

Yaşla Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri

Age-related Macular Degeneration and Risk Factors Associated with Nutrition

✉ Büşra ATABİLEN,^a

✉ Nilüfer ACAR TEK^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara

Received: 06.03.2018

Received in revised form: 25.05.2018

Accepted: 25.05.2018

Available online: 05.09.2018

Correspondence:

Büşra ATABİLEN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

busra.atbln@hotmail.com

ÖZET Yaşla bağlı olarak birçok sistemde değişiklikler olduğu gibi gözlerde de fotoreseptörlerin, retinal pigment epitelinin, bruch membranının ve koriyo-kapillarisin etkilenmesi ile makula dejenerasyonu gelişmektedir. Makula dejenerasyonu gelişiminde etkili olan birçok faktör vardır. Yaş, cinsiyet, etnik yapı, sigara kullanım durumu, oksidatif stres gibi faktörler makula dejenerasyonuna neden olan beslenme ile ilişkili olmayan faktörler iken; obezite, tüketilen besinlerin glikemik indeksinin yüksek olması, omega-3 yağ asitleri ve antioksidan vitamin ve minerallerin yetersiz alımı gibi faktörler ise beslenme ile ilişkili faktörlerdir. Makula dejenerasyonu Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre görme kaybına neden olan en önemli göz hastalıklarından biridir. Bu nedenle özellikle makula dejenerasyonuna neden olan değiştirilebilir özellikteki beslenme ile ilişkili faktörlerin bilinmesi ve bu bilgilerin hastalığın gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesinde kullanılması gerekmektedir. Bu derlemenin amacı makula dejenerasyonu gelişimine zemin hazırlayan özellikle beslenme ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Makula dejenerasyonu; beslenme; risk faktörleri

ABSTRACT As changes occur in many systems depending on age, macular degeneration develops in the eyes with the influence of photoreceptors, retinal pigment epithelium, bruch membrane and choriocapillaris. There are many factors that are effective in the development of macula degeneration. Although factors that are not related to nutrition such as age, gender, ethnicity, smoking status, and oxidative stress are factors that cause macular degeneration; obesity, high glycemic index of consumed foods, inadequate intake of omega-3 fatty acids and antioxidant vitamins and minerals are factors related to nutrition. According to World Health Organization report, macular degeneration is one of the most important eye diseases that cause vision loss. Therefore, it is necessary to know the nutritional related modifiable factors which can cause macular degeneration and they need to be used to prevent the development and progression of the disease. The purpose of this review is to identify risk factors, especially nutritional risk factors, that are the basis for the development of macular degeneration.

Keywords: Macular degeneration; nutrition; risk factors

Yaşlanma ile birlikte birçok doku ve organ yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler meydana geldiği gibi, gözlerin de yapı ve fonksiyonunda değişiklikler oluşabilmektedir. Genellikle yaşla bağlı olarak fotoreseptörler, retinal pigment epiteli, bruch membran ve koriyo-kapillarisin etkilenmesi ile makula dejenerasyonu gelişmektedir.¹ Makula dejenerasyonu daha çok 65 yaş üzeri kişilerde Dünya Sağlık Örgütü Raporuna göre görme kaybının en önemli üç nedeninden biridir.² Görülme sıklığının yaşla birlikte artması sebebiyle özellikle yaşlı popülasyonun fazla olduğu gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelebil-

mektedir. Aynı zamanda ileri dönem yaş tip makula dejenerasyonu çeşitli medikasyonlar ile tedavi edilebilmekte ve görme kayıpları en aza indirilebilmektedir. Ancak kuru tip makula dejenerasyonu için etkili bir tedavi yöntemi yoktur.³ Bu nedenle makula dejenerasyonu gelişmeden önce veya geç dönemde görme kayıplarını en aza indirmek için modifiye edilebilir risk faktörlerini bilmek ve gerekli önlemleri almak oldukça önemlidir. Makula dejenerasyonu için bireye özgü, toplumsal, çevresel veya beslenme ile ilişkili modifiye edilebilir pek çok risk faktörü vardır. Bunlardan özellikle beslenme ile ilişkili risk faktörleri, beslenme alışkanlıklarında yapılan değişiklikler veya gerektiğinde suplementasyon ile kolaylıkla modifiye edilebilir olduğundan, makula dejenerasyonunun gelişiminin önlenmesinde veya hastalık seyrinin geriye döndürülmesinde önemli hale gelmektedir.

Bu derlemenin amacı makula dejenerasyonuna yol açan risk faktörlerini özellikle de beslenme ile ilişkili risk faktörlerini ele alarak hastalıktan korunmada veya tanı sonrasında görme kayıplarını en aza indirmek için alınabilecek önlemleri tanımlamaktır.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TANIMI VE SINIFLAMASI

Yaşlanma sürecinden en fazla etkilenen duyu organlarımızdan biri gözdür. Yaşa bağlı olarak gözde değişiklikler oluşmasına rağmen bunun yanında yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan hastalıklar da gözü etkileyebilmektedir. Normal yaşlanma ile birlikte dış retina, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillaris etkileyen değişiklikler oluşmaktadır ve bu fizyolojik değişiklikler özellikle makula dejenerasyonu gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleridir:

- Fotoreseptör sayısında ve dağılımında azalma,
- Pigment epitelinde yapısal değişiklikler ve melanin granüllerinde azalma,
- Bazal laminar depozitlerin birikimi ve koryokapillerde küçülme.⁴

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu retinal pigment hücrelerinin boyut ve şekillerinde değişiklik, bruch membranında kalınlaşma, retinadaki nöral

hücrelerde azalma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Genellikle glikoproteinler, lipoproteinler, platelet kalıntıları gibi atık ürünler retina pigment epiteli ve bruch membran arasında birikerek drusen adı verilen sarımsı birikintiler oluşturur. Periferel retinada drusenlerin bulunması aslında normal yaşlanma sürecinin bir parçasıdır ancak büyük ve fazla miktarda drusenlerin makulada yer alması erken dönem makula dejenerasyonu için önemli bir risk faktörüdür.⁵

Geç dönem makula dejenerasyonu ise yaş/ek-sudatif/neovasküler tip veya kuru/atrofik tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Kuru tip makula dejenerasyonu retinal pigment hücrelerinin kaybı ve hipopigmentasyon ile karakterizedir. Retinal pigment hücrelerinin kaybı ile bu hücrelerin yakınındaki fotoreseptörler de dejenerasyona uğramakta ve retina incelmektedir. Bu durum progresif görme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Yaş tip makula dejenerasyonunun tanımlayıcı karakteri ise koroidal neovaskülarizasyondur.⁵ Yaş tip tüm hastaların %10-15'inde görülmekte ancak makula dejenerasyonuna bağlı görme kayıplarının %88'inden sorumlu tutulmaktadır. Kuru tip ise vakaların %85-90'ında görülmektedir.¹

Makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en önemli nedenidir. Görülme sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde ise %25 olarak bulunmuştur.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre ise görme kaybının 3 temel nedeninden biri olarak tanımlanmaktadır (sırasıyla katarakt %51; glokom %8; makula dejenerasyonu %5).² Aynı zamanda tahminlere göre 2020 yılına kadar 8 milyon kişinin makula dejenerasyonu tanısı alacağı ve bunların %10-20'sinin geç dönem olacağı tahmin edilmektedir.⁶ Bu nedenle makula dejenerasyonun önemli bir halk sağlığı sorunu olmadan önce ele alınması gerekmektedir. Ancak vasküler endotelial büyüme faktörü inhibe eden ilaçlar ile tedavi yaş tip makula dejenerasyonu için görme kaybını azaltsa da, kuru tip makula dejenerasyonu için etkili bir tedavi yoktur. Bu nedenle değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve gerekli önlemlerin

alınması hastalık yükünün azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.³

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU BESLENME İLE İLİŞKİLİ OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Makula dejenerasyonu gelişiminde beslenme ile ilişkili faktörler yanında çoğu değiştirilebilir özellikte olmayan yaş, cinsiyet, ırk, kronik hastalıklar ve çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır.

