

Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Dry Age-Related Macular Degeneration

Merih SOYLU¹

Derleme

Editorial Review

ÖZ

Bu çalışmada kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) klinik, etyopatogenez ve tedavi seçenekleri sunulmuş, güncel tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

ABSTRACT

In the present study, clinical, aetiopatogenetic and therapeutical aspects of dry AMD is presented, and current therapeutic approach is discussed.

Key Words: Age-related macular degeneration.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:90-93

GİRİŞ

Kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) %0.6 sıklıkta görülmekte olup YBMD'a bağlı körlüklerin %12-21'inden sorumludur. Yumuşak drüzenin regresyonu ile gelişir. 175 μ m dan daha geniş atrofi vardır. Foveanın tutulumuyla görme azalır. 75 yaş üstünde %3.5 ciddi görme kaybına neden olur. Bir gözde coğrafik atrofi (CA), diğer gözde KNV %29, bir gözde CA, diğer gözde drüzen %11 oranında görülmektedir.

PATOGENEZ

Koroid vasküler yetmezliği RPE atrofisine neden olmakta sonuçta sekonder koryokapiller kaybı ve fotoreseptör dejenerasyonu gelişmektedir. Nonneovasküler orta dereceli görme kayıplarından en çok sorumlu olan fotoreseptör dış segment artık ürünü olan lipofuscindir. Lipofuscin ile dolu RPE hücreleri yaşla birlikte komşu hücreler tarafından fagosite edilir, dökülen hücre sayısı artar ve küçük pigment kümeleri veya küçük çizgilerin oluşturduğu mikroretiküler görünüm ortaya çıkar.

Geliş Tarihi : 14/07/2010

Kabul Tarihi : 25/07/2010

Received : July 14, 2010

Accepted : July 25, 2010

1- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Çukurova University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Adana/TURKEY
SOYLU M., msoylu@aol.com

Correspondence: M.D. Professor, Merih SOYLU

Çukurova University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Adana/TURKEY

GENETİK

Hastalık patogeneğinde TLR-3 geni önemlidir. Kuru tip YBMD'nun CFH ve C3, LOC/HTRA1 polimorfizmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Coğrafik atrofi riski için CFH geni tükrükte bakılabilir.

KLİNİK

Drüzen, pigmenter anomaliler, RPE dejenerasyonu ve coğrafik atrofi görülür.

Klinik Sınıflama

1. YBMD yok: Drüzen yok veya birkaç küçük drüzen.
2. Erken evre: birkaç drüzen (63-124 m μ).
3. Orta evre: bir büyük drüzen veya çok sayıda orta büyüklükte drüzen (yumuşaksa 20, kenarları keskin ve sertse 65) veya CA' nin foveaya ulaşmaması.
4. İleri evre: CA'nin fovea merkezine ulaşması.

DRÜZEN

RPE basal membranı ile Bruch iç kollajenöz tabakası arasında hücre dışında materyal birikmesi sonucu gelişir.

5 tipi vardır:

- 1- küçük sert hyalinize
- 2- yumuşak (psödosoft)
- 3- gerçek yumuşak drüzen- spontan olarak gerileyebilir. 75 yaş üstünde %44 sıklıkta görülmektedir.

Büyük yumuşak drüzen- YBMD ve KNV gelişme riski yüksektir. Büyüklüğü ≥ 63 m μ olup, kenarları belirsiz ve birbiri içine karışan (confluence) yapdadır. FFA 'da erken hiper,geç solma veya boyanma vardır. 5 yılda ekstra-foveal KNV riski %30, sub veya juxtafoveal KNV riski %46'dır.

3 tipte görülür.

- a- granüler,
 - b- seröz (drüzenoid PED'i içeren),
 - c- membranöz (bazal lineer birikintiler) Bruch membranı iç katında ve RPE bazal membranı altında kalınlaşma ve lipid birikimi vardır.
- 4- retiküler drusen (psödodrüzen).
 - 5- gerileyen (solan) drüzen.

