
Yaş (yıl)	63.3±7.1 (55-80)	60±3.6 (55-72)	0.269
Cinsiyet (Kadın /Erkek)	22/17	19/18	0.818
Sigara kullananlar	12	5	0.099
Sigara kullanım süresi (yıl)	39.2±2.8 (30-40)	36±11.4 (20-50)	0.646
VKİ	33.1±5.13 (22.9-42.5)	29.4±5.63 (22.9-41.38)	0.045

Tablo 2: YBMD ve kontrol grubuna ait serum kardiyovasküler risk faktörleri ve değerleri (mg/dl).

	YBMD grubu Ortalama±SS (Limitler)	Kontrol grubu Ortalama±SS (Limitler)	P değeri
Fibrinojen	425.5±114.84 (257-690)	474.5±139.89 (229-812)	0.219
HDL	33.7±11 (17-64)	30.5±8.8 (12-49)	0.326
LDL	161.6±59.18 (54 -438)	161.2±36.27 (73-233)	0.430
Total Kolesterol	226.9±70.88 (100-575)	230.1±43.15 (129-312)	0.157
Trigliserid	158.6±70.58 (120-287)	192.5±117.02 (90-300)	0.234
Lip-A	47.2±52.44 (0-228)	36.6±31.68 (0-122)	0.743
Apo-B	97.1±41.26 (20.3-289.1)	98.5±26.4 (41.7-152.7)	0.339

Tablo 3: YBMD ve kontrol grubuna ait serum enflamatuvar faktörleri ve değerleri (pg/ml).

	YBMD grubu Ortalama±SS (Limitler)	Kontrol grubu Ortalama±SS (Limitler)	P değeri
CRP	7.3±9.56 (3.2-55.6)	5.5±3.86 (3.1-18.4)	0.752
IL-6	31.9±114.6 (0-500)	1.2±1.5 (0-5)	0.03
TNF-alfa	15.6±52.29 (0-324)	15.5±41.37(2.2-170)	0.03

**Grafik 1:** YBMD ile kontrol grubuna ait VKİ değerleri.**Grafik 2:** YBMD ve kontrol grubunda IL-6 değerleri.**Grafik 3:** YBMD ile kontrol grubunda TNF-alfa değerleri.

Bu 16 olgunun 8'inde koroner anjiyografide koroner arter hastalığı tespiti veya koroner arter hastalığı nedeniyle cerrahi girişim öyküsü, 3 olguda geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, 3 olguda eforlu EKG testinde pozitif bulgu, 2 olguda stabil anjina pektoris ve EKG'de anormal ST-T değişikliği mevcuttu. Kontrol grubunda ise kardiyolojik muayenede patolojik bulgu tespit edilmedi. YBMD grubunda 33 olguda (%84.6) hipertansiyon, 3 olguda (%7.7) diyabetes mellitus, kontrol grubunda ise 10 olguda hipertansiyon (%25.6), 4 olguda diyabetes mellitus (%10.2) tespit edildi.

TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindedir. Epidemiyolojik çalışmalar, YBMD'nin genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir.¹ Bu prospektif çalışmada, kuru tip YBMD ile kardiyovasküler ve enflamatuvar risk faktörlerinin ilişkisi araştırıldı. Yaş, cinsiyet, yaşadıkları bölge, yaşam tarzı özellikleri benzer olan hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanımı, VKİ, serum fibrinojen, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Lipoprotein A, Apolipoprotein B, CRP, IL-6 ve TNF-alfa değerleri karşılaştırıldı. Tüm olguların kardiyolojik muayeneleri yapıp koroner arter hastalığı açısından değerlendirildi. Epidemiyolojik çalışmalarda obezite ve fiziksel aktivitenin eksudatif ve kuru tip YBMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{13,14} Bunun yanında sigara da pek çok çalışmada YBMD'da bağımsız ve kontrol edilebilir bir risk faktörü olarak bildirilmektedir.^{9-11,25-27}

Bu çalışmada literatür verileriyle uyumlu olarak obezite ve YBMD arasında kuvvetli ilişki tespit edildi. Ancak sigara kullanımı oranı ve süresi hasta grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel analizde iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu sonuç çalışmaya alınan olgu sayısının azlığına bağlandı. YBMD'de patogenezinde enflamasyonun önemli rol oynadığı görüşü çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir.^{23,27-29}

Bu çalışmalara göre; yaşlanma ve oksidatif stresin fotoreseptör ve RPE hücrelerinde oluşturduğu hasar enflematuvar ve immün cevabı uyarmaktadır. Serum CRP ve IL-6 değerlerinin kuru tip YBMD'da hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{23,27,28} Ancak eksudatif tip YBMD ile bu faktörler arasında ilişki gösterilememiştir.²³ Literatürde IL-6 ile YBMD gelişimi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{13,30-32} TNF-alfa retina ve koroid vasküler yapılarında reseptörü olan bir sitokindir ve RPE'de proanjiyojenik mekanizmayı başlattığı gösterilmiştir.²⁹ Yapılan bir çalışmada eksudatif tip YBMD'da TNF-alfa'nın hastalıkla ilişkili olduğu, aynı zamanda TNF-alfa'nın hastalığın ilerleyişinin göstergesi olabileceği belirtilmiştir.²⁹ Bunun yanı sıra literatürde TNF-alfa ve YBMD arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{13,27,28}

