

Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Tedavisi*

Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration

Zeliha YAZAR¹, Halil İbrahim ZİRİĞ²

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) dünyada yasal körlük nedenleri içinde 3. sırada yer almaktadır. Halen dünyada 30-50 milyon kişide var olduğu bildirilen YBMD'lı hasta sayısının gelecek dekatta iki katına çıkması beklenmektedir. YBMD'nın değiştirilebilir risk faktörleri olan sigara, beslenme, obezite, sistemik hastalıklar ve çevresel faktörler ile ilişkisinin iyi bilinmesi, hastalıktan korunma ve ilerlemesini azaltma yönünden önem taşımaktadır. Ayrıca gerekli besinlerin diyetle alınmaması da risk faktörlerinden biridir. Diyetle alınması gereken Vitamin C, D, E, selenyum, çinko, bakır, magnezyum eser mineralleri ile α ve β karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin gibi antioksidanların eksikliği YBMD patogeneğinde rol oynamaktadır. YBMD'nın önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılması için risk faktörleri de göz önüne bulundurulurken sağlıklı bir yaşam biçimi sürdürmek, özellikle 55 yaşın üzerindeki sağlıklı bireylere direkt güneş ışığından korunma, sigarasız yaşam, düzenli egzersiz, kilo, tansiyon ve kolesterol kontrolü, yağı ve şekeri azaltıp, koyu yeşil yapraklı sebzeler, ceviz ve meyve yanı sıra haftada 1-2 kez balık tüketmeleri önerilmelidir. Ancak erken evre YBMD saptandığında 10 mg/gün lutein ve 500-1000 mg/gün omega 3 alımı uygun görülürken, bir gözde ileri evre YBMD varlığında AREDS çalışmalarında belirlenen yoğun antioksidan desteği gündeme gelebilir. Antioksidan, vitamin ve mineral desteği en azından diğer gözü korumak için yararlı olmasına rağmen destek tedavisinin de yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. YBMD tedavisi için drusen üzerine veya grid şeklinde lazer, reoferez, kapsül içi minyatür teleskop ve makula translokasyonu tedavileri denenmiş, ancak yeterli başarı elde edilememiştir. Bu çalışmaların yanı sıra patofizyoloji, immünoloji ve genetik alanında yeni gelişmelere paralel yeni tedavi seçenekleri gündeme gelecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejeneresansı, kuru tip YBMD, tedavi.

ABSTRACT

Age related macular degeneration (ARMD) is the third most common reason for legally blindness in the world. It is known that it currently exists between 30 and 50 million people around the world and is estimated that will have doubled by the end of the coming decade. It is important to know the relation between changeable risk factors of ARMD, which are smoking, diet, obesity, systemic diseases and environmental factors and the disease is important in terms of preventing and decreasing the progression in the disease. Another risk factor is the fact that the necessary dietary supplements can not be consumed in certain diets. Lack of antioxidants like lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin, alpha-carotene, and beta-carotene together with vitamins C, D, E, and zinc, copper, selenium, magnesium trace minerals play a role in ARMD pathogenesis. In order to prevent or decrease the progression in ARMD and to live a healthy life, people especially over 55 years should be suggested to keep away from sunlight, a life without smoking, regular physical activity, controlled weight, blood pressure and cholesterol, decreased fat and sugar consumption and consumption of green vegetables, walnut and fruit, together with fish once or twice a week. If ARMD is diagnosed in an early stage, 10mg/day lutein and 500-1000 mg/day omega-3 intake is suitable. If there is advanced stage ARMD in one eye, intense antioxidant supplement may be thought about as mentioned in AREDS studies. Antioxidant, vitamin and mineral supplements are good in terms of protecting the other eye, but it should be kept in mind that these treatments also have their side effects. Laser treatment in eyes with drusen, Rheopheresis, Implantable miniature telescope and macular translocation have been tried for ARMD treatment; however, have not proved effective. Research on Glatiramer Acetate (Vaccination With Copaxone), Fenretinide, Eculizumab (Soliris), ARC1905 (Anti-C5 Aptamer), RN6G, Photobiomodulation, OT-551 and AL-8309B Antioxidant Eye Drops, Sirolimus (Rapamycin), Encapsulated Cell Technology Implant (Cilier Nörotrofik Faktör) ve RPE Transplantation (Retinal Replacement Therapy) is still being conducted. Along with these, there will be new treatment alternatives together with the developments related to pathophysiology, immunology and genetic sciences.

Key Words: Age-related macular degeneration, dry ARMD, treatment.

Ret-Vit 2010;18:253-262

Geliş Tarihi : 22/08/2010

Kabul Tarihi : 03/09/2010

Received : August 22, 2010

Accepted : September 03, 2010

* Bu çalışma Ulucanlar Göz Günleri (8 Mayıs 2010) Ankara panelinde sunulmuştur.
1- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
2- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr

1- M.D. Associate Professor, Ankara Numune Training and Research Hospital 2st Eye Clinic Sıhiye Ankara/TURKEY
YAZAR Z., yzazar@gmail.com
2- M.D. Asistant, Ankara Numune Training and Research Hospital 2st Eye Clinic Sıhiye Ankara/TURKEY
ZİRİĞ H.İ., halilizirig@yahoo.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, Zeliha YAZAR
Ankara Numune Training and Research Hospital 2st Eye Clinic Sıhiye Ankara/TURKEY

TANIM VE SIKLIK

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (YBMD) henüz eti-yolojisi tam olarak aydınlatılmamış, kalıcı santral gör-me kaybına yol açan ilerleyici bir hastalıktır.¹ Makulada fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE), bruch memb-ranı ve koriokapillarisin etkilendiği komplike bir dejene-resans olarak ortaya çıkar.

Görülme sıklığı değişik araştırmalarda %1.2-29.3 olarak saptanmıştır¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 ve-rilerine göre tüm dünyada yasal körlük nedenleri içinde katarakt ve glokomdan sonra YBMD %8.7 sıklıkla 3. sı-rada yer almaktadır.²

Gelişmiş ülkelerde ise 70 yaş üstündeki yaşlı popu-lasyonda görme kaybının en başta gelen nedenidir. Alt-mış yaşından sonra her dekatta YBMD görülme sıklığı 2 kat fazlalaşmaktadır. Günümüz toplumlarında gelişme düzeylerinin artması ile birlikte insanların yaşam süre-leri de giderek uzamakta; artan insan ömrü ile birlikte, çevresel faktörlerin de etkisiyle YBMD sıklığı giderek artış göstermektedir.³

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 60 yaş üstü nü-fus 2000 yılında 600 milyon, 2020'de 1 milyar, 2050'de 2 milyar kişi olarak tahmin edilmektedir.² Halen dünyada 30-50 milyon kişide var olduğu bildirilen YBMD'lı hasta sayısının, yaşam süresinin giderek artması göz önünde bulundurularak, gelecek dekatta iki katına çıkması bek-lenmektedir.¹

KLINİK SINIFLAMA

Hastalık yaş ve kuru tip olmak üzere 2 şekilde gö-rülür. Neovasküler/eksudatif/yaş tip, tüm YBMD hasta-larının %10-15'inde görülür; ancak YBMD'na bağlı ağır görme kayıplarının %88'inden sorumludur.