Yaş: Makula dejenerasyonu için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Yaşlanma ile birlikte gözün yapısında ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler, oksidatif strese bağlı retina hasarında kademeli artış, retinal pigment epitel hücrelerinin normal fizyolojik fonksiyonlarının kaybı veya mitokondriyal DNA hasarı ile birlikte makula dejenerasyonu riskinde artış meydana gelmektedir.⁵ Erken dönem makula dejenerasyonu 66-75 yaş arası bireylerde %10 görülme sıklığına sahipken bu oran 75 yaş üzerinde %30'a yükselmektedir.⁷

Cinsiyet: Makula dejenerasyonu için önemli diğer bir risk faktörüdür. On dokuz farklı popülasyonu içeren bir meta analiz sonucuna göre kadın cinsiyeti makula dejenerasyonu gelişimi için daha yüksek risk grubundadır (OR=1,13 %95 GA: 1,01-1,28).⁸ Makula dejenerasyonu patofizyolojisindeki bu cinsiyet farklılığı yeterli veri olmasa da hormonal değişiklikler nedeni olabilir, özellikle de postmenopozal dönemde makula dejenerasyon riski daha fazladır. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı veya laktasyon süresinin kısa olması da makula dejenerasyonu gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir.⁹

İrk: Yüksek makula pigment yoğunluğu makula dejenerasyonu riskinde azalma ile ilişkilidir. Makula pigment yoğunluğunu etkileyen faktörlerden biri de etnik yapıdır. Yapılan bir çalışmada Afrikalı bireylerde, beyaz non-hispanik bireylere göre daha yüksek makula pigment yoğunluğu gözlenmiştir. Bu durum Afrika popülasyonu ile karşılaştırıldığında beyaz non-hispaniklerde yüksek makula dejenerasyonu prevalansının nedenini açıklamaktadır.¹⁰

Sigara: Sigara kullanım durumu makula dejenerasyonu için önemli risk faktörlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada sigara kullanım durumu ile makula dejenerasyonu riskinde 7 kat artış gözlenmiştir.¹¹ Riskin artışıdaki temel mekanizma olarak sigara kullanımını sonucu antioksidan kapasitesinde azalma ile hipoksiyi uyaran mekanizmaların bozulması ve bunun sonucunda reaktif oksijen türlerinde artış söylenebilir. Ayrıca koroidal kan akışında bozulma veya immün sistemi olumsuz etkilemesi gibi faktörler sigaranın makula dejenerasyon riskini artırma mekanizmaları arasındadır.⁵

Kronik hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıklar makula dejenerasyonu için risk faktörleri arasında sayılabilir. Bununla ilişkili olarak incelenen bir meta-analizde kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve artmış plazma fibrinojen seviyeleri ile makula dejenerasyonu arasında orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur.¹² Kardiyovasküler hastalıklar, makula dejenerasyonu gelişiminde koroid dolaşımı etkilemesi veya bruch membranında lipit birikimi ve bu lipitlerin sonrasında oksidasyona uğrayarak inflamasyon sürecini başlatması gibi etkileri nedeniyle makula dejenerasyonu gelişiminde patojenik bir rol oynayabilir. Bunun yanında makula dejenerasyonu gelişimi de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabilir. On üç farklı çalışmanın incelendiği başka bir meta analizde ise, erken dönem makula dejenerasyonu total kardiyovasküler riskte %15 artış ile ilişkili bulunmuştur.¹³

Diyabet ve makula ve dejenerasyonu arasındaki etkileşim karmaşık ve tam olarak açıklanabilir olmasa da diyabetin makula dejenerasyonu gelişiminde etkisi ile ilgili iki hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi diyabetik koşullar sonucu oluşan glikasyon son ürünlerinin (AGE) retinal pigment epitelyumu ve fotoreseptörlerde birikmesi ve AGE reseptörlerinin upregülasyonunun makula dejenerasyonu patojenezinde rol oynamasıdır.¹⁴ İkinci hipotez ise diyabetik bireylerde hiperglisemi ve dislipidemi koşullarının oksidatif stresi artırarak ve inflamatuvar bir yanıt oluşturarak retinada homeostazi bozmasıdır.¹⁵ Diyabet ile makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-

analizin sonucuna göre, diyabet makula dejenerasyonu için risk faktörü olarak bulunmuştur ve bu ilişkinin geç dönem makula dejenerasyonunda erken döneme göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.¹⁴

Çevresel faktörler: Gözler sürekli olarak iyonize radyasyon, endüstriyel dumanlar veya egzoz gazları gibi gözleri oksidatif hasara duyarlı hale getiren faktörlere maruz kalmaktadır. Bunun yanında retina sürekli olarak ışığa maruz kaldığından ve diğer dokulara göre çoklu doymamış yağ asitlerini daha fazla miktarda içerdiğinden reaktif oksijen türlerinin oluşumu bu dokuda daha fazladır ve buna bağlı olarak makula dejenerasyonu riskinde artış oluşabilmektedir.¹⁶ Ayrıca toksik metallere maruz kalma durumu da, bu metallerin yarılanma ömürlerinin yüksek olması nedeniyle vücutta birikmelerine ve oksidatif stresin artmasına veya pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırma yolu ile vücutta inflamatuvar bir süreç başlatarak makula dejenerasyon riskinin artmasına neden olabilmektedir.^{17,18}

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU BESLENME İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişiminde etkili olan en önemli faktörlerden biri de beslenmedir. Yeterli ve dengeli bir diyet ile retinal pigment epiteliumuna gerekli besin öğelerinin sağlanması fotoreseptörlere besin öğelerinin ulaştırılmasında ve bu fotoreseptörlerin turnoverinin kolaylaştırılmasında önemlidir. Bunun yanında oldukça lipofilik özellikte olan bu dokunun ilerleyen yaş veya çevresel faktörler nedeniyle oksidatif strese maruz kalması dokunun dejenerasyonunu hızlandıracağından yeterli ve dengeli bir diyet ile sağlanan lipofilik antioksidanların (çoklu doymamış yağ asitleri, karotenoidler, E vitamini) doku hasarının önlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Lipofilik özellikteki moleküller yanında hidrofilik özellikteki şekerlerin de retinal homeostazın ve retinal hasarın oluşumunda etkisi bulunmaktadır.⁷ Bu nedenle yeterli ve dengeli beslenmeye katkısı olmayan düşük kaliteli diyetler, diyetin antioksidan öğelerden yetersiz olması gibi birçok faktör hastalığın gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