KURU TİP YBMD'DE GÜNCEL TEDAVİ

Kuru tip YBMD tedavisinde:

1. Karotenoidler,
2. Antioksidanlar,
3. Omega-3 yağ asitleri kullanılmaktadır.

Karotenoidler

Doğada 600 karotenoid tanımlanmıştır; besinlerimizde bunların 40-50 adedi mevcuttur. Karotenoidler: β -/a-karoten, lutein, ve zeaksantinden (ksantofiller) oluşur.

Lutein ve zeaksantin insan makula pigmentindeki başlıca karotenoidlerdir. Makuladaki lutein ve zeaksantin konsantrasyonu, periferik retinadan yaklaşık 100 kat daha fazladır.

Lütein ıspanak, karalahana, Brüksel lahanasında, zeaksantin mısır,mango,şeftalide bol miktarda bulunur. Mezo-zeaksantin luteinin bir oksidasyon ürünüdür.

Lutein ve zeaksantin makulanın mavi ışık filtresi olarak görev yaparlar (430 ve 490 nm arasındaki dalga boylarının absorpsiyonu) , antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Lipofusin oluşumunda azalmaya sebep olurlar.

Oksijen radikallerinin baskılanmasına sebep olarak hücresel sağlığın devamlılığını sağlarlar.

Yüksek karotenoid düzeyleri, düşük sistemik inflamasyon göstergeleri ile ilişkilidir (CRP ile ters orantılı).

Lutein ve zeaksantin ortalama alımı 1.3-3 mg/gün olup, sağlıklı kişiler için 6, YBMD hastaları için 12 mg/gün alım önerilmektedir.

Tablo 1: 12 mg luteine eşdeğer besin miktarı.

Miktar	Besin
100 g	Salatalık
120 g	İspanak, maydanoz
600 g	Brokoli
700 g	Brüksel lahanası
1200 g	Mısır
48	Yumurta

Antioksidanlar

Antioksidan vitaminler sinaptik iletinin modifikasyonu ve ışık- rodopsin reaksiyonunun düzenlenmesini sağlarlar. Vitamin A ile etkileşir, RPE'de indirekt antioksidan (antioksidan enzimlerin aktivasyonu için kofaktördür), ve serbest radikal giderici olarak görev yaparlar.

Vitamin C; Lens ve siliyer cisimde yüksek konsantrasyonlarda bulunur, hidrofilik ortamda antioksidan etki yapar.

Vitamin E; Yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı koruma sağlar, genelde lipid membranlarda bulunur. Antioksidan enzimler (Katalaz,, Süperoksit dismutaz, Glutatyon peroksidaz) için gereklidir.

Çinko (Zn); retina, RPE ve koroidde anlamlı konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek konsantrasyon basillerin dış segmentlerindedir. Oküler fonksiyonun sürdürülmesinde bütünlüyci bir rol oynar.

Omega-3 Yağ Asitleri

PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri)-Esansiyel yağ asitleridir: Vücutta sentezlenemezler veya yalnızca çok az miktarda sentezlenirler.

Poliansature yağ asitleri iki ailedir.

- Omega-3 yağ asitleri
 - Alfa-linolenik asit (ALA)
 - Dokosaheksaenoik asit (DHA)
 - Eikosapentaenoik asit (EPA)
- Omega-6 yağ asitleri
 - Linoleik asit (LA)
 - Araşidonik asit (AA)

Omega-3 yağ asitleri retinanın gelişimi ve fonksiyonu için gereklidirler. Görme keskinliğinin olgunlaşması ve kognitif fonksiyonların güçlenmesi, fototransdüksiyon işlemi ve rodopsin rejenerasyonunda rol oynar. Nöroprotektin D1'in (NPD1) temel prekürsörüdür. NPD1 ise nöroprotektif, anti-anjiyojenik, anti-apoptotik (A2E-aracılı RPE hücre apoptozisini önler) ve anti-inflamatuar etkilidir.