Neovasküler olmayan/atrofik/kuru tip ise olguların %85-90'ında saptanır. Yavaş ilerleyen kuru tipte ağır görme kaybı olguların %10-12'sinde ortaya çıkar. Has-talık santral retinanın dış katlarında anomaliler ile ken-dini gösterir; drusen, pigment değişiklikleri ve jeografik atrofi ile karakterizedir. Klinik olarak en erken tespit edi-lebilen bulgu drusendir.

Erken evrede 20'den az sayıda birkaç küçük drusen (çapı $\leq 63 \mu$) veya tek tük orta boy drusen (çapı 64-124 μ) ortaya çıkar, pigment değişiklikleri eşlik edebilir.

Orta evrede çok sayıda orta boy drusen veya bir ya da daha fazla büyük drusen (çapı $\geq 125 \mu$) görülür; geç evrede ise bir gözde merkezi retinada doku kaybı, je-ografik atrofi saptanır. Jeografik atrofi varlığında eğer fovea merkezine ulaşmamışsa orta evre, fovea merkezi de tutulmuşsa ileri evre atrofik tip YBMD'den söz edilir. Pigmenter anomaliler de fokal hiperpigmentasyon ve RPE dejenerasyonu şeklinde ortaya çıkar.⁴

2000 yılında yayınlanan çok merkezli "Yaşa bağlı Makulopati Çalışma Grubu" (Age Related Eye Disease Study- AREDS) YBMD sınıflamasını aşağıdaki gibi düzen-lemiştir⁵;

Grup 1: Drusen yok, bilateral yaygın olmayan kü-çük drusen,

Grup 2: (Erken Evre YBMD): En az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pig-ment anomalileri,

Grup 3: (Orta Evre YBMD): En az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi,

Grup 4: (İleri Evre YBMD): En az bir gözde foveayı tutan jeografik atrofi 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.

YBMD RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUNMA

YBMD risk faktörlerinin iyi bilinmesi hastalıktan ko-runma ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Hastalık ortaya çıktıktan ve görme kaybı oluşturduktan sonra yapılacak tedaviler oldukça maliyetli olup, YBMD'ndan korunma ile veya hastalığın ilerlemesini önleyici deği-ş-tirilebilir risk faktörlerini en aza indirme ile hem maliyet düşürülmekte ve hem de iyi gören kişi toplumda üretken olmaya devam etmektedir. Bu konuda National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), Framing-ham Eye Study (FES), Chesapeake Bay Watermen Study, Beaver Dam Eye Study (BDES), Rotterdam Study, Blue Mountains Eye Study (BMES), AMD Study, Eureye Study, The LUNA Study ve Los Angeles Latino Eye Study (LALES) yayınladıkları çalışmalarda değiştirilemeyen risk faktörle-ri olarak ırk, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, ailede YBMD öyküsü, diğer gözde YBMD varlığı ve göze ait faktörleri (açık iris rengi, refraksiyon ve geçirilmiş katarakt cerrahi-si) belirlemiştir.^{4,5}

YBMD gelişiminde en önemli risk faktörü yaş olup, 50 yaş üzerinde risk artmakta, özellikle 75 yaş ve üstünde daha sık görülmektedir. Tüm çalışmalarda yaş ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığında belirgin artış saptanmıştır. FES çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalan-sı 52-64 yaş arasında %1.6, 65-74 yaş arasında %11 ve 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur.⁶ Chesapeake Bay Waterman çalışmasına göre 60 yaş üzerinde görülme sıklığı her dekat için iki kat artış göstermektedir.⁷

Klinik araştırmalarda beyaz ırkta, siyah ırka göre eksudatif tip YBMD'nın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Siyah ırkta daha yoğun olan melanin pigmentinin serbest radikallere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmekte-dir.⁸

FES, BMES ve Rotterdam Eye Study (RES) grupları-nın çalışmalarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığını görülmezken, NHANES III ve BDES gruplarında YBMD sıklığının erkeklerde düşük olduğu, 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre erken YBMD'nin 2 kat, ileri YBMD'nin 7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{9,10}

YBMD görülme riski, ailede YBMD öyküsü olanlarda 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski 3.1 kat artmaktadır.

Genetik faktörler olarak YBMD'nın başlangıç ve ilerlemesinden sorumlu Kr 1q31, 10q26, kompleman faktör H, LOC3887715/HTRA1 ve kompleman komponent 2-kompleman faktör B varyasyonları sorumlu tutulmuştur.

YBMD gelişiminde göze ait faktörler de önem taşımaktadır. BMES çalışmasında hipermetropi varlığı, erken YBMD için düşük risk faktörü olarak erken YBMD gelişiminde bağlantısı gösterilmiş olmasına karşın, BDES ve Rotterdam çalışmalarında refraktif değişikliklerle YBMD arasında ilişki saptanmamıştır.^{10,11} YBMD'nın açık iris rengine sahip olanlarda daha sık görüldüğü, iris rengi ile korelasyon gösteren oküler melaninin retinayı fototoksiteden ve YBMD gelişiminden koruduğu bildirilmiştir. Yine aynı etki ile katarakt gelişiminin, ultraviyole (UV) ışığın geçişini engelleyerek makulayı hasardan koruduğu ve bunun da YBMD gelişimini azalttığı belirtilmektedir. BDES çalışmasında, 75 yaş üstü katarakt cerrahisi geçirmiş hastalarda erken YBMD bulgularına daha sık rastlandığı gösterilmiştir.^{11,12}

Enflamatuvar faktörler, artmış serum CRP, YBMD riskini 2 kat artırmaktadır. Enflamasyonun drusen ve YBMD patogenezinde rol aldığını epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları göstermektedir.¹³ RPE'ye ait hücre atıkları, RPE bazal lamina ve Bruch membranı arasında birikip kronik enflamasyon yoluyla drusen oluşturabildiği görülmüştür. Drusenin akut ve kronik enflamatuvar cevap oluşturan proteinleri, amiloid ve kompleman proteinlerini de içerdiği gösterilmiştir, ayrıca enflamasyonun anjiyogenez ile ilişkili olduğu ve ileri YBMD'deki neovaskülarizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁰

Değiştirilebilir risk faktörleri olan sigara, beslenme, obezite, sistemik hastalıklar ve çevresel faktörler ile YBMD ilişkisinin iyi bilinmesi hastalıktan korunma ve ilerlemesini azaltma yönünden önem taşımaktadır.