OBEZİTE VE DİYETİN BİLEŞİMİ

Günümüzde birçok hastalık için risk faktörü olan obezite makula dejenerasyonu için de modifiye edilebilir faktörlerden biridir ve günümüzde her geçen gün obez bireylerin sayısındaki artış, obeziteyi makula dejenerasyonu için önemli bir etken haline getirmektedir. Vücut ağırlığında artış ile birlikte oksidatif stres seviyesinde artış, vücutta inflamatuvar sürecin aktifleşmesi ve lipid profilindeki dengelessizlik makula dejenerasyonu patojenezinde rol oynamaktadır.¹⁹ Ayrıca yağ kütleindeki artışın karotenoidlerin kandan makulaya taşınım ve depolanma süreçlerini etkileyebileceği ve böylelikle foveadaki makular pigmentlerin seviyesinde azalmaya neden olabileceği de belirtilmektedir.²⁰ Obzeitenin makula dejenerasyonu patolojisinde rol oynadığını gösteren yedi prospektif kohort çalışmanın incelendiği bir meta-analizde beden kütle indeksi (BKI) sınıflamasına göre hafif şişmanlık ile erken ve geç dönem makula dejenerasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışken; obez bireylerde geç dönem makula dejenerasyonu gelişiminde %32'lik bir artışa ($p<0,01$) dikkat çekilmiştir. Bunlara ek olarak BKI sınıflamasına göre hafif şişman ve obez olan bireylerde BKI'deki her 1 kg/m^2 artış makula dejenerasyonu riskinde %2 artış ile ilişkili bulunmuştur (RR=1,02, %95 GA: 1,01-1,04).²¹

Abdominal obezitenin makula dejenerasyonu gelişimindeki rolünü inceleyen çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Elde edilen verilere göre erkekler için bel/kalça oranındaki her 0.1'lik artışın erken dönem makula dejenerasyonu riskini %13 artırdığı (OR=1,13, %95 GA: 1,01-1,26; $p=0,03$); geç dönem makula dejenerasyonu riskini ise %75 artırdığı (OR=1,75, %95 GA: 1,11-2,76; $p=0,02$) belirtilmiştir.²² Ayrıca bel/kalça oranında %3'lük bir azalma bile makula dejenerasyonu riskini %29 azaltabilmektedir.²³

Makula dejenerasyonu gelişiminde obezitenin etkisi kadar obezite gelişimine zemin hazırlayan diyetin bileşiminin de rolü büyüktür. Bununla ilgili olarak diyetin içeriğinin ve BKI'nin makula dejenerasyonu gelişimine etkisinin incelendiği bir çalışma sonunda BKI ve kırmızı et tüketimi ile makula dejenerasyonu riskinde artış istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. Meyve ve sebze tüketiminin ise koruyucu rol oynadığı gözlenmiştir. Birçok çalışmada kırmızı etin yüksek kolesterol ve doymuş yağ içeriğine odaklanılmasına rağmen son zamanlarda işlenmiş et ürünlerinin artışına bağlı olarak sodyum, nitrit ve nitrat bileşenlerinin tüketimindeki artışın makula dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Çünkü N-nitrozo bileşiklerinin AGE oluşumunu artırdığı ve oluşan AGE'lerin retinal pigment epital hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını uyardığı rapor edilmektedir.³

Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları (AREDS) çalışması verilerini kullanan başka bir çalışmada batıya özgü diyet (kırmızı ve işlenmiş et ürünleri, tereyağ, tam yağlı süt ürünleri, rafine tahıllar ve şeker) skoru yüksek olan katılımcıların BKİ değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda çoklu değişken analizi sonuçlarına göre batıya özgü diyet skoru yüksek olan kişilerde erken dönem makula dejenerasyonu riskinde %60, geç dönem makula dejenerasyonu riskinde ise 3 kat artış bulunmuştur.²⁴

Diyet içeriği yanında diyetin kalitesi de makula dejenerasyonu gelişiminde önemli bir faktördür. Bununla ilgili gerçekleştirilen diyet kalitesi ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma sonucunda alternatif sağlıklı yeme indeksi skoruna göre diyet kalitesinin en yüksek olduğu kartilde makula dejenerasyonu riskinde anlamlı olarak azalma (OR=0,54, %95 GA: 0,30-0,99) bulunurken; sağlıklı yeme indeksi skoruna göre diyet kalitesi ve makula dejenerasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca besin tüketim sıklığı formundan elde edilen sonuçlara göre balık tüketiminin en yüksek olduğu kuartilde en düşük olduğu kuartile göre makula dejenerasyonu riski %51 daha düşük bulunmuştur (OR=0,49, %95 GA: 0,26-0,90).²⁵

Özetle vücuttaki yağ dokusunun artışı ile karakterize olan obezite ve obezite ve/veya diğer birçok hastalığın oluşumunda önemli olan diyet içeriğinin sağlıklı kabul edilen ölçütlerin dışına çıkması makula dejenerasyonu için önemli risk faktörleridir. Ayrıca diyet bileşimi açısından incelendiğinde yapılan ça-

lışmaların sonuçlarından da anlaşılacağı üzere hastalık ile ilişkili olabilecek tek bir besin ögesini veya besini ele almak yerine tüm diyet içeriğinin ele alınması makula dejenerasyonu gelişim riskinin değerlendirilmesinde daha gerçekçidir.^{3,24,25}

DIYETİN GLİSEMİK İNDEKSİ VE MAKULA DEJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Diyetin total karbonhidrat içeriğinden çok glisemik indeksi makular dejenerasyon riskinde artış ile ilişkilidir. Bununla ilgili mekanizma olarak ise diyetin glisemik indeksi yüksek besinlerden oluşması sonucu postprandiyal hiperglisemi ile birlikte insülin direnci, dislipidemi riskinde artış ve özellikle intrasellüler glikozillenmiş proteinlerin birikmesi sonucu artan oksidatif stres, inflamasyon, sitotoksisite ve endotelial disfonksiyon öne sürülmektedir.^{26,27}

Diyetin glisemik indeksi ve erken dönem makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma sonucuna göre diyetin glisemik indeksi erken dönem makula dejenerasyonu ile ilişkili bulunurken (özellikle retinal pigmentel anormallikler); diyetin total karbonhidrat içeriği ile makula dejenerasyonu arasında ilişki görülmemiştir. Ayrıca diyetin glisemik indeksinin en yüksek olduğu kartilde en düşük olduğu kartile göre erken dönem makula dejenerasyonu riski 2,7 kat daha yüksek bulunmuştur (%95 GA: 1,24, 5,93; p=0,01).²⁸ Diyetin glisemik indeksi yanında diyet glisemik yükünün de yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimine etkisini inceleyen bir başka çalışmada ise, çalışma grubunda kontrol grubuna göre diyetin glisemik indeksi ve glisemik yükü anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p>0,001).²⁹

Aynı şekilde Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları (AREDS) çalışmasından elde edilen verilere göre yüksek glisemik indeksli diyetlerde makula dejenerasyonu gelişim riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Nitekim diyetin glisemik indeksinin yüksek olduğu grupta düşük olan gruba göre geç dönem makula dejenerasyonu gelişim riski %39 daha fazladır.³⁰ The Blue Mountains Eye Study'e göre ise, başlangıçtan 10 yıl sonrası döneme kadar glisemik indeksi yüksek diyet ile beslenenlerde düşük glisemik indeksli diyet ile

beslenenlere göre erken dönem makula dejenerasyonu riskinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (RR=1,67; %95 GA:1,06-2,64; p=0,04).³¹

Düşük glisemik indeksli diyetlerin, hiperglisemiye önleyerek veya uzun zincirli yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan son ürünleri ve ileri gli-kasyon son ürünleri oluşumunu azaltarak makula dejenerasyonuna karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Ayrıca diyet ve mikrobiyota arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda düşük glisemik indeksli diyet tüketimi ile *Bacteroidales* sınıfındaki bakteri sayısında artış olduğu ve mikrobiyom ürünlerinden biri olan kynurenin asitin gözlerdeki nöronal korumada rol aldığı bilinmektedir.³²

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda diyetin total karbonhidrat içeriğinden çok, glisemik indeksinin yüksek olması makula dejenerasyonu için önemli bir risk faktörü kabul edilmiştir. Ancak her ne kadar diyetin total karbonhidrat içeriği ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu arasında ilişki bulunmasa da karbonhidrat miktarı bireye özgü olarak belirlenen üst sınırın üzerine çıkmamalıdır. Glisemik indeksi düşük olan meyve, sebze, tam tahıl ürünleri ve kurubaklagillerin diyetdeki yeri artırılmalıdır. Fakat glisemik indeks yanında glisemik yük de göz önünde bulundurulmalı ve besinlerin tüketim miktarına da dikkat edilmelidir.

