

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans

Epidemiology, Prevalence and Incidence in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ *

* Doçent Doktor, SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 22.05.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ / SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59, 06230 Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 312 362 3222 Faks/Fax: +90 312 312 4827 E-posta/E-mail: aysegulkaltintas@hotmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) geri dönüşü olmayan ciddi görme kaybına yol açan en önemli hastalıklardan biridir. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzamasıyla insidansı ve prevalansı giderek artmakta, 2020 yılında yaklaşık olarak 196 milyon kişide YBMD gelişeceği, bu oranın 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. İnsidans ve prevalansının progresif olarak artmasının yanı sıra, yaşam kalitesini de ciddi oranda etkilemekte, orta düzey YBMD bile yaşam kalitesini %40 oranında azaltmaktadır. Bu oran renal diyalize bağlı olmak ya da ciddi anjina geçirmeye aynı düzeydedir. Global bir toplum sağlığı problemi olan YBMD'de risk faktörlerinin belirlenmesi toplum sağlığı için gerekli önlemlerin alınması insidans ve prevalansın azalmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, insidans, neovasküler, prevalans, yaş tip, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the most common leading causes of severe, irreversible visual impairment. Due to the increase in the mean population age mainly in developed countries, both the incidence and prevalence of AMD are progressively increasing. It is projected that 196 million people will be affected by AMD in 2020, increasing to 288 million by 2040. It causes nearly 40 % decreases in quality of life which is similar to permanent renal dialysis or severe cardiac angina. To identify risk factors for AMD as a global health problem, to take necessary preventions for public health will decrease both its incidence and prevalence.

Keywords: Age-related macular degeneration, epidemiology, incidence, neovascular, prevalence, wet-form.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), yaşlanmaya bağlı olarak gözde meydana gelen normal biyolojik değişikliklerin patolojik bir yapı kazanması olup, yetişkin yaş grubunda geri dönüşümsüz görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yaşam süresi uzun olan gelişmiş toplumlardaki körlük nedenleri arasında YBMD birinci sıradayken, tüm dünya genelinde ise üçüncü sıradadır. Özellikle gelişmiş toplumlar başta olmak üzere tüm dünyada yaşam süresi gittikçe uzadığı için yakın gelecekte epidemik bir hastalık özelliğini kazanacağı ve bu durumun da giderek artan bir sağlık ve sosyal sorun haline geleceği düşünülmektedir. YBMD, dünya genelindeki yaş ortalamasının yükselmesine bağlı olarak, her yıl çok sayıda yeni YBMD gelişen olguların topluma eklenmesi nedeniyle insidansı yüksek bir hastalıktır. Son yıllarda gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın doğal seyrinin kronik, progresif olması nedeniyle, zamanla toplumda kümülatif olarak var olan tüm hastaların sayısının artması nedeniyle de prevalansı yük-

sek bir hastalıktır.^[1-4]

YBMD varlığı bireylerin bağımsızlığını kısıtlamakta orta evre YBMD bile hastaların yaşam kalitesini %40 oranında azaltmaktadır. Bu oran renal diyalize bağlı olmak ya da ciddi anjina geçirmeye aynı düzeydedir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileme düzeyinin yanı sıra, hem insidansı hem de prevalansının yüksek olması nedeniyle, gelecekteki YBMD'li hasta sayıları hakkında öngörü sahibi olabilmek için, özellikle son iki dekatta bu konuyla ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Wong ve ark^[2] yaptıkları analize göre tüm dünya genelinde 2020 yılında 196 milyon YBMD hastası olacağı ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. 2004 yılında yapılan geniş kapsamlı incelemede sadece ABD'de 40 yaş ve üzerindeki 1,73 milyon kişinin en az bir gözünde geografik atrofi (Coğrafik atrofi-GA) veya koroid neovaskülarizasyonu'nun (KNV) eşlik ettiği ileri evre yaş tip YBMD saptanmış, YBMD genel prevalansının %1,47 olduğu bildirilmiştir.^[5] Alt grup veri analizinde 1,22 milyon kişide yaş tip (neovasküler) YBMD, 970 bin kişide kuru tip (non-neovasküler) YBMD

saptandığı, prevalansın yaş tipte %1,02, kuru tipte ise % 0,81 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 7,3 milyon kişide YBMD gelişimi için yüksek bir risk faktörü olan büyük drusen (125 mikrondan geniş) saptanmış olup, bunun yaş tip YBMD insidansının yakın gelecekte daha da artacağına ön bulgusu olduğu bildirilmiştir. [5] ABD'deki demografik yapının giderek yaşlanması nedeniyle ileri YBMD'li 1,73 milyon olgunun 2020 yılında yaklaşık olarak 2,95-3 milyon olguya ulaşması beklenmektedir. [5]

Farklı çalışmalarda insidans ve prevalans oranları birbiriyile benzer olmakla birlikte az çok farklılık göstermesi farklı etyolojik faktörlerin olduğu örneğin farklı genetik, etnik yapıdaki toplumların incelenmesinin yanı sıra farklı yaş sınırlarındaki olguların dahil edilmesi ve özellikle **AREDS (Age-Related Eye Disease Study)** göre farklı aşamalarındaki YBMD olgularının incelenmesidir. [6,7] (Tablo 1)

Tablo 1: AREDS (Age-Related Eye Disease Study) göre YBMD sınıflandırması.