YBMD'nın sistemik hastalıklarla ilişkisi tartışmalıdır. Hyman ve ark. ateroskleroz, serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ile YBMD arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir¹⁴. Karotis arterin dallanma yerinde aterosklerotik plak varlığında ileri evre YBMD riski 4.5 kat, karotis arterin herhangi bir yerinde aterosklerotik plak varlığında YBMD riski 2.5 kat artmaktadır [BDES, Rotterdam Study, The Eye Disease Case-Control Study (EDCCS)]. Buna karşılık BMES, kardiyovasküler hastalıklar ile YBMD arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermişlerdir. FES, AREDS, Macular Photocoagulation Study, YBMD ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişler, ancak BDES ve EDCCS çalışmalarında bu ilişki gösterilememiştir.¹⁵

Sistemik hastalıklardan Diabetes Mellitus'un (DM) RPE ve Bruch membranının yapısını ve fonksiyonlarını etkileyerek ve koroidal dolaşımın da bozulması ile YBMD riskinin arttığını gösteren çalışmalar varsa da, birçok epidemiyolojik çalışmada YBMD ile DM arasında ilişki saptanmamıştır.¹

Obezitenin, özellikle vücut kitle indeksinin (VKİ) 25'in üzerinde olmasının ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ

asidi ile kolesterolün alınmasının, koroidal damarlardaki aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açtığı ve böylece YBMD riskini arttırdığı bildirilmektedir.^{13,16} Bu nedenle özellikle risk faktörleri olan hastalarda VKİ'nin normal sınırlarda olması ve obezitenin engellenmesi önemlidir.

Her ne kadar bazı çalışmalarda serum lipidleri ile YBMD gelişim riski ters orantılı olarak görülsede ateroskleroz gelişiminin YBMD gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle riskli hastalarda ateroskleroz gelişimini engellemek amacıyla kan lipid düzeyinin normal seviyelerde tutulması önerilmektedir.¹¹

Çevresel faktörler içerisinde yer alan güneş ışığına maruziyetin hastalığın gelişiminde rolü olmadığını gösteren BDES ve BMES çalışmalarının yanında ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da (Watermen study) mevcuttur.¹² UV-A, UV-B ve mavi ışıkla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş; güneş ışığına maruz kalma süresinin önemine dikkat çekilmiştir.

Sigara kullanımı YBMD gelişme olasılığını 1.5-4 kat artıran ve riski sigara kullanım süresi ve miktarına bağlı olarak yükselen, önlenilebilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara içimine bağlı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde düşme, trombosit agregasyonu ve fibrinojen artışı neticesinde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gelişimi ile serum antioksidan seviyesinde azalma, lökosit adezyonunda artma ve endotel hücre aktivasyonu ile vazokonstriksiyona bağlı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Çeşitli yayınlarda kadmiyum toksisitesinin de burada etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu süreçte RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulma neticesinde YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir.¹⁵ Sonuçta kuru tip YBMD riskinin sigara kullanımı ile doza ve süreye bağlı olarak arttığı dikkate alınarak sigara kullanılmaması önerilmektedir.

Alkol kullanımının YBMD gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Genel olarak oksidatif stres artırıldığı ve aterosklerotik değişikliklere neden olabileceği düşünülse de YBMD gelişimiyle direkt bağlantısı kurulamamıştır.¹² Ancak Obisesan ve ark.'nın yaptığı çalışmada fazla alkol alımının ileri YBMD riskini arttırdığı, düşük dozda şarap tüketiminin erken YBMD riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.¹⁷

Östrojen eksikliğinde RPE altı birikimlerin arttığı, ancak östrojen ilavesinin yararının olmadığı yaşlı dişi farelerde gösterilmiştir. Bu konuda erken menopoza giren kadınlarda hormon replasman tedavisinin YBMD riskini azaltmada yararı tartışmalıdır.¹⁸

YBMD KORUYUCU-DESTEKLEYİCİ TEDAVİSİ VE DİYET

YBMD gelişiminde sistemik risk faktörlerinin dışında, gerekli besinlerin diyetle alınmaması da risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.¹⁹ Besinlerdeki bazı vitamin ve mineraller, retina antioksidan savunma

sisteminin parçasıdır. Antioksidan vitaminlerin YBMD patogenezindeki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Vitamin C, E, karotenoidler gibi antioksidanların, retinanın yapısında ve retinanın fizyolojisinde yer alması YBMD ile ilişkisini düşündürmektedir.

Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Retinada fotoresptör hasarı, foto-oksidasyon veya lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallerle oluşabilir. Bunun sonucunda okside maddelerin sağlıklı dokularda birikmesi hücre ölümüne, RPE fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta makulayı tutan dejenerasyona yol açar. Antioksidanlar, bu zararlı maddelerin oluşumunu engeller, azaltır veya kompanse ederler. Retinanın oksidatif strese karşı oluşan savunma sistemleri, endojen antioksidan enzimler ve diyet kaynaklı olan nonenzimatik eksojen antioksidanlardan (karotenoidler, vitaminler ve eser mineraller) oluşur.^{9,10,12} Endojen antioksidan enzimler glutatyon peroksidaz (GPx), superoksid dismutaz (SOD) ve katalazdır. Diyetle alınması gereken eksojen kaynaklı antioksidanlar ise vitamin C (askorbik asit), vitamin D ve vitamin E (alfa tokoferol) vitaminleri; selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu) ve magnezyum (Mg) eser mineralleri ile alfa (α) karoten, beta (β) karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin karotenoidleridir.

Lutein ve zeaksantin (L-Z) , makula pigment epiteli yapısında yüksek miktarda bulunur, makulaya sarı rengini verir, UV ve kısa dalga boylu mavi ışığı (430-490 nm) absorbe ederek foto-oksidatif hasarı engeller, antioksidan özelliği ile oksijen radikallerini baskılar ve lipofussin oluşumunu azaltır.^{1,9} Günde 10 mg luteinin diğer antioksidan ve minerallerle birlikte kullanımı, YBMD'de makula pigment yoğunluğunu, kontrast duyarlılığı ve görme keskinliğini (GK) artırdığı bildirilmiştir.²⁰ Memelilerde bu karotenoidler sentez edilemezler, beslenme ile alınmalıdır. Yaş ilerledikçe serumdaki L-Z miktarı da azaldığından, diyetle antioksidanların yer alması daha da önem kazanmaktadır.

Kuru Tip YBMD'de değiştirilebilir-önlenebilir risk faktörleri dikkate alınarak koruyucu önlemlerin alınması ve özellikle erken hastalık evrelerinde serbest radikalleri nötralize eden antioksidan tedaviler konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Plasebo kontrollü, çift kör, randomize olarak düzenlenen "Lutein Antioxidant Supplementation Trial- LAST" çalışmasında atrofik YBMD'si olan 90 hastada bir gruba 10mg/gün lutein, diğer gruba 10 mg/gün lutein ve antioksidan vitamin/mineral desteği verilmiş; 12 ay takip sonunda lutein grubunda %36, lutein+antioksidan verilen grupta %43 oranında makula pigmenti optik yoğunluğu (MPOY) artarken, plasebo grubunda MPOY azalmıştır. Ayrıca lutein verilen grupta