DIYET YAĞI VE MAKULA DEJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Retina, kuru ağırlığının yaklaşık %20'si lipitlerden oluştuğu için yüksek lipit içeriği ile dikkat çekmektedir. Özellikle de bu lipit içeriğinin çoğunluğunu uzun zincirli yağ asitleri oluşturduğu için retina oksidatif strese yatkın hale gelmektedir. Dahası 4-hidroksinoneal (4-HNE), karboksietilpropil (CEP) ve malondialdehid (MDA) gibi lipit peroksidasyon ürünleri hücrel proteinler ile bağlanarak lipit peroksidasyon son ürünlerini (ALEs) oluşturabilmektedir ki bu ürünler makula dejenerasyonu patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda retinal pigment epitelyumu yapısal olarak apolipoprotein-B içeren lipoprotein parçacıkları üretebilmektedir. Yaşla birlikte bu parçacıkların birikiminde artış, hidrofobik bir bariyerin oluşumuna da yol açarak besin öğelerinin geçişini

engelleyebilmekte ve makula dejenerasyonu gelişimini hızlandırabilmektedir.³³ Bu nedenle diyet yağının miktarı ve türü makula dejenerasyonu gelişimine zemin hazırlayabilen önemli bir faktördür.

Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri

Fotoreseptörlerin membranlarındaki Dokosaheksaenoik asit (DHA) konsantrasyonunun yüksek olması, fotoreseptörlerin farklılaşmasını ve yaşam sürelerini etkilerken aynı zamanda retinal fonksiyon için de önemlidir. Bunun dışında omega-3 yağ asitleri makuler pigmentlerin konsantrasyonunu artırabilmektedir ki bu pigmentler mavi ışığın filtrelenmesinde önemlidir ve lokal olarak antiinflamatuar ve antioksidan aktivite gösterir. Dahası diyetle alınan omega 3 yağ asidi derivatlarının retinada antianjiogenik etkiyi uyararak makuler dejenerasyona karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir.³⁴

Plazma omega-3 yağ asitleri ile makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada bütün plazma omega-3 yağ asitleri (EPA ve 22:5 omega-3 yağ asidi hariç) geç dönem makula dejenerasyonu için düşük risk ile ilişkili bulunmuş ve yüksek plazma omega-3 seviyesinin geç dönem makula dejenerasyonu riskinde %38 azalma sağladığı belirtilmiştir.³⁵ Plazma ve eritrosit EPA ve DHA düzeylerinin diyet alım sonuçları ile desteklendiği 24-28 yıllık izlem süreci olan prospektif kohort bir çalışmanın sonucuna göre yüksek EPA+DHA (özellikle DHA) alımı veya yağlı balıkların tüketimi orta derecede makula dejenerasyonu riskinde sırasıyla %17 ve %40 azalma ile ilişkili bulunurken; ileri dönem makula dejenerasyonu riski için anlamlı bir azalma tespit edilememiştir.³⁶

Diyetle alınan ve dolaşımdaki omega 3 yağ asitleri ile makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya toplamda 290 makula dejenerasyonu olan ve 144 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma sonunda diyetsel balık ve su ürünleri tüketimi makula dejenerasyonu olan grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda diğer bütün değişkenler sabitlendiğinde, serum EPA değeri anlamlı olarak daha düşük neovasküler makula dejeneras-

yonu riski ile ilişkili bulunmuştur (OR=0,41; %95 GA, 0,22-0,77; p=0,005).³⁴

Omega 3 yağ asitlerinin makula dejenerasyonunu önlemede bilinen etkilerinin yanında retinal lutein ve zeaksantin birikimini destekleyerek makular pigment optik yoğunluğunu artırabileceğini savunan bir çalışmanın sonucuna göre, diğer tüm değişkenler sabitlendiğinde yüksek makuler pigment optik yoğunluğu, yüksek plazma dokosa-pentaenoik asit (DPA) seviyesi ile ilişkili bulunmuştur ($\beta=0,029$, %95 GA: 0,003, 0,055; p =0,03).³⁷

Diyetle alınan omega 3 yağ asitlerinin makula dejenerasyonu üzerine etkilerini değerlendiren çalışmaların yanı sıra omega 3 suplemanlarının etkilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada katılımcılara 3 yıl boyunca ya 840 mg/gün DHA ve 270 mg/gün EPA ya da plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda kırmızı kan hücresi membranındaki EPA+DHA oranı yüksek olan bireylerde makula dejenerasyonu ile ilişkili koroidal neovaskülarizasyon riski %68 daha az bulunmuştur.³⁸ Başka bir çalışmada ise kuru tip makula dejenerasyonu olan 25 bireye 6 ay boyunca günlük 3,4 g EPA, 1,6 g DHA içeren omega 3 suplementasyonu yapılmıştır. Çalışmaya başlandıktan sonraki 4,5 ay içinde hastaların tamamında görme kalitesinde anlamlı düzeyde iyileşme olduğu rapor edilmiştir.³⁹

Omega-3 yağ asitlerinin tek başına koruyucu etkisi yanında diyetle alınan omega-6/omega-3 oranı da oldukça önemlidir. Diyetin omega-6 içeriği arttıkça veya omega-3 içeriği azaldıkça makula dejenerasyonu riskinde artış olacağını belirten ve buna uygun olarak planlanan bir çalışmada neovasküler makula dejenerasyonu olan bireylerin diyetlerinin omega-6/omega-3 oranı 11/1; erken dönem makula dejenerasyonu olan bireylerin diyetlerinin omega-6/omega-3 oranı ise 7-7,5/1 olarak belirtilmiştir.⁴⁰

Sonuç olarak; bu veriler omega 3 yağ asitlerinin makula dejenerasyonu başlangıcını önleyebileceği veya geciktireceği hipotezini desteklemektedir. Ancak diyetin yalnızca omega 3 içeriğini artırarak makula dejenerasyonu oluşumunun önlenileceği düşüncesi de yanlıştır. Bu nedenle diyetle

omega 3 yağ asitlerine yer vermenin yanında diyetin omega 6/omega 3 oranına da dikkat etmek önemlidir.