Evre	Özellikler
1	YBMD saptanmayan grup, 63 mikrondan küçük birkaç drusenin olduğu ya da hiç drusen görülmeyen olgular.
2	Erken YBMD çok sayıda küçük drusene birkaç orta drusenin (63-124 µm) eşlik ettiği ya da hafif düzeyde Retina Pigment Epitel (RPE) anormalliklerinin olması.
3	Orta düzey YBMD aşağıda yer alan özelliklerden birinin varlığı: * Çok sayıda orta drusenin olması * En az bir büyük drusenin bulunması (125 µm dan büyük drusen) * Fovea merkezini etkilemeyen keskin sınırlı yuvarlak ya da oval coğrafi atrofi
4	İleri Evre YBMD: Aşağıda yer alan özelliklerden birinin varlığı: * Fovea merkezini etkileyen coğrafi atrofi * Neovasküler makülopati; Aşağıdaki formlardan biri şeklinde görülür .Koroidal neovaskülarizasyon .RPE ya da nörosensoryal retinanın seroz ve veya hemorajik dekolmanı .Kronik intravasküler sızıntıya bağlı retinal sert eksudalar .Retina altı ya da RPE altı fibrovasküler proliferasyon .Diskiform skar, subretinal fibrozis

The European Eye Study (EUREYE): Avrupa'nın farklı coğrafi bölümünde yer alan 7 ülkenin katılımıyla gerçekleşen, 65 yaş ve daha yaşlı 5000 üzerindeki olguyu kapsayan çalışmada, Evre 0 prevalansı %47,9, Evre 1: %36,48, Evre 2: %10,14, Evre 3: 2,46 ve Evre 4: %3,32 olarak saptanmıştır. Bu veriler YBMD evresi ilerledikçe, yani ciddiyeti arttıkça görülme sıklığının azaldığını göstermektedir. Hastaların etnik kökeni göz önünde bulundurulmadan yapılan bu analizde ciddi görme kaybına yol açan, GA prevalansının %1,2, neovasküler membranın olduğu YBMD prevalansının % 2,3 olduğu ve bilateral YBMD prevalansının %1,4 olduğu saptanmıştır. [8]

Global Burden of Disease Study'nin 2010 yılı verilerine göre 32,4 milyon YBMD'li hastanın görme seviyesinin 3/60 dan daha düşük olduğu, yani legal körlük seviyesinde olduğu bildirilmiştir. [9] 191 milyon hastada, görme seviyesinin 3/60 ve daha yüksek, ancak 6/18 den daha az olduğu, bu görme seviyesi değeriyle orta düzeyde görme azlığı olduğu gözlenmiştir. [9] YBMD'ye bağlı görme azalması prevalansının yıllar içindeki değişiminin incelendiğinde 1990 yılındaki körlük prevalansı %3 iken, 2010 yılında %1,9'a indiği, genel olarak görme seviyesindeki azalma prevalansının da %14,3'den %10,4'e indiği sap-

tanmıştır. Ancak artan nüfus ve uzayan yaşama süresi nedeniyle bu bildirilen oransal azalmalara rağmen, körlük gelişen olgu sayısı 20 yıllık süreçte 0,6 milyon artarken, farklı seviyelerde de olsa görme seviyesi azalan olgu sayısının 19 milyon arttığı bildirilmiştir. Bu veriler yeni gelişen tedavi seçeneklerinin hastalığın ilerlemesini önlemede etkili olduğunu, ancak her yıl sayısal olarak yeni bireylerin etkilenmesiyle hala insidansın giderek arttığını kanıtlamaktadır. [2,9]