5.4 harf , lutein+antioksidan verilen grupta 3.5 harf görme artışı saptanırken, plasebo grubunda görme azalmıştır. İlaç verilen her iki grupta da kontrast duyarlılık 12 ay sonunda artış göstermiş, plasebo grubunda ise azalma tespit edilmiştir.²⁰ Benzer şekilde Waterford çalışmasında da MPOY ölçülmüştür. Araştırmada MPOY'un yaş, sigara, kadın cinsiyeti ve ailede YBMD varlığı ile azaldığı; tüm YBMD hastalarında azalmış olarak tespit edilen MPOY'un, besinlerle lutein alımı sonucunda arttığı saptanmıştır.²¹

YBMD'nda Lutein/Zeaksantin (L-Z) alımı ile ilgili çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör AREDS (Age Related Eye Disease Study)-Yaşa Bağlı Göz Hastalığı çalışması yapılmış ve sonuçları 22 numaralı rapor olarak yayınlanmıştır.²² Raporda beslenmeyle daha fazla L-Z alanlarda ileri evre YBMD, büyük ve yaygın drusen riskinin azaldığı bildirilmiştir. Günde 4mg yüksek doz L-Z beslenmeye ilave edilirse, kontrol grubuna göre, jeografik atrofi riskinde %55, yaş tip YBMD riskinde %35 ve drusen riskinde %27 azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde BMES çalışmasında diyetle alınan L-Z'nin, yaş tip YBMD riskini, yumuşak ve retiküler drusen sıklığını azalttığını göstermiştir.²³ AREDS 22 numaralı raporunda YBMD riskini azaltmak için sağlıklı kişilerin günde 6 mg L-Z almasını, YBMD hastalarında ise bu dozun 12 mg'a kadar yükseltilebileceğini önermiştir (Tablo 1).²²

Lutein ve zeaksantin (L-Z) desteğini takiben MPOY ve serum karotenoid konsantrasyonlarındaki değişikliklerin incelendiği LUNA (LUtein Nutrition effects measured by Autofluorescence) çalışmasında 6 ay boyunca 2 mg L ve 1 mg Z, 120 mg vitamin C, 17.6 mg vitamin E, 10 mg çinko, 40 μ g selenyum (Ocuvite Lutein™) verilmiş ve serum L-Z düzeyleri ve MPOY ölçümü yapılmıştır. Çalışma sonunda serum L-Z düzeylerinin anlamlı arttığı, L-Z kullananların %96'sında 6 ay kullanımdan sonra MPOY'nun arttığı ve 6 ay kullanımdan sonra ilaç kesildiğinde, 3. ayın sonunda MPOY'nin tekrar azaldığı tespit edilmiştir.²⁴

YBMD riski ile karotenoid alımı ilişkisini inceleyen EDCC Çalışması'nda 391 yaş tip YBMD olgusuna günde 6 mg Lutein/Zeaksantin verilmiş, 577 kontrol grubu ile birlikte tüm hastalarda serum karotenoid ve vitamin düzeyleri incelenmiştir. Karotenoid serum düzeyleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre YBMD riskinde %43 azalma ve benzer şekilde lutein serum düzeyleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre YBMD riskinde anlamlı azalma saptanmıştır.²⁵ Beta karoten diğer vitaminlerle birlikte kullanıldığında YBMD riskini azaltmakta, yüksek miktarda β karoten alınması ise YBMD riskini artırmaktadır. Ancak β karoten ve vitamin A alınması, özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini ciddi olarak faz-

Tablo 1: YBMD riskini azaltmak için alınması önerilen lutein ve zeaksantin dozları.

Normal diyetle ortalama alım/gün	Sağlıklı kişiler için önerilen/gün	YBMD hastaları için önerilen/gün
1.3-3 mg	6 mg	6-12 mg

lalaştırmaktadır; bu nedenle kullanımı sigara içenlerde önerilmemektedir.^{26,27}

C vitamini hidrofilik ortamda antioksidan serbest radikalleri nötralize eder, hücre membranını stabilize eder ve enzimlerin ko-faktörüdür, okside E vitamininin yenilenmesini sağlar. E vitamini de serbest radikalleri bağlar, hücre membranını stabilize eder, yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı koruma sağlar, dolaşımı güçlendirir. Ancak VECAT çalışmasında vitamin E kullanımının YBMD gelişimi üzerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir.²⁸ Benzer şekilde E vitaminin günlük 400 IU üzerinde alınmasının kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.²⁹

D vitamini antianjiyojenik ve antienflamatuvar etkilidir. Parekh ve ark.nın yaptığı çalışmada serum D vitamini yüksek olan kişilerde erken YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir.³⁰

BMES ve BDES gruplarının çalışmalarında ise Vitamin A, C, E ve β karoten alımının YBMD'ni azaltıcı etkisi olduğu saptanmamıştır.¹²

Omega 3 (alfa linoleik asit, EPA ve DHA) doymuş yağ asitlerinden fakir esansiyel yağ asitidir; damar koruyucu ve nöronların temel yapı taşı olup, yağda eriyen vitaminler için gereklidir.

Glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz doğrudan serbest radikallere etkilidirler Selenyum glutatyon peroksidaz'ın ko-faktörüdür. Diğer nonenzimatik antioksidanlar çinko, selenyum, bakır, magnezyum gibi eser elementler de retinanın antioksidasyon fonksiyonlarında yer alırlar. Çinko, bakır ile birlikte enzimatik antioksidanların ve RPE'nin temel taşı olup, RPE'nde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonu için ko-faktördür,²¹ 200 kadar enzimi aktive eder; rodopsinin rejenerasyonu ve stabilizasyonunda, retinolün retinaya taşınmasının ve fotoreseptörlerden sinaptik iletinin kolaylaştırılmasında, serbest radikallerin bağlanması çinko gereklidir, aynı zamanda antienflamatuvar etkilidir.³¹ BMES çalışmasında 15.8 mg/gün ve üzeri çinko alımının erken ve geç YBMD sıklığını azalttığı, AREDS çalışmasında antioksidan vitamin ile birlikte 80 mg/gün çinko oksit alımının ileri evre YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir.^{19,23} AREDS'in 8 no'lu bu raporunda belirtilen günlük dozlardaki destek maddelerinin, ileri YBMD riskini %25, üç ve daha fazla sıra görme kaybı riskini %19 oranında azalttığı bildirilmiştir. Araştırmada günlük 500 mg Vit-C, 400 IU Vit-E, 80 mg çinko oksit, 2 mg bakır oksit ve 15 mg β -karoten kullanılmıştır. Rapor da bir gözde erken ve orta evre YBMD olan hastalarda, belirtilen antioksidanların kullanımı ile, diğer gözde ileri evre YBMD gelişme riskinin anlamlı derecede azaldığı, erken evredeki olgularda ise anlamlı sonuçların elde edilmediği belirtilmiştir.¹⁹

Ancak iki geniş kapsamlı çalışma olan Nurses' Health Survey ve The Health Professionals Follow-up Study, çinko alımının YBMD riskini azaltmadığını göstermişlerdir.¹²

Tablo 2: AREDS-1 çalışmasında günlük dozlar.