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA)'nin günlük diyetteki en önemli kaynakları oleik asit, palmitoleik asit ve vakkenik asittir. Ancak genellikle akdeniz diyetine benzer beslenme alışkanlıkları olan veya zeytinyağı kullanmayı tercih edenlerde oleik asit diyetle alınan MUFA'nın %90'ını oluşturmaktadır; batı tarzı beslenme alışkanlıkları olan bireylerde tekli doymamış yağ asitlerinin kaynağı et ve et ürünleri, eklenmiş yağlar ve süt ürünleridir.⁴¹

Tekli doymamış yağ asitlerinin diyetteki kaynağına bağlı olarak makula dejenerasyonu üzerine etkisi değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda diyetle artan MUFA alımının makula dejenerasyonu riskinde artışa neden olduğu belirtilmektedir.⁴²⁻⁴⁴ Bu çalışmalarda diyetteki MUFA'ların kaynağını hayvansal ürünler oluşturuyor olabilir. Ayrıca çalışmalardan birinde diyetle yağ ve MUFA alımında artışın diyetin beta karoten, C ve E vitamini alımında azalma ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir.⁴³ Yapılan kohort bir çalışmanın sonucuna göre ise en yüksek kuartilde MUFA alımı olan bireylerde en düşük kuartilde olan bireylere göre erken dönem makulapati gelişme riski %50 daha az bulunmuştur.⁴⁵

Diyetteki total MUFA miktarının makula dejenerasyonu gelişimi üzerine etkileri yanında özellikle oleik asit açısından zengin zeytinyağının makula dejenerasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur.⁴⁶⁻⁴⁷ Bu çalışmalardan birinde katılımcılara yemeklerinde ve salatalarında tercih ettikleri yağların türleri ve bu yağların tüketim sıklığı sorgulanmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre düzenli zeytinyağı kullanan bireylerde plazma oleik asit seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda zeytinyağı tüketim durumu, geç dönem makula dejenerasyon riskinde azalma ile ilişki bulunmuştur.⁴⁷ Diğer kohort çalışmanın sonucuna göre ise ≥ 100 ml/haftalık zeytinyağı tüketen bireylerde, <1 ml/haftalık tüketenlere göre geç dönem makula dejenerasyonu prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur.⁴⁶ Ancak zey-

tinyağının makula dejenerasyonu üzerine olumlu etkileri yalnızca yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeriğinden kaynaklanmamaktadır. Zeytinyağı tekli doymamış yağ asitleri içeriği yanında fenolik bileşenler açısından da zengindir. Bu fenolik bileşenlerden özellikle oleokantal, hidroksitirosol ve oleuropeinin antioksidanve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Ayrıca hidroksitirosolün retinal pigment epitelini oksidatif hasara karşı koruduğu, mitokondriyal disfonksiyonu engellediği bilinmektedir.⁴⁶

Sonuç olarak özellikle diyetin total MUFA içeriğinden çok diyetdeki MUFA'ların kaynağı makula dejenerasyonu gelişiminin önlenmesinde önemlidir. Özellikle MUFA'ların akdeniz diyetinin önemli bir bileşeni olan zeytinyağından karşılanması ve zeytinyağında bulunan diğer fenolik bileşenlerin de katkısıyla makula dejenerasyonu riskini azaltabilmektedir.

DIYETİN ANTIOKSIDAN İÇERİĞİ VE MAKULA DEJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Retina, özellikle oksijen ve çoklu doymamış yağ asitleri konsantrasyonu yüksek olan bir doku olması nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle antioksidan özellikte vitamin ve minerallerin diyetle alımı ve serum konsantrasyonu makula dejenerasyonu gelişiminin önlenmesinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir.⁴⁸ Örneğin C vitamini suda çözünür özellikte bir antioksidan olup; gözlerde kan damarları ve bağ dokunun bütünlüğünün korunmasında ve serbest radikallerin yakalanmasında görev almakta ve vücuttaki E vitamini gibi diğer antioksidanların yenilenmesine yardımcı olmaktadır. E vitamini ise yağ asitlerince zengin retinanın ultraviyole ışınlarına maruziyeti sonucu oluşan yağ asit oksidasyonunun önlenmesinde ve luteinin antioksidan etkisinin artırarak akrolein ile uyarılmış oksidasyona karşı retinal pigment hücrelerinin korunmasında görev almaktadır.⁴⁹ Karotenoidler, yağda çözünen bitkisel pigmentler olup kırmızı, sarı, turuncu ve koyu yeşil renkli sebze ve meyvelerde bulunmaktadır. Karotenoidlerin 600'den fazla çeşidi olmasına rağmen diyet ve serumda daha çok 6 karotenoid türüne rastlanmaktadır: lutein, zeaksantin, α -karoten, β -

karoten, likopen ve β -kriptoksantin.⁵⁰ Lutein, zeaksantin ve bunların yaygın metaboliti olan mezo-zeaksantin makula pigmentleri olarak bilinmektedir. Bu nedenle bu karotenoidlerin makulada azalması makular dejenerasyon için önemli bir risk faktörü olarak sayılmaktadır.¹⁰

Diyetle antioksidan vitaminlerin ve çinkonun makula dejenerasyonu üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada diyetle beta karoten, C vitamini, E vitamini ve çinkonun ortalamasının üzerinde alınmasının makula dejenerasyonu gelişimini %35 oranında azalttığı bulunmuştur (HR, 0,65; %95 GA, 0,46-0,92).⁵¹ Ancak bir meta-analiz çalışmasının sonucuna göre makula dejenerasyonundan birincil korumada diyetel antioksidanların etkisinin belirsiz olduğu da raporlanmıştır.⁵²

Diyetin total antioksidan içeriğini değerlendiren çalışmaların sayısı yetersiz olmakla birlikte daha çok çalışmalar lutein ve zeaksantin makula dejenerasyonu üzerine etkisini incelemektedir. Güney Hindistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada diyetin karatenoid içeriği ile makula dejenerasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda diyetle yüksek seviyelerde karatenoid alımı makula dejenerasyonu riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. β -karoten veya lutein/zeaksantin değerlendirildiğinde ise lutein/zeaksantin kombinasyonunun makula dejenerasyonu riskini azaltmadaki etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.⁶

Lutein ve zeaksantin çoğunlukla HDL tarafından taşınmaktadır bu nedenle kolesterol metabolizmasında meydana gelen değişiklikler ile bu makuler pigmentlerin birikimindeki artış makuler dejenerasyon gelişimi ile sonuçlanabilir. Bunun dışında HDL metabolizmasını düzenleyen birçok gen vardır ve bu genlerin makula dejenerasyonu ile ilişkisinin olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada HDL ile ilgili genlerin makula dejenerasyonu ve plazma lutein/zeaksantin konsantrasyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta TT genotipinde hepatik lipaz gen değişkeni erken ve geç dönem makula dejenerasyonu riskinde anlamlı azalma ve yüksek plazma zeaksantin konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Lipoprotein lipaz gen değişkeni ise erken dönem makula deje-

nerasyonu riskinde azalma, plazma LDL ve trigliserid seviyesinde azalma ve HDL seviyesinde artış ile ilişkili bulunmuştur.⁵³ Yani hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz genlerinde meydana gelen bir polimorfizm HDL düzeyini etkileyerek makula dejenerasyonu patogenezinde rol oynayabilir.