Organizmada en yüksek DHA konsantrasyonu fotoreseptörlerin dış segmentindedir: Toplam yağ asitlerinin %56'sıdır. DHA retina gelişiminde önemli bir role sahiptir. Omega-3 desteği verilen prematüre bebeklerin görme fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir.

Eikosanoidlerin (lokal mediatörler) sentez maddesidir. EPA ve DHA, anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Kan akımı üzerinde olumlu etkileri vardır.

DHA-EPA görevleri

Yapısal Rol: Hücre membranlarının (fotoreseptörler) temel bileşenleridir.

Fonksiyonel Rol: Lokal hormonlar olarak etkili olan prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar gibi hücre mediatörü prekürsörleridir..

Koruyucu Rol: nöroprotektif ve anti-anjiogenezis etkileri vardır.

Amerikan Kalp Birliği (AHA) kardiyovasküler hastalıkların sekonder önlenmesi için 1 g/gün DHA ve EPA alımı önermektedir. Haftada >5 kez balık ile kolorektal kanser riskinde azalma bildirilmektedir.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

LAST

Coğrafik atrofili olgularda, maküler pigment optik dansitesi (MPOD) ölçülmüş, MPOD lutein grubunda %36, lutein/antioksidan grubunda %43 artmış ve plasebo grubunda hafifçe azalmıştır.

LUNA

6 ay lutein ve zeaksantin desteğini takiben serum lutein ve zeaksantin düzeylerinde anlamlı artış, YBMD hastalarında ve sağlıklı kişilerde yüksek MPOD artışı sap-

tanmış, artış, alım durduktan sonra 3 ay devam etmiş, daha sonra MPOD azalmıştır.

AREDS1

İlerlemiş YBMD'ye progresyon riskinde antioksidanlar+çinko veya tek başına çinko ile anlamlı azalma, görme keskinliği kaybı riskinde antioksidanlar+çinko ile anlamlı azalma saptanmıştır.

Yalnızca antioksidanlar+çinko, ilerlemiş YBMD'ye eşlik eden görme kaybı riskini azaltmaktadır.

Az miktarda omega-3 yağ asidi tüketiminin yaş YBMD gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir. (NV-AMD: yüksek DHA alımı ile riskte %46 azalma)

Tablo 2: AREDS1 ilaçları.

	Antioksidanlar Çinko	Kombinasyon Plasebo
Vitamin C 500 mg		500 mg
Vitamin E 400 I.U.		400 I.U.
β-Karoten 15 mg		15 mg
Zn	80 mg	80 mg
Cu	2 mg	2 mg

• Dozaj, günde iki kez alınan 2 tablettir. Ek olarak izin verilen Centrum tablet

AREDS2

Beta karoten'in sigara içenlerde akciğer CA, çinko'nun genitoüriner sistem hastalıkları (prostat hiperplazisi) ve Alzheimer riskini artırdığının saptanması üzerine AREDS 2 formülü geliştirilmiştir. Bu formülde C, E Vitamini, Çinko (40 mg), Bakır, Lutein (10 mg)-Zeaksantin (2 mg) ve Omega 3 (DHA/EPA) (1 gr) bulunmaktadır.

AREDS 2 sonlanana kadar bilateral geniş drüzeni olanlara ve bir gözünde ileri YBMD olanlara sigara içmemek koşuluyla AREDS1 formülü önerilmektedir.

Amerikan Retina Society 2009 Practices&Trends Survey (PAT) sonuçlarına göre YBMD'lu hastalarda oftalmologların %70'i AREDS, %11.8'i vit C, Zn, lutein, %12.76'sı vit C, Zn, lutein, zeaxantine kullanmaktadır.

KURU TİP YBMD'DA YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

1. Oksidatif stresin önlenmesi,
2. Kompleman inhibisyonu→inflamasyon↓,
3. Vizüel siklus modülasyonu→oküler fizyoloji sonucu oluşan toksinler↓,
4. Nöroproteksiyon→fotoreseptörler korunur.

KURU TİP YBMD'DA GELECEK

Copaxone-Alzheimer, MS'te etkilidir. Drüzende azalmaya sebep olmaktadır.