Antioksidanlar	Günlük Miktar
Vitamin C	500 mg
Vitamin E	400 I.U.
β Karoten	15 mg
Çinko (Zn)	80 mg
Bakır (Cu)	2 mg

Yüksek doz mikro-besinlerin yaşa bağlı göz hastalıkları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla planlanan AREDS-1 araştırmasında oksidatif stresin azaltılması veya önlenmesi için antioksidan vitamin ve mineralleri içeren ilaçların kullanımının sonuçları randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışma ile incelenmiştir.¹⁹

Takip süresi ortalama 6.3 yıl olan 1992 yılında başlatılıp, 2001 yılında sonlandırılan 11 merkezli AREDS-1 çalışmasında 55-80 yaşlarında 3640 orta evre YBMD hastası ve 1117 kontrol grubu en az 5 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Tedavi grubu hastalarına her gün 500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E, 15 mg β karoten, 80 mg çinko ve 2 mg bakır verilmiş (Tablo 2) ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ileri evre YBMD'na geçiş riskinin, plasebo ile karşılaştırıldığında sadece çinko kullananlarda %21, sadece antioksidan (vitamin C ve E) vitamin kullananlarda %17 ve antioksidan+çinko kullananlarda %25 oranında azaldığı rapor edilmiştir.^{19,20} Araştırmacılar orta ve ileri evre YBMD hastalarında 5 yılda 15 harf görme keskinliği kaybı riskinin sadece çinko kullananlarda %11, sadece antioksidan kullananlarda %10, antioksidan ve çinko birlikte kullananlarda %19 oranında azaldığını tespit etmişlerdir.

Beta karotenin sigara kullananlarda akciğer kanseri gelişme riskini artırması, çinkonun gastrointestinal sistemde yan etkilere yol açması AREDS-1'de belirtilen formulasyonda değişiklik yapılmasını gündeme getirmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda L-Z, DHA gibi başka besinlerin de koruyucu rollerinin bildirilmesi yeni formülasyon düzenleme gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Bunun sonucunda 2006 yılında başlayan National Eye Institute (NEI) tarafından desteklenen ve yüksek doz lutein, zeaksantin, omega-3 uzun zincirli doymamış yağ asitleri takviyesinin yaş tip YBMD oluşumuna etkisini incelemeyi amaçlayan AREDS -2 çalışması başlatılmıştır.

Bu plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmada günlük antioksidan dozları çinko 40mg. şeklinde azaltılmış, β karoten tamamen çıkarılmış ve omega-3 uzun zincirli yağ asitleri (DHA ve EPA) 1000mg, lutein 10 mg ve zeaksantin 2 mg dozda ilave edilmiştir (Tablo 3). Toplam 4000 hastayı kapsayan ve halen faz-3 çalışması olarak devam etmekte olan AREDS-2 çalışması 2013 yılında sonlandırılacaktır.^{1,20,23,32}

Besinlerle alınan yağların YBMD üzerindeki etkisi değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Omega 3

Tablo 3: AREDS-2 formülasyonunda günlük dozlar.

	Lutein 10 mg		Zeaksantin 2 mg		Omega3 (DHA/EPA) 1000 mg	
	+					
	Antioksidanlar					
	Vitamin C	Vitamin E	Beta Karoten	Çinko	Bakır	
Formül 1	500 mg	400 IU	15 mg	80 mg	2 mg	
Formül 2	500 mg	400 IU	0	80 mg	2 mg	
Formül 3	500 mg	400 IU	0	25 mg	2 mg	
Formül 4	500 mg	400 IU	15 mg	25 mg	2 mg	

(DHA=doksaheksanik asit) ve Omega- 6 doymamış yağ asitlerinin proinflamatuvar etkileri yanında gen ekspresyonu, hücrelerin farklılaşmasını ve canlılığını sürdürmesini sağlayarak YBMD'de koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.⁹

Özellikle Omega 3 yağ asitlerinin yaş tip YBMD'na karşı koruyucu olduğu, bitkisel yağların fazla alınmasıyla YBMD riskinin yükselmesine karşılık, balık yağı "omega-3 yağ asiti" alımı ile bu riskin azaldığı gösterilmiştir.³³ Balık yağının 3 komponenti; alfa linolenik asit, EPA ve DHA'ya dikkat çekilmekte, zengin omega 3 ve omega 6 kaynağı olması nedeniyle haftada 1-2 kez yağlı balık tüketimi önerilmekte; haftada 1-2 kez balık yemenin, YBMD riskini azalttığına dikkat çekilmektedir.^{34,35} AREDS'in 20 numaralı raporunda yüksek doz DHA alanlarda, düşük doz DHA alanlarla kıyaslandığında, NV tip YBMD riskinin %46 daha az olduğu belirtilmiştir.³⁴ AREDS koyu yeşil yapraklı sebzelerin diyetle alınmasının, karotenoidleri artırarak, YBMD gelişme riskini %43 azalttığını bildirmiştir. Yağ ve kolesterolden zengin diyetin YBMD riskini artırdığı, buna karşılık omega-3'den zengin diyetin YBMD riskini azalttığı rapor edilmiştir.¹⁹

Lütein (L) ve Zeaksantin (Z) makulaya rengini veren pigmentlerdir. L bitki pigmenti, Z lutein izomeri karotenoidlerdir. Bunlar da Omega 3 gibi vücutta sentezlenmezler, besinlerle alınırlar.

Yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada 5 hafta boyunca günde bir yumurta tüketimi ile, serumda L ve Z düzeyi %26-38 yükselmiş; buna karşılık serum lipid ve kolesterol düzeyleri değişmemiştir.³⁶ Lütein ve zeaksantinden zengin yiyecekler yumurta sarısı, ıspanak, kara lahana, Brüksel lahanası ve pazı gibi koyu yeşil yapraklı sebzeler (özellikle lüteinden zengin), mısır (özellikle zeaksantinden zengin) ve sarı-turuncu sebzelerdir. A vitamini/ β karoten ve karaciğer, yağsız et, süt, tereyağı, yumurta, yer elması, yeşil ve sarı sebzelerde; C vitamini/ askorbik asit kuşburnu, kivi, frenk üzümü, böğürtlen. turuncgiller, taze meyva ve yeşil yapraklı sebzelerde; E vitamini/ α tokoferol yeşil sebzeler, bitkisel tohum yağları, tahıllar, soya, yerfıstığı, kabak çekirdeği, badem, susam, ceviz, süt ve yumurtada; D vitamini balıkyağı, tereyağı, süt, yumurta sarısında; eser elementlerden çinko istiridye, karides, sığır eti, beyin, karaciğer, peynir, kuru fasulye, mısır, brokoli, brüksel lahanası, sütsüz çikolata, fındık,

kabak çekirdeği, ayçiçeği çekirdeği ve buğday tohumunda; bakır kuru üzüm, pancar, havuç, muz, ıspanak, lahana, erik, kayısı, çavdar, buğday, badem, fındık, ceviz, bezelye ve fasulyede, omega 3 yağ asitleri yağlı balıklar, yosun, keten tohumu, semizotu, kivi, yeşil yapraklı sebzeler, soya filizi, cevizgiller, nohut ve mısırdaki zengin olarak bulunmaktadır.