Başka bir çalışmada katılımcıların çoğunluğunun A, C ve E vitaminleri, lutein/zeaksantin ve çinko gereksinimlerini diyetlerindeki alım ile karşılayamadıkları bulunmuştur. Özellikle de lutein ve zeaksantin yetersiz alımı daha yaygın olup bireylerin %60'ından fazlasının ciddi yetersiz alım (gereksiniminin 1/3'den daha az) gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle yaşlı bireylerde antioksidan vitaminlerin alımındaki yetersizlikler yaşla birlikte gelişen fizyolojik faktörlerden (diş kaybı, koku ve tat duyusunda azalma, iştahta azalma, besin öğelerinin emiliminde azalma vb.), yaşlanma ile birlikte besinlerin temini ve hazırlanmasındaki sınırlılıklardan, depresyon ve sosyoekonomik faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.⁵⁴ Ancak göz fonksiyonla-

rındaki önemli etkileri düşünüldüğünde bu vitaminlerin yeterli alımının sağlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak özellikle makula pigmentleri olarak kabul edilen lutein ve zeaksantin makula dejenerasyonu gelişiminin önlenmesinde önemli antioksidan besin öğeleridir. Bu nedenle diyetle yeterli alımlarının sağlanması gerekmektedir. Aşağıda yumurta, bazı meyve ve sebzeler için lutein ve zeaksantin içeriği verilmiştir (Tablo 1):

ÇİNKO

Retinadaki çinko ve retinal pigment epiteli, taurin ve A vitamini ile de etkileşerek fotoreseptör plazma membranını onarmakta, ışık-rodopsin reaksiyonunu ve sinaptik iletimi düzenlemektedir. Çinko normalde retinada yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Ancak yaşla birlikte ve makula dejenerasyonu ile konsantrasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Aynı zamanda çinko miktarındaki azalma metalotionein ve katalaz antioksidan akti-

TABLO 1: Bazı besinlerin lutein ve zeaksantin içeriği (µg /100 g).⁵⁵

Besin Adı	Lutein trans	Zeaksantin trans	Lutein/zeaksantin
Yumurta (tam, pişmiş)	237	216	1,1
Yumurta (sarı, pişmiş)	645	587	1,1
Yumurta (tam, çiğ)	288	279	1,0
Yumurta (sarı, çiğ)	787	762	1,0
Kuşkonmaz (pişmiş)	991	0	-
Brokoli (pişmiş)	772	0	-
Brüksel lahanası (pişmiş)	155	0	-
Salatalık	361	0	-
Marul (iceberg)	171	12	14,3
Maydanoz	4326	0	-
Yeşilbiber	173	0	-
Yeşil soğan	782	0	-
İspanak	6603	0	-
Domates	32	0	-
Elma (kırmızı, kabuklu)	15	0	-
Kavun	19	0	-
Üzüm (yeşil)	53	6	8,8
Üzüm (kırmızı)	24	4	6,0
Kivi	171	0	-
Nektarin	8	4	2,0
Şeftali	11	3	3,7

*Bütün besinler için baskın izomerik ksantofil formu trans formudur.

vitesinde azalmaya sebep olarak makula dejenerasyonu riskini artırmaktadır.⁵⁷

Rotterdam çalışmasından elde edilen verilere göre diyetle çinko tüketimindeki artış makula dejenerasyonu riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.⁵¹ Başka bir çalışma sonucuna göre ise antioksidan (C vitamini, E vitamini, β -karoten) ve çinko suplemanı alan grupta makula dejenerasyon riski %25; sadece çinko desteği alan grupta risk %21; sadece antioksidan vitamin alan grupta makula dejenerasyonu riski %17 azalmıştır. Bu çalışma ile çinkonun makula dejenerasyonu tedavisinde önemi ortaya konulmuştur.⁵⁸

D VİTAMİNİ

D vitamini hormon benzeri işlevlere sahip olan ve birçok dokuda reseptörleri bulunan dolayısıyla eksikliği pek çok hastalıkla ilişkilendirilen önemli bir vitamindir. Retina, retinal pigment epiteli ve koroid tabakasında da D vitamini reseptörleri bulunduğu için eksikliğin makula dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.⁵⁹ D vitamini reseptörleri ve makula dejenerasyonu arasındaki ilişkinin yanı sıra D vitamininin makula dejenerasyonu gelişimindeki rolü ile ilgili olarak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (Şekil 1).

D vitamini yardımcı sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasını engellemekte ve baskılayıcı T hücrelerinin aktivitesini artırmaktadır. Aynı zamanda

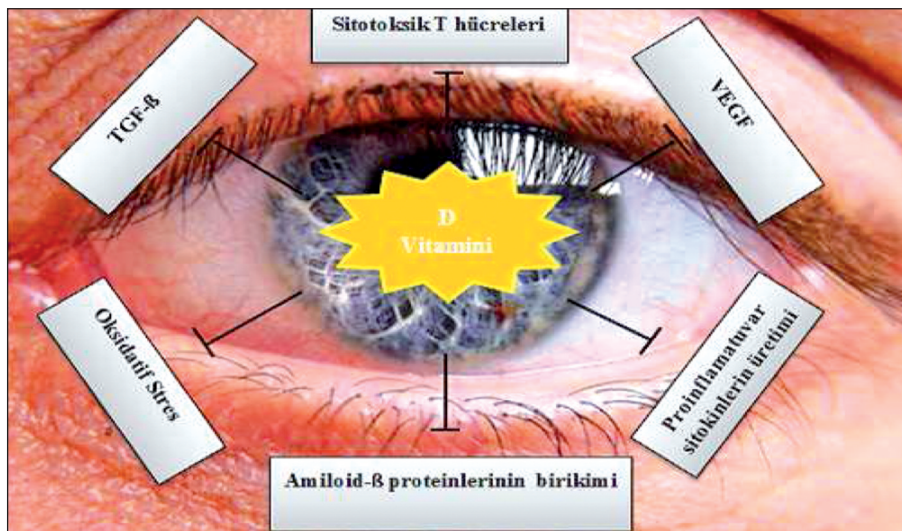
proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir.⁶⁰ Bu özellikleri nedeniyle yaşlanma ile birlikte serumda 25-OH D2 seviyelerinde azalma oluşması makula dejenerasyonu riskini artırabilmektedir.⁶¹

Özellikle geç dönem makula dejenerasyonunun en önemli karakteristik özelliklerinden ikisi anjiogenezis ve fibrozisdir. Ancak D vitamini anjiogenezisi vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu, endotelial hücre proliferasyonunu azaltarak ve platelet kaynaklı büyüme faktörü ekspresyonunu artırarak önleyebilmektedir. Ayrıca D vitamini koroidal neovaskularizasyonda rol oynayan matris metalloproteinaz-9'u inhibe edebilmektedir. Antianjiogenezis etkileri yanında transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ile uyarılmış fibrozisi de inhibe edebileceği belirtilmiştir.⁵⁹

Oksidatif stres oluşumunu baskılayarak makula dejenerasyonu gelişimini engelleyebilmektedir.