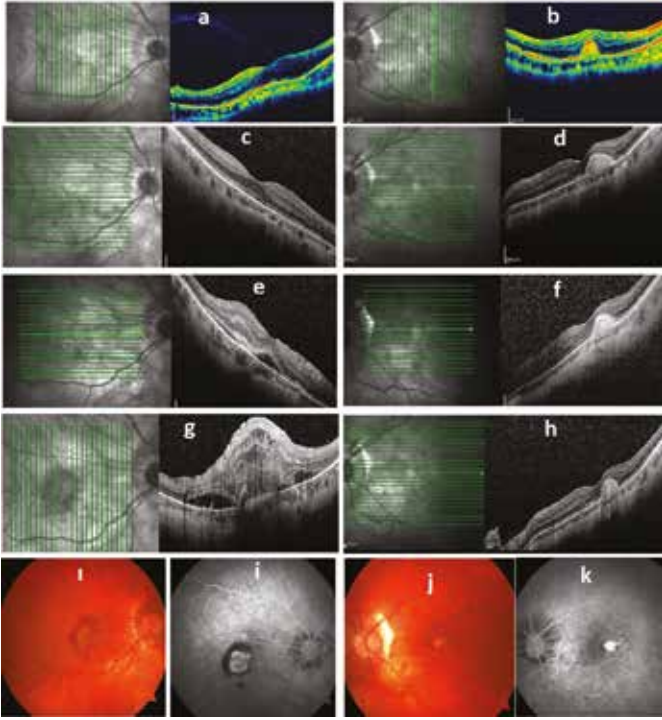
The Eye Disease Prevalence Research Group verilerine göre ABD'de yaşayanların 1,22 milyon olgunun en az bir gözünde neovasküler tip YBMD ve 970 000 bireyde en az bir gözünde GA mevcut olup 3,6 milyon olguda da bilateral büyük drusen olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en az bir gözünde neovasküler YBMD veya GA görülme düzeyi batı Avrupa Ülkelerinde 3,36 milyonken Avustralya'da 130 000 olduğu yayınlanmıştır. Bu oranların gelecek 20 yılda %50 oranında artacağı öngörülmektedir. [10,11]

YBMD ile ilgili toplum taramalarında 50 den fazla bireysel ya da çevresel risk faktörünün hastalığın insidans ve prevalansın artmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerden yaşlanma, ırk genetik gibi özellikler değiştirilemezken besin alışkanlıkları, sigara içme gibi faktörler değiştirilebilen dolayısıyla insidans ve uzun dönemde prevalansta etkili olan faktörlerdir.

İNSİDANS VE PREVALANSA ETKİ EDEN GENEL BİREYSEL ÖZELLİKLER

Yaşlanmayla insidans ve prevalans artmaktadır:

Hastalığa ismi veren yaşlanma, insidans ve prevalansı arttıran ve önlenemeyen en önemli biyolojik bir risk faktörüdür. Bruch membranı yaşam boyunca lineer olarak kalınlaşır, doğumda 2 µm olan membran 10. dekatta 4-6 µm ye ulaşır. Özellikle sıvı geçirgenliğindeki en önemli bariyer olan iç kollajen tabakadaki kalınlaşmaya bağlı olarak, 40 yaş civarında membrandan sıvı geçişini azalır bu durum lipid içerikli debritlelerin birikmesini tetikler. Koroid kalınlığı ise yaşlanmayla azalır, doğumda 200µm olan kalınlık 90 yaşında 80 µm'ye iner. Koroiddeki bu değişiklik de RPE ve fotoreseptörlerdeki oksijenizasyonu ve bu bölgeden debritlelerin uzaklaştırılmasını azaltır. Yaşlanmayla gelişen bu temel fizyolojik değişimlerin, risk faktörlerinin de etkisiyle patolojik düzeye gelmesi YBMD ye yol açmakta, yaşlanmayla YBMD insidans ve prevalansının da artmasına neden olmaktadır. [1,12] Vingerling ve ark. [12] farklı toplulukları kapsayan epidemiyolojik çalışmalarında ileri evre YBMD'nin prevalansının yaşla arttığını, 50 yaş civarında ileri evre YBMD hemen hemen hiç görülmezken, 70 yaşında %2 ve 80 yaşında %6'ya ulaştığını bildirmişlerdir. Atmış dört yaş ve üstündeki bireylerin sayısının 2020 yılına kadar, yaklaşık 25 yıllık bir dönemde, doksanlı yılların ortalarındaki sayının iki katına ulaşacağı ön görülmektedir. [13,14] Bu veriler, YBMD olgularının görülmesinin oransal olarak değişmeye de, dünya nüfusuna ilave olan yaşlı popülasyonun artmasıyla, zaman içinde sayısal olarak çok daha artacağını kanıtlamaktadır. AREDS verilerine göre ABD'de 55 yaş üzerindeki popülasyonda yaklaşık olarak 8 milyon kişinin erken ya da orta evre YBMD olduğu, bu kişilerin yaklaşık 1 milyonunun 5 yıl içinde ileri evre YBMD'ye ilerleyeceği ve en azından orta düzeyde görme kaybı yaşayacağı bildirilmiştir. [14-16] Genel olarak 40 yaş ve üstündeki YBMD'li olguların %46'sında görme seviyesi 20/200 ve altında olacak



Resim 1: Bir gözde yaş-tip (neovasküler) YBMD tanısıyla takip edilen olgunda yıllar içinde diğer gözde koroidal neovasküler membran gelişimi.