Sonuç olarak kuru tip YBMD için halen etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. YBMD'nin önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılması için risk faktörleri de göz önüne bulundurulurken sağlıklı bir yaşam biçimi sürdürmek, özellikle 55 yaşın üzerindeki sağlıklı bireylere sigarasız yaşam, düzenli egzersiz, kilo, tansiyon ve kolesterol kontrolü, yağı ve şekeri azaltıp, koyu yeşil yapraklı sebzeler, ceviz ve meyve yanı sıra haftada 1-2 kez balık tüketmeleri önerilmelidir. Ancak erken evre YBMD saptandığında 10 mg/gün lutein ve 500-1000 mg/gün omega 3 alımı uygun görülürken,³⁷ bir gözde ileri evre YBMD varlığında AREDS çalışmalarında belirlenen yoğun antioksidan desteği gündeme gelebilir.

Antioksidan, vitamin ve mineral desteği en azından diğer gözü korumak için yararlı olmasına rağmen destek tedavisinin de yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. Beta karoten alan ve sigara içenlerde akciğer Ca riski olduğu, yüksek dozda E vitamininin kardiyovasküler hastalıklar ve ölüme yol açabileceği, çinko ile alzheimer ve prostat hiperplazisi riskinin, omega 3 ile kanama riskinin olduğu, 100 μ gr üzerinde selenyumun toksik etki yapacağı hatırdaki tutulmalıdır.

YBMD'nin erken dönemde saptanması için yüksek riskli kişiler başta olmak üzere, 55 yaş üzerindeki bireylere periyodik kontroller yapılmalıdır. YBMD hastalarında her kontrolde fundus fotoğrafı, otofloresans görüntüleme ve optik koherens tomografi yapılmalı, muayene bulguları AREDS risk skalası ile puanlandırılmalıdır.

Amsler kartı ile kuru tip YBMD hastaları bilinçlendirilmeli, eğitilmeli ve motive edilmelidirler. Direkt güneş ışığından korunma, düzenli hareket, beslenme önerileri, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri, obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların kontrolü YBMD'ndan korunmada en uygun yaklaşımlar olarak görülmektedir.

KURU TIP YBMD TEDAVİSİ DENEMELERİ

Lazer tedavisi

İlk olarak 1999 yılında Olk ve arkadaşları tarafından kuru tip YBMD'de profilaktik lazer tedavisi olarak 229 gözde yapılan randomize klinik bir çalışma yayınlanmıştır.³⁸ Araştırmacılar drusenli olan gözlere 810 nm infrared diod lazer ile makulaya grid fotokoagülasyon uyguladıklarını, 2 yıllık takip sonunda diod lazer uygulanan drusenli gözlerde kontrol grubuna göre görme keskinliğinde artış saptandığını belirtmişlerdir. Ayrıca Ho tarafından yayınlanan makalede drusenli gözlerde direkt drusen üzerine veya grid lazer şeklinde tedavi uygulanabileceği, kırmızı veya yeşil argon lazer kullanılabileceği, lazer yanıklarının klinik olarak zor görülebilen, hafif şiddette olması önerilmiştir.³⁹

Ancak Koroid Neovaskülarizasyonunu Önleme Çalışma Grubu (CNVPT-Choroidal Neovascularization Prevention Trial) tarafından yapılan araştırmada bilateral drusenli olan gözlerde, bir göze profilaktik grid lazer uygulanmış, diğer göz kontrol grubu olarak izlenmiş; 12 ay içerisinde yeşil argon grid lazer uygulanan gözlerde, kontrol grubuna göre anlamlı koroid neovaskülarizasyonu (KNV) sıklığında artış saptanmıştır.⁴⁰ Benzer şekilde YBMD Koruyucu Tedavisi Çalışma Grubu (PTAMD-Prophylactic treatment of AMD Trial) da yumuşak drusen üzerine profilaktik diod lazer tedavisi yapılan gözlerde 1 yılda KNV gelişiminin daha yüksek oranda saptanması üzerine profilaktik lazer tedavisinin uygulanmaması önerilmiştir.⁴¹

Reoferez

Selektif ultrafiltrasyon yöntemi kullanarak plazmadan yüksek molekül ağırlıklı molekülleri (immün kompleksler, IgM, fibrinojen LDL, VLDL) uzaklaştırmaya yarayan hemodiyaliz tekniğidir ve genellikle hiperviskozite sendromları, Multiple Myelom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Reoferez yoluyla plazma içeriği birikiminin azaltılması hedeflenerek, 42 hasta ile çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü MIRA-1 çalışması başlatılmış ve 12 aylık sonuçlarda görme keskinliğinin kontrol grubuna göre anlamlı arttığı yayınlanmıştır. Ancak kontrol grubundaki hastaların görme keskinliklerinin bozulması üzerine çalışmanın tamamlanmasına izin verilmemiştir.⁴² Daha sonra ART çalışması ile konu tekrar gündeme getirilmiştir. Burada bir filtre yardımıyla venöz kandaki hücrelerden, ikinci filtre ile yüksek moleküler ağırlıklı protein ve lipidlerden ayrılan plazma, hücrelerle tekrar karıştırılarak hastaya geri verilmekte, böylece makuladaki mikrosirkülasyonun ve perfüzyonun arttığı düşünülmektedir. Uygulama alanındaki hücrelerin çok düşük yoğunluklu elektrik akımıyla uyarılması sonucunda hem membran geçirgenliği, sinir akım hızı, protein sentezi ve ATP düzeyinin arttığı, hem de bu bölgedeki kan akımının hızlandığı ve antioksidanların daha etkin olduğu savunulmaktadır. Bu amaçla kullanılan cihazın FDA onayı, halen sadece ağrı tedavisinde kullanımına yöneliktir.

Kapsül İçi Minyatür Teleskop (Implantable Miniature Telescope)

Hudson ve ark. tedavi edilemez ileri evre bilateral YBMD'si olan 217 hastaya lens ekstraksiyonu sonrası kapsül içine teleskop yerleştirmişler ve cerrahiden 1 yıl sonra elde edilen sonuçları yayınlamışlardır. Cerrahi öncesi görme keskinlikleri 20/80 ile 20/200 arasında olan hastalarda, cerrahiden 1 yıl sonra uzak ve yakın görmede anlamlı artış ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.⁴³

Makula Translokasyonu

Görmeyi ileri derecede azaltan büyük jeografik atrofisi olan gözlerde vitreoretinal cerrahi ile makulanın yer değiştirilmesi geçtiğimiz dekatta gündeme gelmiştir. Ancak ağır cerrahi girişimin sonunda elde edilen görsel kazancın yeterli olmaması ve komplikasyonların çok olması nedeniyle günümüz kuru tip YBMD tedavisinde fazla yer bulamamıştır.