Drusenlerin oluşumuna neden olan ekstraselüler amiloid- β proteinlerinin birikimini önleyerek makula dejenerasyonuna karşı koruyucu rol oynamaktadır.⁶²

Yapılan çalışmalarda da genel olarak D vitamininin makula dejenerasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Örneğin düşük serum 25(OH)D₂ düzeyinin (<50 nmol/L) özellikle geç



ŞEKİL 1: D vitamininin makula dejenerasyonunu önleme yolları (VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü- β).

dönem makula dejenerasyonu ile ilişkili olduğunu savunan bir vaka kontrol çalışmasında makula dejenerasyonu olan bireylerde (%71,0) kontrol grubuna göre (%44,1) D vitamini için hipovitaminoz prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$).⁶³

The National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES III) çalışmasının verilerine göre 7752 non-Hispanik katılımcılar arasında yüksek serum 25(OH)D₂ seviyelerine sahip olanların düşük konsantrasyonlara sahip olanlara göre erken dönem makula dejenerasyonu riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak bu durum non-Hispanik siyahlar ve Meksikalı Amerikalılar için geçerli değildir. Tüm ırklar için ise yüksek serum 25(OH)D₂ seviyelerine sahip olanların düşük konsantrasyonlara sahip olanlara göre yumuşak drusen gelişim riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur.⁶¹

Postmenopozal kadınlarda serum 25(OH)D₂ düzeyi ve erken dönem makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmanın sonucuna göre serum 25(OH)D₂ düzeyi ve erken dönem makula dejenerasyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yaş faktörü de ele alındığında 75 yaşından küçük kadınlarda serum 25(OH)D₂ düzeyinin erken dönem makula dejenerasyonu riskinde azalma ($p=0,02$), 75 yaşından büyük kadınlarda ise erken dönem makula dejenerasyonu riskinde artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir ($p=0,05$).⁶⁴ Güney Kore'de yapılan kesitsel bir çalışmanın sonucuna göre erkek bireylerde serum 25(OH)D₂ düzeyinin en yüksek olduğu kuartilde en düşük olduğu kuartile göre geç dönem makula dejenerasyonu riskinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (OR, 0,32; %95 GA, 0,12-0,81; $p=0,018$).⁵⁹

Dolaşımdaki D vitamini düzeyi ve makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta analizin sonucuna göre özellikle geç dönem makula dejenerasyonu serum 25(OH)D₂ düzeyinin en yüksek olduğu kuartil ile en düşük olduğu kuartile göre ters ilişkili bulunmuştur (OR=0,47; %95 GA:0,28–0,79). Aynı zamanda dolaşımdaki 25(OH)D₂ düzeyinin 50 nmol/L'nin altına düşmesinin de geç dönem makula dejenerasyonu ile ilişkili

olduğu belirtilmiştir (OR=2,18; %95 GA: 1,34-3,56).⁶⁵ Ancak başka bir meta analizde serum D vitamini düzeyi ile makula dejenerasyonu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir.⁶⁶

Serum D vitamini düzeyi ile makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yanında 9 yıldan uzun bir süre diyet ile alınan D vitamini ve makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmanın sonucuna göre diyetle yüksek D vitamini alındığında geç dönem makula dejenerasyonu gelişme riski %40 daha az bulunmuştur.⁶⁷

Sonuç olarak düşük serum D vitamini düzeyi makula dejenerasyonu gelişimini uyarabilen önemli bir faktördür. Bu nedenle D vitamini için en önemli kaynağın güneş ışınları olduğu düşünüldüğünde ve yaşlı bireylerde yaşlanmaya bağlı gelişen fizyolojik değişiklikler ve hareket kısıtlılığı ile birlikte güneş ışınlarından yararlanma durumunun azalabileceği göz önüne alındığında serum D vitamini düzeyinin izlenmesi önemlidir. Yetersizlik veya eksiklik olan bireylerde serum D vitamini düzeyini artıracak uygulamalar makula dejenerasyonu gelişimine karşı koruyucu olabilir. Ancak makula dejenerasyonu olan veya riskli bireylerde D vitamini suplementasyonu ile ilgili öneri bulunmamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Makula dejenerasyonu, özellikle 65 yaş üzerindeki bireylerde sıklığı artan ve görme kayıplarına neden olabilen en önemli faktörlerden biridir. Günümüzde yaşam kalitesinde artışa bağlı olarak beklenen yaşam süresindeki artış ile birlikte birçok ülkede yaşlı nüfusun oranının artması makula dejenerasyonunu ele alınması gereken bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açabilir. Özellikle de kuru tip makula dejenerasyonu için herhangi bir tedavi yönteminin olmaması hastalık ortaya çıkmadan önce veya erken dönemlerinde hastalığın modifiye edilebilir risk faktörlerini bilmek ve bu risk faktörlerini azaltıcı tedbirler almak gerekmektedir. Hastalığın en önemli risk faktörleri beslenme ile ilişkili risk faktörleridir. Bu bireylerde obezite gelişim riskinin önlenmesi özellikle bireylerin sar-

kopenik obezite açısından takip edilmesi, diyetlerindeki karbonhidrat kaynaklarının basit yerine kompleks kaynaklardan oluşmasının sağlanması, bireylerin haftada en az iki kez omega 3 açısından zengin balık tüketiminin sağlanması, bunun yanında diyetlerindeki omega 6 kaynaklarının da uygun oranlarda olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda gözleri oksidatif stresten koruyacak özellikle antioksidan özellikte oldukları kanıtlanmış vitamin ve mineralleri yeterli ve dengeli içerecek şekilde diyet örüntülerinin oluşturulması gerekmektedir. Bu bireylerde çiğneme ve yutma problemlerinin gelişimi nedenleriyle özellikle antioksidan vitaminleri içeren sebze ve meyvelerin tüketimi azalabilmektedir. Bu nedenle vitamin, mineral ve diğer antioksidan öğeler açısından zengin bu kaynakların haşlama, küçük parçalar halinde doğrama veya püre yapma gibi yöntemlerle bireylerin tüketimine uygun hale getirilmesi gerekebilir. Öncelikli olarak bu kaynakların yeterli ve dengeli bir diyetle sağlanması gerekmektedir. Ancak diyetle yeterli alım sağlanamıyor ise hekim kontrolünde olacak şekilde suplementasyon ile destek yapılabilir.

Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları Çalışması (AREDS)'nin sonuçlarına göre yaygın orta büyüklükte drusen, en az 1 büyük drusen, bir veya her iki gözünde de merkezi olmayan coğrafik atrofi olanlarda veya ileri dönem makula dejenerasyonu olanlarda veya makula dejenerasyonu nedenli bir gözünde görme kaybı olanlarda ve sigara kullanımı kontraendikasyonu olmayanlarda antioksidanlar (500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini ve 15 mg beta karoten) ve çinko (80 mg çinko oksit ve potansiyel anemiyi önlemek için 2 mg kuprik oksit) içeren suplementasyon önerilmiştir.⁶⁸ Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları Çalışması-2 (AREDS-2)'nin sonuçlarına göre ise formülasyonda bulunan beta karotenin miktarının azaltılarak yerine lutein ve zeaksantin eklenmesi hem makula dejenerasyonu ilerlemesinin engel-

TABLO 2: Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları Çalışması-2 (AREDS-2) önerilerine uygun olarak oluşturulan formülasyonun besin öğeleri içeriği.⁴⁹

Besin Öğeleri	Günlük Dozu
C vitamini	500 mg
E vitamini (d- α tokoferol)	400 IU
Çinko	25 mg
Bakır	2 mg
A vitamini (beta-karoten)	15 mg
Lutein	10 mg
Zeaksantin	2 mg
Dokosaheksaenoik asit (DHA)	350 mg
Eikosapentaenoik asit (EPA)	650 mg

lenmesi hem de sigara içen bireylerde beta karotenin akciğer kanseri oluşturma riskinin elimine edilmesi açısından daha uygun bulunmuştur.⁴⁹ Tablo 2'de Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları Çalışması-2 formülasyonunun besin öğeleri içeriği verilmiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Büşra Atabilen, Nilüfer Acar Tek; **Tasarım:** Büşra Atabilen, Nilüfer Acar Tek; **Denetleme/Danışmanlık:** Nilüfer Acar Tek; **Kaynak Taraması:** Büşra Atabilen; **Makalenin Yazımı:** Büşra Atabilen, Nilüfer Acar Tek; **Eleştirel İnceleme:** Büşra Atabilen, Nilüfer Acar Tek.