Tablo 3: YBMD tedavisinde kullanılan preparatlar ve içerikleri.

Ürün	Ocuvite Lutein	Preservision Lutein	Retinat	Adrussen Crono	Vitalux
Vitamin C	60 mg	120 mg		90 mg	60 mg
Vitamin E	30 IU	10 mg	2 mg	10 mg	10 mg
Lutein	6 mg	2.5 mg			
Çinko	15 mg	15 mg		22.5 mg	13.5 mg
Bakır	2 mg	0.5 mg		1 mg	
EPA			90 mg		
DHA			280 mg		
Total Balık yağı			600 mg		
Selenyum				0,06 mg	10 µg
Beta-karoten				5.4 mg	3 mg
Vitamin A					
Zeaksantin					
Kriptoksantin					
Yaban Mersini					
Diğer				Likopen 1 mg	Mn 1 mg PP: 10 mg
Önerilen dozaj	2x1	2x2	2x1	1x1	1x1
Ambalaj (kapsül)	36	60	60	30	30

Pot-4 (Potentia), (ALCON)

Sentetik peptid, Compstatin derivativesidir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmakta, C3'e bağlanarak kompleman inhibisyonu yapmaktadır. Yaş YBMD da yan etki görülmemiştir. Faz II çalışma planlanmaktadır. Kuru tipte de kullanılacaktır.

ST-602 Fenretinide (Sirion Therapeutics)-Faz II çalışma

Sentetik retinoiddir, oral vit A bağlayan prote-in antagonisti, retinoid toksin oluşumunu yavaşlatma/durdurmaktadır. RPE için sitotoksik (apoptozu artırıyor, RPE fagozom fonksiyonunu azaltıyor) olan A2E birikimini azaltmaktadır. Sonuçta lipofuscin azalmaktadır. 18. ayda ortalama. lezyon büyüme hızında %45 azalma görülmüştür. 24 aya tamamlanması planlanmaktadır.

NT-501 (Neurotech)-Faz II çalışma

Silier nörotrofik faktör (CNTF-ölen fotoreseptörleri kurtaran büyüme faktörü) salgılayan RPE hücreleri içeren implant ile erken sonuçlar alınmış, 12 ay sonunda görme kaybında yavaşlama ve retinal kalınlıkta artış gözlenmiştir.

Brimonidine (Allergan)- Faz II çalışma

Retinada reseptörü vardır. Hayvan modellerinde ve kontrollü klinik çalışmalarda nöroprotektif etkisi görülmüştür. İntravitreal implant 24 ay gözde bırakılmaktadır. Hasta alımı tamamlanmıştır. Otofloresans ile atrofi alanında, görme keskinliği ve kontrast duyarlılıktaki değişiklikler değerlendirilecektir.

GATE (Alcon)- Faz III çalışma

AL-83098, selektif serotonin 1a agonistidir. Hayvan modelinde foto-oksidatif hasarı önleyen topikal ajandır. 24 ayda ortalama yıllık atrofik alan genişliğinin ve görme keskinliği değişiminin saptanması hedeflenmektedir.

SONUÇ

Kuru tip YBMD'da gelecekte yeni tedavilerle hastalık gelişimi önenebilecektir. Şu andaki güncel tedavide ise mikroblesinler (10 mg/g lutein+500-1000 mg/g omega 3+ antioksidan) kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Baba T, Grebe R, Hasegawa T, et al.: Maturation of the fetal human choriocapillaris. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3503-3511.
- Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al.: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1999;106:1768-1779.
- The Eye Disease Case-Control Study group.: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1992;110:1701-1708.
- Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group.: Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:2329-2335.
- Nolan JM, Stack J, O'Connell E, Beatty S.: The relationship between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2007;48:571-582.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al.: The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007;125:1225-1232.
- Richer S, Stiles W, Statkute L, et al.: Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry. 2004;75:216-230.
- Lengyel I, Flinn JM, Peto T, et al.: High concentration of zinc in subretinal pigment epithelial deposits. Exp Eye Res. 2007;84:772-780.