a: Sağ göz normal yapıda 2010 yılı

b: Sol gözde Yaş tip YBMD 2010 yılı

c: Sağ göz normal 2013 yılı

d: Sol gözde Yaş tip YBMD skarı subretinal fibrozis 2013 yılı

e: Sağ gözde Yaş tip YBMD başlangıcı, subretinal sıvı, 2016 yılı

f: Sol gözde Yaş tip YBMD skarı re-aktivasyon bulgusu yok 2016 yılı

g: Sağ gözde Yaş tip YBMD koroidal neovasküler membran, subretinal sıvı 2017

h: Sol gözde Yaş tip YBMD skarı re-aktivasyon bulgusu yok 2016 yılı

i: KNV Subretinal hemoraji 2017

j: YBMD skarı 2017

k: Sağ göz FFA; KNV subretinal hemoraji

l: Sol göz FFA; hiperfloresans skar alanı

kadar ciddi görme kaybı söz konusudur.^[1] Özellikle beyaz ırkından bireyleri inceleyen, erken evre YBMD olgularının da dahil edildiği Beaver Dam Eye Study verilerine göre, YBMD prevalansı 43-54 yaş aralığında %10 iken, 75-85 yaş aralığında 3 kat daha fazla olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 10 yıllık periyotta YBMD evresindeki ilerleme hızının 43-54 yaş aralığında %4,2 iken 75 yaş ve üstündeki grupta %46'ya ulaştığını, yaşlanmanın hastalığın görülme sıklığının yanı sıra ilerleme hızını da arttırdığını, dolayısıyla yaşlanmayla hastalığın insidansının da arttığını göstermektedir.^[3,17]

Elli beş yaş üzerindeki olguların, yaşa göre alt gruplara ayrılmaksızın genel olarak yapılan değerlendirmesinde, tek taraflı orta evre yaş tip YBMD'si veya foveayı etkilemeyen GA'sı olan olguların %6,3 'ünde 5 yıl sonra orta evre YBMD'nin ileri evreye ilerlediği bildirilmiştir.^[6] Ayrıca binoküler tutulumu olan olgularda, yaşlanmayla birlikte hastalığın ilerleme hızının tek taraflı olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Binoküler orta evre YBMD'si veya foveayı etkilemeyen coğrafik atrofi olan olgularda 5 yıllık periyotta %26,4 oranında ileri evre YBMD gelişeceği bildirilmiştir.^[6,13,14]

Yaşın ilerlemesiyle YBMD evresinde artış olduğu gibi, diğer sağlam gözde de YBMD gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Tek taraflı ileri evre YBMD olan olguların %43'ünde 5 yıllık takip döneminde diğer gözde de ileri evre YBMD geliştiği göz-

lenmiştir.^[5] Resim1 de bir gözde KNV olan, tek taraflı YBMD'li hastanın 6 yıl sonra diğer gözünde de KNV gelişmesine ait veriler görülmektedir. Histopatolojik çalışmalarda GA'lı olguların yaklaşık 1/3'ünde KNV geliştiği gözlenmiştir. Bir gözde KNV ve diğer gözünde GA'sı olan olgularda 5 yıllık dönemde GA'lı olan gözde KNV gelişim insidansı %30-50 arasında değişmektedir.^[6,19-21] Bu veriler yaşlanmayla YBMD klinik bulgularının da zamanla ciddi oranda ilerleyeceğini dolayısıyla ileri evre olguların insidans ve prevalansının artacağını kanıtlamaktadır.

Insidans ve Prevalans ırklar arasında farklılık göstermektedir:

YBMD prevalansı toplumlar ve ırksal arasında farklılıklar göstermektedir. Los Angeles Latino Eye Study verilerine göre Latin kökenlilerde ileri evre YBMD prevalansı, 40-49 yaş aralığında % 0 iken, 80 yaş ve üstündeki grupta %8,5'e yükselmektedir.^[22] Proyecto Vision Evaluation and Research çalışmasında Arizona'da yaşayan Hispanik'ler (Latin kökenliler) arasında 50-59 yaş grubunda ileri evre YBMD prevalansının %0,1 olduğu bu değer 80 yaş ve üstünde %4,3'e yükseldiği bildirilmiştir.^[23] Bu iki çalışmadaki değerler sadece beyaz ırkı inceleyen Beaver Dam çalışmasındaki benzer yaş gruplarındaki %10 ve %30 değerlerinden düşük olup, Barbados çalışması, Baltimor çalışması, Macular Photocoagulation Study (MPS) verileri de beyaz ırkta ileri evre YBMD prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Değişik etnik kökenlileri inceleyen Multi-ethnic Study Atherosclerosis sonuçlarına göre neovasküler YBMD prevalansı beyaz ırkta Afrika kökenlilere göre daha yüksektir.^[3,24-26]