Bu çalışmada kuru tip YBMD ile kontrol grubuna ait serum CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış görüldü. Serum IL-6 ve TNF-alfa değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu sonuçlar YBMD gelişiminde enflamasyonun rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için tanımlanan risk faktörlerinin YBMD gelişiminde de rol oynadığı literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda aterosklerotik kalp hastalığı ve YBMD etyolojisinde lokal enflematuvar cevabın rol oynadığı görüşü savunulmaktadır.¹³ Ateroskleroz ve karotis arter plakları olanlarda ileri YBMD sıklığında artış bildiren çalışmaların yanında YBMD'deki drusenlerde Apolipoprotein B ve E gibi faktörlerin gösterilmesi, klinik çalışmalarda serum trigliserid, Apolipoprotein B, Lipoprotein A ve total kolesterolün YBMD'de yüksek bulunması, YBMD ile aterosklerotik sürecin benzer olduğu hipotezini kuvvetlendirmektedir.^{13,24,26} Serum total kolesterol, fibrinojen değerleri arttıkça yaş tip YBMD sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{21,33}

Bu çalışmada serum fibrinojen, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, Lipoprotein A, Apolipoprotein B değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu bulgularla serum kardiyovasküler risk faktörlerinin kuru tip YBMD ile ilişkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak bu çalışmada YBMD patogenezinde enflamasyon ve immün sistemin rol oynadığı teorisini destekleyen bulgular elde edildi. Bunun yanı sıra obezitenin YBMD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görüldü.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bürümcek EY.: Yaşa bağlı maküla dejeneransında risk faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina " Güncel tanı ve tedavi".2008:23-28.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al.: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:564-572.
3. Klein R, Klein BE, Knudston MD, et al.: Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2007;114:253-262.
4. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al.: The Framingham Eye Study II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. Am J Epidemiol. 1977;106:33-41.
5. Ergin M, Koçak N.: Yaşa bağlı maküla dejeneransında epidemiyoloji ve etyopatogenez. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri 2006;2:1-6.
6. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al.: Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. Arch Ophthalmol. 1995;113:728-735.
7. Eye Disease Case-Control Study Group.: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2007;125:534-543.
8. Xu L, Li Y, Zheng Y, et al.: Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. Br J Ophthalmol. 2006;90:1087-1090.
9. Seddon J M, Willett WC, Speizer FE, et al.: A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. JAMA. 1996;276:1141-1146.
10. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al.: Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2007;125:1089-1095.
11. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, et al.: A Prospective Study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. Arch Ophthalmol. 2007;125:55-62.
12. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al.: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and visual loss: Age-Related Eye Disease Study Research Group. Report No. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-1436.
13. Snow K, Seddon J.: Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? Ophthalmic Epidemiol. 1999;6:125-143.
14. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, et al.: Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. Arch Ophthalmol. 2001;119:1259-1265.
15. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, et al.: Sunlight and the 10 year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2004;122:750-757.
16. Darzins P, Mitchell P, Heller RF.: Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study. Ophthalmology. 1997;104:770-776.
17. Hirvela H, Luukinen H, Laara E, et al.: Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. Ophthalmology. 1996;103:871-877.
18. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, et al.: Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol. 2008;145:308-316.
19. Friedman E.: The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2000;130:658-663.
20. Erakgün T, Nalçacı S, Menteş J, et al.: Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejeneransında antioksidan indeks ve aterosklerotik risk faktör tayini. T Oft Gaz. 2003;33:278-284.
21. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, et al.: Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study. Arch Ophthalmol. 1998;116:583-587.
22. Klein R, Klein BEK, Jensen SC.: The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1997;104:1804-1812.
23. Klein R, Knudston MD, Klein BE, et al.: Inflammation, complement factor H, and age-related macular degeneration: the multi-ethnic Study of Atherosclerosis. Ophthalmology. 2008;115:1742-1749.
24. Nowak M, Swietochowska E, Marek B, et al.: Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. Clin Exp Med. 2005;4:183-187.
25. Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, et al.: Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. Am J Epidemiology. 2009;169:633-641.
26. Klein R, Peto T, Bird A, et al.: The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004;137:486-495.
27. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, et al.: Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. JAMA. 2004;291:704-710.
28. Seddon JM, George S, Rosner B, et al.: Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin-6, and other cardiovascular biomarkers. Arch Ophthalmol. 2005;123:774-782.
29. Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Csaky KG.: Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for chorioidal neovascularization? Arch Ophthalmol. 2004;122:1013-1018.
30. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al.: Early age-related maculopathy and the cardiovascular health study. Ophthalmology. 2003;110:25-33.
31. Klein R, Klein BE, Knudston MD, et al.: Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. Am J Ophthalmol. 2005;140:35-44.
32. Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, et al.: High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. Arch Ophthalmol. 2007;125:300-305.
33. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1992;110:1701-1708.