KURU TIP YBMD TEDAVİSİNE YÖNELİK DEVAM EDEN ARAŞTIRMALAR

Glatiramer Acetate (Copaxone Aşısı)

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda güvenli ve etkili bir şekilde kullanılan, immun modülatör bir maddedir. Copaxone enjeksiyonu ile kuru tip YBMD'nin yaş tip YBMD'a dönüşümünü engellemeyi hedefleyen ve ekim 2007'de başlayan plasebo kontrollü, çift kör, faz I çalışması devam etmektedir (York Eye&Ear Infirmary and the Kaplan Medical Center, Rehovot, Israel).^{44,45} Landa ve ark. küçük bir vaka serisi araştırmasında 50 yaşından büyük, bir veya her iki gözünde kuru tip YBMD olan hastalarda haftalık subkutan Copaxone enjeksiyonları ile drusen çapının küçüldüğünü göstermişlerdir.⁴⁶

Fenretinide (4 hidrotoksifenilretinamid-sentetik retinoid)

Sirion Therapeutics tarafından geliştirilen ve retina da drusen yapısında yer alan lipofussin birikimini önlemesi beklenen bir retinoik asit derivativesidir. Fenretinide retinol bağlayıcı proteine bağlanarak retinolün RPE tarafından alınmasını engeller. Retinol, rodopsin prekürsürüdür ve rodopsinin yıkım ürünleri lipofussin gibi toksik maddelerden oluşur. Daha az retinol, retina da daha az toksik ürüne neden olacağından, Fenretinide'in toksik metabolitlerin inhibisyonu yoluyla YBMD riskini azaltacağı düşünülmektedir. Jeografik atrofisi olan gözlerde fenretinide'in etkinlik ve güvenliğinin araştırıldığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize, Faz II çalışması Aralık 2006'da başlatılmıştır. Çalışmada 50-89 yaşlarında jeografik atrofisi olan hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 300 mg, 2. gruba 100 mg fenretinide ve 3. gruba plasebo kapsül verilmiştir. Hastalar ayrıca beta karotensiz multivitamin de almışlardır ve ilaç kullanım süresi 24 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışma Haziran 2010'da sona erdirilmiştir.⁴⁷ Sonuçlarının yayınlanması beklenmektedir.

Eculizumab (Soliris)

Alexion Pharmaceuticals tarafından geliştirilen ve kompleman C5 inhibisyonu yapan Soliris için COMPLETE- (Complement inhibition with eculizumab for the treatment of non-eksudative age-related macular degeneration) adı verilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması devam etmektedir. Kompleman C5 inhibisyonunun drusen ve jeografik atrofi üzerine etkisini araştıran bu etkinlik/güvenlik çalışması temmuz 2009'da başlamıştır. İlaç kullanım süresi 24 hafta olarak belirlenen bu çalışmada ilk doz meningokok aşısından 2 hafta sonra verilmiştir. Eculizumab grubundaki hastalara IV Eculizumab 4 hafta 1x600 mg dozda, 5. hafta 1x900 mg dozda uygulanmış, idame dozu 1x900 mg 2haftada bir olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise aynı sürelerde IV salin enjekte edilmiştir. Çalışma Temmuz 2011'de sona erdirilecektir.⁴⁸

ARC1905 (Anti-C5 Aptamer)

Ophthotech tarafından geliştirilen ve intravitreal olarak uygulanan Anti-C5 aptameridir. Kompleman C5 inhibisyonunun YBMD üzerine etkisini inceleyen faz I güvenirlilik ve tolerabilite çalışması Temmuz 2009'da başlamıştır. Randomize, 50 yaş üstünde, kuru tip YBMD olan hastalara intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup faz I çalışması Mart 2011'de çalışma tamamlanacaktır.⁴⁹

RN6G

Pfizer tarafından geliştirilen ve jeografik atrofi olan YBMD hastalarına 3 mg/kg-30 mg/kg dozda, intravenöz tek doz olarak uygulanan amiloid B antikoruudur. Nisan 2009'da başlayan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, Faz I çalışması nisan 2010'da sonuçlanmıştır.⁵⁰ Ding ve arkadaşları sistemik olarak RN6G verilen fare gözlerindeki YBMD'nda amiloid B miktarının azaldığını saptamışlardır.⁵¹

Fotobiyomodülasyon

Non-termal, non-lazer spesifik dalga boylu ışık enerjisi kullanılarak retina fonksiyonlarının artırılması ve YBMD'nın ilerlemesinin yavaşlatılması hedeflenmektedir. Konu ile ilgili Toronto and Oak Ridge Photobiomodulation Study (TORPA) çalışması Ocak 2009'da başlamıştır. Kontrol grubu olmayan ve Aralık 2011'de tamamlanması planlanan Faz II çalışması devam etmektedir.⁵²

OT-551 Göz Damlası

Othera Pharmaceuticals tarafından geliştirilen antioksidan, antiinflamatuvar ve antiangiyojenik özellikleri olan ve damla formu retina ve koroide geçebilen küçük bir moleküldür. RPE ve fotoreseptörleri oksidatif hasardan koruduğu ve angiyojenезisi önlediği düşünülmektedir. Her iki gözde jeografik atrofi olan hastalarda 4x2/gün dozda damlatılan ve iki farklı dozun (%0.45-%0.3) denendiği plasebo kontrollü, randomize, çift kör, çok merkezli, Faz II çalışması (OMEGA- OT-551 Multicenter Evaluation of Geographic Atrophy) Haziran 2007'de başlatılmış olup halen devam etmektedir.⁵³ Ayrıca

2006'da başlatılan ve ABD Ulusal Göz Enstitüsü (National Eye Institute-NEI) tarafından finanse edilen Faz II pilot çalışma da nisan 2010'da sona ermiştir.⁵⁴

AL-8309B Göz Damlası

Alcon Research tarafından geliştirilen ve jeografik atrofi olan gözlerde kullanılan ilaçla ilgili Nisan 2009'da GATE (Geographic Atrophy Treatment Evaluation) çalışması başlatılmıştır. Randomize, çift kör, faz III çalışmasına en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 veya daha iyi, 55 yaş ve üstü, iyi sınırlanmış lezyon büyüklüğü 20 mm²'yi geçmeyen jeografik atrofi olan hastalar dahil edilmiş; koroid neovaskülarizasyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış, gruplara %1.0 ve %1.75 dozda ve plasebo 2x1 damla kullanılmaktadır. Çalışma Şubat 2012'de sona erecektir.⁵⁵

Sirolimus (Rapamycin)

Jeografik atrofi gelişiminde inflamatuvar faktörlerin de rol oynadığından yola çıkılarak geliştirilen Sirolimus'un, inflamatuvar faktörlerin yapımını ve aktivitesini inhibe ederek jeografik atrofiyi engellemesi hedeflenmektedir. gelişimini ABD National Eye Institute tarafından finanse edilen ve ekim 2008'de başlayıp Temmuz 2011'de bitmesi planlanan plasebo kontrollü Faz I/II çalışması ile her iki gözde görmeleri 20/20-20/400 arasında olan jeografik atrofi hastalarının bir gözüne 20 µlt- 440 µgr subkonjonktival Sirolimus enjeksiyonu yapılmakta olup, diğer göz kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Enjeksiyonlar her 2 ayda bir 2 yıl boyunca yapılacak, daha sonra hastalar gözlenecektir.⁵⁶

CNTF implantı (Silier Nörotrofik Faktör)

Jeografik atrofi olan YBMD hastalarında enkapsüle hücre teknolojisi (ECT) implantı çalışması, Neurotech Pharmaceuticals tarafından finanse edilmekte olup, faz II çalışması Ocak 2007'de başlatılmıştır. Kapsül insan RPE hücreleri içermektedir ve hücrelerden silier nörotrofik faktör salınımı ile nöron ve fotoreseptörlerin korunması amaçlanmıştır.⁵⁷

RPE Transplantasyonu (Retina Hücre Replasmanı)

Kök hücre-stem cell otolog transplantasyonu ile retina sağlamlık hücre replasmanı konusunda yeni çalışmalar başlatılmıştır. Randomize olmayan Faz II çalışma Şubat 2002-Mart 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilecektir. Görme keskinliği 20/200 ve daha az olan 55 yaş üzerindeki hastalara 9-16 haftalık ölü fetustan alınan fetal retinal doku ve RPE transplantasyonu yapılmaktadır.