Asya popülasyonunda erken ve ileri evre YBMD prevalansı bu bölgedeki farklı etnik gruplar arasında değişkenlik gösterse de genel olarak Asya'lılarda YBMD prevalansı beyaz ırka benzer seviyededir. Asyalılardaki ve beyaz ırktakilerde YBMD prevalansı Afrika ve Hispaniklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[27,28] Farklı çalışmaların ortak verilerine göre siyah ve koyu tenli bireylerde koroidal neovaskülerizasyona bağlı görme azalması beyaz ırka göre daha az görülmektedir. Beyaz ve siyah ırkta RPE deki melanin pigmenti miktarları çok benzerken, siyahlardaki koroidal melanin pigment miktarı beyazlara göre daha fazladır. Siyah ırkta koroidal melanin pigmentinin ışığı beyazlara göre daha fazla absorbe ederek RPE, fotoreseptör tabakası ve Bruch membranını koruması, bu ırkta YBMD prevalansının daha az olmasını sağladığı düşünülmektedir. Melanin tirozinden türeyen yüksek molekül ağırlıklı bir molekül olup Bruch membranı ve RPE seviyesinde antioksidan etki göstermesi de siyahlarda YBMD prevalansının azalmasında etkili olmaktadır.^[26-28]

Genetik yatkınlık yaş tip YBMD alt gruplarının prevalans ve insidansını etkilemektedir:

Epidemiyolojik çalışmalar ve özellikle moleküler genetik incelemeleri YBMD'nin, hastalığa yatkınlığı arttıran ya da dayanaklılığı sağlayan birçok genetik faktörün bulunduğu, kompleks bir yapıda olduğunu göstermiştir. Bu nedenle YBMD farklı ırklarda farklı prevalansta olduğu gibi aynı ırktaki farklı toplumlar arasındaki prevalanslarda da fark görülmektedir. Örneğin Hollanda'da ciddi görme kaybına yol açan KNV eşlik ettiği yaş tip YBMD prevalansı kuru tip YBMD prevalansının 2 katıyken, bu oranlar ABD'de eşittir. Genel olarak YBMD'de genetik yatkınlık %45 oranında görülmekte olup, farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda, ailesinde YBMD olanlarda, bu hastalığın görülme oranını daha fazla olduğu, özellikle YBMD'li olgularla birinci derecede akraba olanlarda YBMD görülme oranlarının,

akrabaları sağlıklı olan benzer yaş gruplarındakilere göre daha çok olduğu gözlenmiştir. Monozigot ikizlerde gözlenen YBMD fenotipini oluşturan yumuşak drusenler, 20 den daha fazla olan sert drusenler ve pigmenter değişikliklerin varlığı ve lokalizasyonunun yüksek oranda uyumlu olduğu, ancak bu uyumun dizigot ikizlerde olmadığı gözlenmiştir.^[29]

Bazı toplumlarda benzer fenotipte YBMD prevalansının yüksek görülmesinin o toplumdaki genetik varyasyonla bağlantılı olduğu savunulmaktadır. Örneğin beyaz ırkta özellikle Japonlar'da klinik olarak hemorajik ve eksudatif PED'lere neden olan polipoidal koroido vaskülopati prevalansı, diğer ırklara göre daha yüksek bulunmuştur. Asya kökenlilerde kromozom 8p21 lokasyonundaki polimorfizm ile neovasküler tip YBMD arasında güçlü bir bağlantı bildirilmiştir. Compleman Faktor H (CFH) Y402H de, YBMD gelişiminde etkili bir genetik faktör olup, C3b'yi bağlayarak alternatif kompleman ara yolunda defekte yol açmaktadır. CFH Y402H homozigot olanlarda YBMD riski 7,4 kat artmaktadır. CFH birinci kromozomda lokalizedir. Bu lokalizasyonlardaki genetik varyasyonların YBMD insidans ve prevalansını arttırdığı saptanmıştır.^[30-32]

ARMS2/HtrA1 geni ile YBMD arasında güçlü bir bağlantı saptanmış olup, Hepatic lipaz geni (LIPC) ve toll-like reseptör 3 (TLR3) genindeki rs3775291 varyasyonu ile de YBMD arasında bağlantı bildirilmiştir. Birçok hastada bu saptanan genetik varyasyonların birkaçı aynı anda mevcut olabilir. Bu nedenle YBMD tek bir gen bağlantılı bir hastalık değildir.^[33]

Bu veriler, benzer genetik yatkınlığı olanlarda ve özellikle akraba evlilikleri ile genetik risk faktörlerinin görülme oranının arttığı toplumlarda, YBMD prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir.