KAYNAKLAR

1. Klein R. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Penfold P, Provis J, eds. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p.79-101.
2. World Health Organization (WHO). *Global Data on Visual Impairments 2010*. Geneva: WHO Press; 2012. p.17.
3. Ersoy L, Ristau T, Lechanteur YT, Hahn M, Hoyng CB, Kirchhof B, et al. Nutritional risk factors for age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014;2014:413150.
4. Altinel M, Akçakaya AA. [Age and eye]. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2013;29(Ek sayı 2):110-5.
5. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(1):1-18.
6. Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):722-7.
7. Weikel KA, Chiu CJ, Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):318-75.
8. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(3):571-80.
9. Cho BJ, Heo JW, Shin JP, Ahn J, Kim TW, Chung H. Association between reproductive factors and age-related macular degeneration in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *PloS One* 2014;9(7):e102816.
10. Abdel-Aal el-SM, Akhtar H, Zaheer K, Ali R. Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health. *Nutrients* 2013;5(4):1169-85.
11. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):750-8.
12. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10(1):31.
13. Wu J, Uchino M, Sastry SM, Schaumberg DA. Age-related macular degeneration and the incidence of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9(3):e89600.
14. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9(9):e108196.
15. Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, Caldwell RW, Caldwell RB. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2(2):96-103.
16. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, Garcia-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging* 2014;9:637-52.
17. Hwang HS, Lee SB, Jee D. Association between blood lead levels and age-related macular degeneration. *PloS One* 2015;10(8):e0134338.
18. Kim EC, Cho E, Jee D. Association between blood cadmium level and age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5702-10.
19. Haas P, Kubista KE, Magliano W, Huber J, Binder S. Impact of visceral fat and pro-inflammatory factors on the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93(6):533-8.
20. Bovier ER, Lewis RD, Hammond BR Jr. The relationship between lutein and zeaxanthin status and body fat. *Nutrients* 2013;5(3):750-7.
21. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, Lv PL, Huang HW, Wang WQ, et al. Overweight, obesity, and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(3):1276-83.
22. Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, et al. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2011;173(11):1246-55.
23. Peeters A, Magliano DJ, Stevens J, Duncan BB, Klein R, Wong TY. Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(11):1554-60.
24. Chiu CJ, Chang ML, Zhang FF, Li T, Gensler G, Schleicher M, et al. The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):118-27.e1.
25. Montgomery MP, Kamel F, Pericak-Vance MA, Haines JL, Postel EA, Agarwal A, et al. Overall diet quality and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(1):58-65.
26. Huang YL, Chang ML, Chiu CJ. Glycemic index and age-related macular degeneration. In: Preedy V, ed. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2014. p.219-32.
27. Schleicher M, Weikel K, Garber C, Taylor A. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients* 2013;5(7):2405-56.
28. Chiu CJ, Hubbard LD, Armstrong J, Rogers G, Jacques PF, Chylack LT Jr, et al. Dietary glycemic index and carbohydrate in relation to early age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):880-6.
29. Arslan S, Kadayırcılar S, Samur G. Age related macular degeneration and dietary glycemic index and glycemic load. *Clin Nutr* 2017;36(Suppl 1):S45.
30. Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1210-8.
31. Kaushik S, Wang JJ, Flood V, Tan JS, Barclay AW, Wong TY, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):1104-10.
32. Rowan S, Jiang S, Korem T, Szymanski J, Chang ML, Szelog J, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(22):E4472-81.
33. Kishan AU, Modjtahedi BS, Martins EN, Modjtahedi SP, Morse LS. Lipids and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2011;56(3):195-213.
34. Merle BM, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH. Circulating omega-3 fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):2010-9.
35. Merle BM, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Malet F, Féart C, et al. High concentrations of plasma n3 fatty acids are associated with decreased risk for late age-related macular degeneration. *J Nutr* 2013;143(4):505-11.
36. Wu J, Cho E, Giovannucci EL, Rosner BA, Sastry SM, Willett WC, et al. Dietary intakes of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2017;124(5):634-43.
37. Merle BMJ, Buaud B, Korobelnik JF, Bron A, Delyfer MN, Rougier MB, et al. Plasma long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and macular pigment in subjects with family history of age-related macular degeneration: the Limpia Study. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e763-9.

38. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosa-hexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120(8):1619-31.
39. Georgiou T, Neokleous A, Nicolaou D, Sears B. Pilot study for treating dry age-related macular degeneration (AMD) with high-dose omega-3 fatty acids. *PharmaNutrition* 2014; 2(1):8-11.
40. Mance TC, Kovačević D, Alpeza-Dunato Z, Stroligo MN, Brumini G. The role of omega6 to omega3 ratio in development and progression of age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2011;35 Suppl 2:307-10.
41. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;13(1):154.
42. Delcourt C, Carrière I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(11):1341-4.
43. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12):1728-37.
44. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8): 1191-9.
45. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):981-6.
46. Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):674-80.
47. Cougnard-Grégoire A, Merle BM, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Le Goff M, et al. Olive oil consumption and age-related macular degeneration: the ALIENOR Study. *PloS One* 2016;11(7):e0160240.
48. Beatty S, Koh HH, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(2):115-34.
49. McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. An eye on nutrition: the role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol* 2016; 34(2):276-85.
50. Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(12): 1415-24.
51. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Wittman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 294(24):3101-7.
52. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7623):755.
53. Merle BM, Maubaret C, Korobelnik JF, Delyfer MN, Rougier MB, Lambert JC, et al. Association of HDL-related loci with age-related macular degeneration and plasma lutein and zeaxanthin: the Alienor study. *PloS One* 2013;8(11):e79848.
54. Bibiloni Mdel M, Zapata ME, Aragón JA, Pons A, Olea JL, Tur JA. Estimation of antioxidants dietary intake in wet age-related macular degeneration patients. *Nutr Hosp* 2014;29(4): 880-8.
55. Perry A, Rasmussen H, Johnson EJ. Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables and corn and egg products. *J Food Compos Anal* 2009;22(1):9-15.
56. Vishwanathan R, Chung M, Johnson EJ. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6): 3985-98.
57. Dülger E, Erdem E, Demircan N, Çaylı M. [Evaluation of Cardiovascular and Inflammatory Factors in Age-Related Macular Degeneration]. *Ret-Vit* 2011;19(3):162-5.
58. Newsome DA, Miceli MV, Tate DJ, Alcock NW, Oliver PD. Zinc content of human retinal pigment epithelium decreases with age and macular degeneration, but superoxide dismutase activity increases. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1996;8(4): 193-9.
59. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4823-31.
60. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011;25(9): 1122-9.
61. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):661-9.
62. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G, Aslam T, Holz FG, Leys A, et al. Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients* 2017;9(10):1120.
63. Graffe A, Milea D, Annweiler C, Beauchet O, Mauget-Fayssse M, Beauchet O, et al. Association between hypovitaminosis D and late stages of age-related macular degeneration: a case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(7):1367-9.
64. Millen AE, Volland R, Sondel SA, Parekh N, Horst RL, Wallace RB, et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol* 2011;129(4):481-9.
65. Annweiler C, Drouet M, Duval GT, Paré PY, Leruez S, Dinomais M, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;88:101-12.
66. Wu W, Weng Y, Guo X, Feng L, Xia H, Jiang Z, et al. The association between serum vitamin D levels and age-related macular degeneration: a systematic meta-analytic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):2168-77.
67. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations between vitamin D intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4569-78.
68. 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(10):1417-36.