Bu çalışmaların yanı sıra patofizyoloji, immünoloji ve genetik alanında yeni gelişmelere paralel yeni tedavi seçenekleri gündeme gelecektir. Özellikle genetik testlerle yüksek riskli hastaların erken tanılarının yapılması, takip için otoflöresansla ilgili yeni çalışmalar, makula pigmentlerinin daha pratik olarak görüntülenebilmesi ve optik koherens tomografi ile ilgili gelişmeler hastalığın çok erken dönemde yakalanıp, erken tedaviye başlamak hastalara hem görsel ve hem de yaşam kalitesinde artış yönünde önemli kazanımlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. 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.
2. Bulletin of the World Health Organization in November, 2004;82,11
3. Akbatur HH, Şengün A.: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu. *Proplast*, Ankara. 1998;1-40.
4. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al.: Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 1990;1:247-257.
5. 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;107:2224-2232.
6. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al.: The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24:335-610.
7. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al.: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:847-852.
8. Klein R, Rowland M, Haris M.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmology*. 1995;102:371-381.
9. Bürümcek EY.: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina "Güncel Tanı ve Tedavi". Ankara-Türkiye, 11-13 Nisan 2008:23-28.
10. Seddon JM, Chen CA.: Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, In *Retina*, 4th Ed., Vol 2, Macular Disease, Philadelphia: Mosby Co. 2006;58:1017-1027.
11. Ergin MH, Koçak N.: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda epidemiyoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2006;41:1-6.
12. Eong KG.: Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization. In: Lim JI, ed. *Age related macular degeneration*. Informa Healthcare, New York. 2008;47-86.
13. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al.: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:411-431.
14. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FLI, et al.: Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1983; 118:213-227.
15. Bhagat N.: Non-exudative Age-related Macular Degeneration. In: Lim JI, ed. *Age related macular degeneration*. Informa Healthcare, New York. 2008;97-109.
16. 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.
17. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, et al.: Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46:1-7.
18. Cousins SW, Marin-Castaño ME, Espinosa-Heidmann DG, et al.: Female gender, estrogen loss, and Sub-RPE deposit formation in aged mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1221-1229.
19. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report No. 8 *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417-1436.
20. Richter S, Stiles W, Statkute L, et al.: Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of atrophic age related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004;216-230.
21. Nolan JM, Stack J, O' Donovan O, et al.: Risk factors for age related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res*. 2007;84:61-74.
22. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al.: Age-Related Eye Disease Study Research Group: 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.
23. Tan JS, WANG JJ, Flood V, et al.: the Blue Mountains Eye Study: Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:334-341.
24. Trieschmann, M, Beatty S, Nolan JM et al.: Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res*. 2007;84:718-28.
25. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al.: Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group*. *JAMA* 1994; 272:1413-1420.
26. Bressler NM, Bressler, SB, Congdon NG, et al.: Age-Related Eye Disease Study Research Group: Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no11. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1621-1624.
27. Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al.: Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115:334-341.
28. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, et al.: Vitamin E supplementation and macular degeneration: VECAT study -randomized controlled trial. *BMJ*. 2002;11:325.
29. Menteş J.: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Tedavisi. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:19; Tıbbi Retina*. Ankara -Türkiye 2009;85-87.
30. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al.: Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125:661-669.
31. Prada AS.: Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:646-652.
32. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al.: Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570-1574.
33. Seddon J, Cote J, Rosner B.: Progression of age related macular degeneration: association with dietary fat, trans-unsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1728-1737.
34. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al.: Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Relationship of Dietary Lipid Intake and Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study :AREDS Report No. 20 *Arch Ophthalmol*. 2007;125:671-679.
35. Smith W, Mitchell P, Leeder SR.: Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:401-404.
36. Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, et al.: Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutrition*. 2006;136:2519-2524.
37. Rehak M, Fric E, Wiedemann P.: Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration [Review]. *Ophthalmology*. 2008;105:37.
38. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL et al.: Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology*. 1999;106:2082-2090.
39. Ho AC.: Laser treatment in eyes with drusen. *Review*. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10:204-208.
40. Ho AC, Maguire MG, Yoken J et al.: Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. *Ophthalmology*. 1999;106:1367-1373.
41. Rodanant N, Friberg TR, Cheng L, et al.: Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:577-585.

42. Pulido JS.: Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:85-106.
43. Hudson HL, Lane SS, Heier JS; et al.: Implantable miniature telescope for the treatment of visual acuity loss resulting from end-stage age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmology.* 2006;113:1987-2001.
44. Weekly Vaccination With Copaxone as a Potential Therapy for Dry Age-Related Macular Degeneration. *Clinicaltrials.gov*, identifier: NCT00541333.
45. Copaxone in Age Related Macular Degeneration. *Clinicaltrials.gov*, identifier: NCT00466076.
46. Landa G, Butovsky O, Shoshani J, et al.: Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2008;33:1011-1013.
47. Study of Fenretinide in the Treatment of Geographic Atrophy Associated With Dry Age-Related Macular Degeneration *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00429936.
48. Complement Inhibition With Eculizumab for the Treatment of Non-Exudative Macular Degeneration (AMD) (COMPLETE) *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00935883.
49. A Study of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Subjects With Dry Age-related Macular Degeneration *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00950638.
50. Safety And Tolerability Study Of RN6G In Patients With Dry, Age-Related Macular Degeneration. *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00877032.
51. Ding JD, Lin J, Mace BE, et al.: Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res.* 2008;48:339-345.
52. Toronto and Oak Ridge Photobiomodulation Study for Dry Age Related Macular Degeneration (TORPA) *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00940407.
53. The OMEGA Study: Use of Eye Drops to Treat Geographic Atrophy Associated With Age-Related Macular Degeneration (Dry AMD) *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00485394.
54. OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00306488.
55. Geographic Atrophy Treatment Evaluation (GATE) *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00890097.
56. Sirolimus to Treat Geographic Atrophy Associated With Age-Related Macular Degeneration. *ClinicalTrials.gov*, identifier: NCT00766649.
57. A Study of an Encapsulated Cell Technology (ECT) Implant for Patients With Atrophic Macular Degeneration *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00447954.