Cinsiyete bağlı insidans ve prevalans farklılıklar göstermektedir:

Yaşlanmayla doğru orantılı olarak her iki cinsten de YBMD insidans ve prevalansının artmasının yanı sıra kadınlarda ki YBMD insidans ve prevalansının aynı yaş grubundaki erkeklerden daha fazla olduğu gözlenmiştir.^[2,34,35] Özellikle görmeyi ciddi oranda etkileyen yaş tip YBMD'nin kadınlardaki insidansı erkeklere oranla daha fazladır. İngiltere'de 50-97 yaş aralığındaki bireylerin dahil edildiği toplum taraması verilerine göre kadınlarda her 1000 kişideki yıllık ileri evre YBMD insidansı %4,1 iken bu değer erkeklerde %2,6 olarak bildirilmiştir. Genel olarak Yaş tip YBMD insidansı kadınlarda % 2,3, erkeklerde ise %1,4 seviyesindedir. Kadınların yaşama süreleri erkeklerden genel olarak daha fazla olduğu için ileri dekatlara gidildikçe toplumdaki YBMD'li kadın sayısı daha da artmaktadır. Veri analizlerinin değerlendirilmesinde 2020 yılında sadece İngiltere'de ileri evre YBMD olan kadın sayısının 394 000'e ulaşacağı bu düzey YBMD'nin 285 000 erkekte gözleneceğini dolayısıyla cinsler arası prevalans farkının devam edeceği öngörülmektedir.^[35]

Sigara içme Yaş tip YBD görülme oranını arttırmaktadır:

Yapılan toplum taramaları ve yaş grubu kontrollü vaka incelemeleri sonuçları sigara içmenin YBMD gelişiminde etkili olduğu, bu etkisinin doza ve süreye bağlı olarak arttığını kanıtlamıştır. Devam eden sigara içme alışkanlığı ile ileri evre yaş tip YBMD arasında istatistiksel olarak güçlü bir bağlantı saptanmıştır. Erken evre YBMD ile sigara içme arasında daha zayıf ancak yine de istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı gözlenmiştir. İleri yaşta olup aktif sigara içmeyen, ancak geçmişte

sigara alışkanlığı bulunanlarda, sigara içme ve yaş tip YBMD arasında aktif içicilere göre daha az, ama yine de anlamlı bir bağlantı saptanmıştır.^[13,17] Sigara plazma antioksidanları özellikle C vitamini ve karotenoidleri azaltmakta, koroidal kan akımını değiştirerek hipoksiye yol açmaktadır. Normalde RPE ve fotoreseptörler %90-100 oranında oksijenlerini koryokapillaristen sağlamaktadır. Koroid kaynaklı hipoksi, RPE ölümüne yol açmakta bu durum da GA ve KNV gelişimine neden olmaktadır. YBMD gelişimi oranı 20 yıldan daha fazla sigara içenlerde hiç sigara içmemiş yaş gruplarına göre daha yüksektir. Özellikle 40-45 yıl boyunca sigara içilmesiyle, yaş tip YBMD gelişimi arasında güçlü bir bağlantı gözlenmiştir. Epidemiyolojik çalışmaların tamamı kesin olarak kanıtlamasa da birçok çalışmada sigaranın bırakılmasının YBMD ilerlemesini durdurduğu bildirilmektedir.^[36,37]

Beslenme özellikleri YBD insidans, prevalans ve progresyonuna etki etmektedir:

YBMD patogenezinde, oksidatif stresin oluşturduğu inflamasyon ve hücrel antioksidan koruyucu etkinin azalması önemli bir yer alır. Kronik oksidatif stres ve inflamasyon RPE'nin fagositoz, lizozomal aktivasyon ve otofaji kapasitesini azaltarak lipofuskin birikimini artırır. Buna karşılık özellikle Akdeniz tipi beslenmede yer alan omega-3 poliansatüre yağ asitleri inflamasyon, angiogenesis, ve apoptozisi önleyerek YBMD gelişimi ve ilerlemesini önlemektedir.^[38,39] Herhangi bir ilaç ilavesi olmaksızın, normal beslenmede uzun zincirli omega 3 yağ asidi alımı fazla toplumlardaki bireylerde, 12 yıllık takiplerde ileri evre YBMD gelişme oranının %30 oranında azaldığı bildirilmiştir.^[39] Poli-unsatüre yağ asitlerinin yoğun olduğu balıkların, özellikle somon balığının, ispanak gibi yeşil yapraklı sebzeler, ceviz gibi kabuklu yemişlerin yeterince tüketilmesi YBMD insidansını düşürmektedir. Resveratrol da omega- 3 benzer etki göstermesinin yanı sıra, normal RPE'deki VEGF seviyesini koruyup, özellikle YBMD başlamış patolojik RPE'den salgılanan VEGFR1 proteinini azaltarak YBMD'yi önlemede etkilidir. Trans resveratrol içeren fıstık, üzüm, kırmızı meyvelerin tüketimi antianjiyotik ve nöroprotektif etkiyle YBMD önlenmesinde önemlidir.^[39-41]

Maküler karotenoidlerin yapısında yer alan ve normal diyetle alınan lutein ve zeoksantin fotokimyasal hasara yol açan kısa dalga boyundaki ışığı absorbe ederler. Buna ilave olarak hücrenin lipid, protein yapısı ve hatta nükleusuna etki eden reaktif oksijen radikallerini de bloke ederler.^[41] AREDS çalışmasında yüksek doz oral antioksidan vitaminlerin örneğin C ve E vitaminleri, beta karoten ve çinko alımının bir gözde orta ya da ileri evre YBMD olanlarda diğer gözde YBMD'nin ileri evreye geçme riskini %25 oranında azalttığını göstermiştir. Ancak AREDS çalışması sonuçlarına göre ilave beta karotenin alınmasının, sigara içenlerde akciğer kanserine bağlı ölüm riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ilave beta karoten alımı lutein ve zeoksantin emilimiyle kompetatif inhibisyon oluşturarak YBMD açısından olumsuz etki göstermektedir. Destekleyici amaçlı anti oksidan vitamin ve anti oksidan minerallerden çinko oksit ve bakır oksit alımı bir gözde ileri evre YBMD olanların diğer gözlerinde ileri evre YBMD gelişim riskini %28 den %20'ye, orta düzey görme kaybı oranını ise %29'dan %23'e indirmektedir.^[42,43]

D vitamini immün sistemin düzenlenmesinde etkili olup, güçlü bir anti inflamatuvar ve antifibrotik özelliğe sahiptir, ay-

rica retinal neovaskülarizasyonu inhibe edici etkisi de gösterilmiştir. Yaşlanmayla birlikte hem deride D vitamin sentezleme kapasitesi düşer, hem de D vitamin reseptör kapasitesi de azalır. D vitamini ve ultraviyole (UV) B fotonlarının melanin pigmentindeki kompetatif absorpsiyonu nedeniyle ciltteki pigmentasyon arttıkça endojen D vitamininin sentez ve aktifleşmesi de azalır. Bu nedenle siyah ırkta D vitamininin aktifleşmesi için daha uzun süre güneş ışığında bulunmaları gerekmektedir.^[44,45] Kutaneoz D vitamini sentezinde solar radyasyonun yoğunluğu ve niteliğini oluşturan dalga boyu etkilidir. Bu faktörler coğrafi bölgenin ekvatordan uzaklığına ve mevsimlere göre değişir, örneğin ekvatora yakın ülkelerde solar radyasyon düzeyi yılın her dönemine yeterliken kuzey ve hatta orta Avrupa da sadece yaz dönemlerinde yeterli düzeye ulaşır. Tarama sonuçlarına göre beslenme sorunu olmamasına rağmen Avrupa ülkelerinde yaşayan yaşlılardaki D vitamin düzeyi oldukça değişkenlik gösterdiği ve genellikle önerilen seviye olan 50 nmol/L düzeyinin altında olduğu saptanmıştır. İlginç olarak İskandinav ülkelerinden İsveç'te D vitamini düzeyi 95 nmol/L ile UV'yi daha uzun süre ve daha yoğun alan İtalya (37,9 nmol/L) ve İspanya'ya (42,9 nmol/L) göre çok daha yüksek bulunmuştur. İsveç'teki D vitamini düzeyi aynı coğrafi konumdaki Danimarka (25,5 nmol/L) ve Finlandiya (43,6 nmol/L) daki değerlerden de yüksektir. Bu durum İsveç'te normal besinlere takviye olarak D vitamini uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Millen ve ark.^[46,47] ile Kim ve ark.^[48] yapmış oldukları toplum taraması çalışmalarında D vitamini düzeyiyle hem erken evre YBMD oluşumu hem de geç evreye geçiş arasında bağlantı saptanmıştır. Dünya nüfusunda genel olarak %50 oranında D vitamini yetersizliği olup, YBMD insidans ve prevalansının yükselmesini önlemek amacıyla destek D vitamini uygulamaları önerilmektedir.^[44-48]

YBMD gelişiminde yaşlanma, ırk, genetik özellikler, besinle önemli maddelerin alımı gibi faktörlerin yanında yüksek vücut kitle indeksi, kardiyovasküler hastalık varlığı, yüksek tansiyon, cerebral emboli geçirmiş olmak, diyabet, kan lipidlerinin yüksek olması, katarakt cerrahisi gibi diğer faktörler de YBMD insidansını ve dolayısıyla prevalansını arttırmaktadır.

Yapılan toplum taramalarında özellikle yaşam süresinin uzaması nedeniyle, yakın gelecekte insidans ve prevalansının giderek artacağı ve epidemiyeye dönüşeceği ön görülen YBMD de risk faktörlerinin belirlenip, değiştirilerek kontrol altına alınabilen etkenlere yönelik önlemlerin alınması, örneğin sigaranın bırakılması, besinsel takviyelerin yaygınlaştırılmasıyla hastalık progresyonunun geciktirilmesi sağlanıp özellikle geç evre YBMD insidans ve prevalansı azalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aged -Related Macular Degeneration in Basic and Clinical Science Course Retina and Vitreous Section 12 American Academy of Ophthalmology San Francisco, CA 2014-2015 pp 1-52
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2):e106-16.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43
4. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. Ten year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109(10):1767-79
5. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related

macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72

6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results. AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2013;121:1621-4
7. Chew EY, Clemons TE, Argon E, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:272-7
8. Augood CA, Vingerling JR, Jong PTVM, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4):529-34
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequel of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163–96.
10. The Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572
11. Van Leuven R, Laver CCW, Vingerling JR, Hoffman A, de Jong PTVM. The risk and natural course of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003;121:519-526
12. Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17:347-60
13. Hawkins BS, Bird A, Klein R, Sheila KW. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999; 5:26-30
14. Risk factors for the incidence of Advanced Age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Report No 19. *Ophthalmol*. 2005;112:533-39
15. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(4): 564-72.
16. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):477-85
17. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE, Further observations on the association between smoking and long term incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(1): 115-2
18. Augood CA, Vingerling JR, Jong PTVM, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4):529-34
19. The Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-72
20. Friedman DS, Katz J, Bressler NM et al. Racial difference in the prevalence of age-related macular degeneration: Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*.1999;106(6):1049-55
21. Francis PJ, Klein ML. Update on the role of genetics in the onset of aged-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1127-33
22. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-97
23. Munoz B, Klein R, Rodriguez J et al. Prevalence of aged-related macular degeneration in population-based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):3373-80
24. Schachat AP, Hyman L, Leske MC et al. The Barbados Eye Study Group. Features of aged-related macular degeneration in black population. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6): 728-35
25. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial difference in the prevalence of aged-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106(6):1049-55
26. Tampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and Macular Photo-coagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1992;110(12):1699-700
27. You QS, Xu L, Yang JH, et al. Five-year incidence of aged-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. *Ophthalmol* 2012;119(12):19-25
28. Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H et al. Prevalence of aged-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80
29. Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. AMD Gene Consortium. Seven new loci associated with aged-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45(4):433-9
30. Yates JR, Sepp T, Matharu BK et al. Compleman variant and the risk of aged-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357(6):553-61
31. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ, et al. Compleman factor H polymorp-

hism and aged-related macular degeneration. Science 2005;308(5720):421-4

32. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of aged-related macular degeneration. Science 2005;308(5720):419-21

33. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA 1 gene increases susceptibility to aged-related macular degeneration. Science 2006;314(5801):992-3

34. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. GE The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis Ophthalmology 2010;117 (5) :921-7

35. Owen CG, Jarrar, Z, Wormald R, et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. Br J Ophthalmol 2012;96(5):752-6.

36. Hurley SF, Mattherws JP, Guymere RH. Cost-effectiveness of smoking cessation to prevent aged-related macular degeneration. Cost Eff Resour Alloc 2008;6:18

37. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary caretenoid 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(9):1225-32

38. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidant and primary prevention of age-related macular degeneration: systemic review and meta-analysis. BMJ 2007;335(7623):775

39. SanGiovanni JP, Argon E, Meleth AD et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group (omega) 3 Long- chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report no.30, a prospective cohort study

from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr 2009;90(6):1601-7

40. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY et al. Dietary omega -3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of aged-related macular degeneration: a systemic review and meta-analysis Arch Ophthalmol 2008;126(6):826-33

41. Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK et al. Resveratrol suppresses expression of VEGF by human retinal pigment epithelial cells: Potential nutraceutical for aged-related macular degeneration Aging Dis 2014;5(2):88-100

42. 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 aged-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. Arch Ophthalmol 2001;119 (10):1417-36

43. Chuang SY, Lin CH, Fang JY. Natural compounds and aging: Between autophagy and inflammasome. Biomed. Res. Int.2014;2014: 297293

44. Tideman JW, Polling JR, Voortman T. et al. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children Eur J Epidemiol. 2016; 31(5):491-9

45. Alsalem JA Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. Invest Ophthalmol Vis Sci.2014; 55(4):2140-7

46. Millen AE, Volland R, Sondel SA et al. Vitamin D status and aged-related macular degeneration in postmenopausal women. Arch Ophthalmol. 2011;129(4); 481-9

47. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. JAMA Ophthalmol 2015 Oct;133(10):1171-9.

48. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin d and late stage of for aged-related macular degeneration in a representative Korean population. Invest Ophthalmol Vis sci.2014 ;55(8):4823-31



Doç. Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1988'de mezun oldu. Aynı yıl S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesinde ihtisasa başladı. Almanya Kiel Üniversitesi, İtalya Torino Üniversitesinde çalıştı 1991-1992 yıllarında İtalya Roma Agostogemelli Üniversitesinde ihtisas tezini gerçekleştirdi. 2000 yılında Doçent, 2001 yılında klinik şef yardımcısı ve 2008 yılında Klinik Şefi oldu. S.B. Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Eğitim Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Uluslararası ve ulusal hakemli dergilerde yayınlanmış 150'nin üzerinde yayını, uluslararası ve ulusal toplantılarda sunulmuş 250'nin üzerinde bilimsel çalışması bulunmaktadır. Evli ve 2 çocuk annesidir.