

# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Mikronütrisyonun Rolü

## The Role of Micronutrition in Age-related Macular Degeneration

Berrin UZUNOVALI<sup>1</sup>, Ayşe ÖZTÜRK ÖNER<sup>2</sup>

### ÖZ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu elli yaş üstü populasyonda en önemli körlük sebebidir. Hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. En önemli risk faktörleri yaş, genetik yatkınlık, güneş ışığı, sigara kullanımı ve yetersiz beslenmedir. Retinada diyet kaynaklı maddeler, oksidatif stres ve inflamasyonla savaşarak dokuyu korumaya çalışırlar. Oksijen, oksidatif streste major rol oynar. Normalde oksijen metabolik tepkimeler sonucunda suya dönüşerek tam redükte olur, inkomplet redükte olduğunda stabil olmayan reaktif oksijen parçaları (ROS) oluşur. Serbest radikal olarak bilinen bu moleküller lipit, protein, DNA gibi hücrelere zarar verirler. Antioksidanlar, oksijenin bu zararlı etkilerine karşı savaşır, serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutarlar. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Retina poliansatüre yağ asitlerinden ve oksijenden zengin olduğu için oksidatif stresten en fazla etkilenen dokulardan biridir. Bu derlemede yapılan çalışmalar ışığında antioksidanların yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun etyolojisi ve progresyonundaki rolü tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, oksidatif stres, mikronütrisyon.

### ABSTRACT

Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness over 50 years old population. Yet its pathogenesis remains poorly understood, it's thought to be a multifactorial disease. The main risk factors are age, genetic predisposition, sunlight, smoking and malnutrition. Dietary ingredients in the retina try to protect the tissue by fighting oxidative stress and inflammation. Oxygen plays a major role in the oxidative stress. Normally oxygen is reduced by turning into water. When incomplet reduction is formed, reactive oxygen specieses (ROS) are ocured. They are called free radicals and affect proteins, DNA and lipids. Antioxidants fight harmful effects of oxygen, control the free radicals, work on a fine balance between the formation and elimination of ROS. When this balance fails, oxidative stress occurs. Retina is the most affected tissue by oxidation because of its rich in polyunsaturated fatty acids and oxygen. In this review the role of antioxidants in the etiology and progression of the age-related macular degeneration is discussed.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, oxidative stress, micronutrition.

- 1- M.D. Special Kayseri Eye Hospital, Kayseri/TURKEY  
UZUNOVALI B., opdrberrin@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, Kayseri/TURKEY  
OZTURK ONER A., ayseozoner@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 13.01.2015  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 30.04.2015  
**Ret-Vit 2016;24:89-95**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D. Berrin UZUNOVALI  
Special Kayseri Eye Hospital, Kayseri/TURKEY

**Phone:** +90 533 663 20 79  
**E-mail:** opdrberrin@hotmail.com

## GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), Avrupa'da yaşlı populasyonda geriye dönüşü olmayan görme kaybı ve körlüğün en önemli sebebidir. Gelişmiş ülkelerdeki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Santral görme kaybı sonucunda okuma gibi önemli aktivitelerde yetersizlik olmakta kişilerin yaşam kalitesi etkilenmektedir ve tedavi maliyeti de yüksek olmaktadır.<sup>1,2</sup> Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, keskin görmeyi sağlayan fotoreseptörlerin yoğun olduğu makülayı etkiler. Hastalığın en belirgin özelliği daha önceki retina pigment epitel (RPE) kayıplarının belirginleştiği alanlar, hipopigmente ve hiperpigmente RPE alanlarının gelişmesi, bruch membranı kalınlaşması ve drusen oluşumudur. Drusen, RPE ve bruch membranı arasındaki lipit, karbohidrat, amiloid, fibronektin, vitronektin ve kompleman faktörleri gibi proteinlerin birikimiyle oluşur.<sup>3</sup>

Klasik olarak YBMD iki ana alt gruba ayrılır. Retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerin progresif dejenerasyonu ve koryoretinal atrofiyle sonuçlanan kuru tip; subretinal bölgeye yönelmiş koroidal neovaskülarizasyon ve kanamalarla karakterize yaş (eksüdatif) tip.<sup>4</sup>

Nöral ve vasküler retinada yaşla ilişkili metabolik ve yapısal değişiklikler, YBMD'de progresyon riskini değiştirebilir.<sup>5,6</sup> Hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. En önemli risk faktörleri yaş, genetik yatkınlık, güneş ışığı, sigara kullanımı ve yetersiz beslenmedir. Retinada diyet kaynaklı maddeler, oksidatif stres ve inflamasyonla savaşarak dokuyu korumaya çalışırlar. Bu besinler lutein, zeaksantin, karatonoidler, vitamin A, retinol, vitamin E ve vitamin C'dir.<sup>7,8</sup>

Oksijen oksidatif strete major rol oynar. Normalde oksijen metabolik tepkimeler sonucunda suya dönüşerek tam redükte olur, inkomplet redükte olduğunda stabil olmayan reaktif oksijen parçaları (ROS) oluşur. Serbest radikal olarak bilinen bu moleküller lipit, protein, DNA gibi hücrelere zarar verirler. Fotoreseptör-retina pigment epitelyum kompleksi yüksek seviyede lipofuksin ve uzun zincirli PUFA içermektedir. Bu kompleks, görünen ışığa maruz kaldığında oksidatif hasar ve lipit peroksidasyonu meydana gelmektedir.<sup>9</sup> Antioksidanlar, oksijenin bu zararlı etkilerine karşı savaşır, serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutarlar. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Mitokondri yaklaşık oksijenin %90'nını oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi için kullanır. Açığa çıkan ROS, major kaynağı olan mitokondriyi hasara uğratar. Mitokondriyal disfonksiyon ise hücre içinde apoptozisi başlatır.<sup>10</sup>

Gözdeki enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ve serbest radikaller her zaman dengededir. Artan yaşla birlikte ve diğer risk faktörlerinin de eklenmesiyle denge bozulmakta ve YBMD ortaya çıkmaktadır. Antioksidan besinlerle oksidatif stresin engellenmesi olasılığı YBMD'de tedavide yeni bir seçenek olarak öne sürülmektedir. Erdem ve ark.,<sup>11</sup> 1998-2001 yılları arasında YBMD saptanan ve antioksidan tedavi verilen 198 olguya ait tedavi sonuçlarını önerilen tedaviyi kabul etmeyen 61 hastanın 98 gözü ile karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grup arasında sonuç görmeleri ve görme değişimlerini sırasıyla ortalama 0.74+-0.77 ve 0.57+-0.77 olduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Son yıllarda birçok göz hastalığı tedavisi ve korunmasında diyetel ve bitkisel ilaçların etkileri üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmalar ışığında yaşa bağlı maküla dejeneransı patofizyolojisinde diyetle alınan antioksidanların yeri tartışılacaktır.

## Lutein ve Zeaksantin YBMD'ndeki Rolü

Göz, diğer insan dokuları içinde en fazla konsantrasyonda lutein ve zeaksantin içerir. Lutein, ıspanak ve brokoli gibi koyu yeşil bitkilerle alınır ve karetonoidden zengin yapıları oluşturmak üzere ansatüre fosfolipitler içinde birikir.<sup>12</sup> Dokuya özel lutein konsantrasyonu diyetle alma bağlıdır.<sup>13,14</sup> Lutein ve onun streoizomeri olan zeaksantin, luteanın sarı renginden sorumludur ve retinanın iç ve dış pleksiform tabakasında yoğunlaşmıştır.<sup>15,16</sup> İnsan foveasında luteinin zeaksantine oranı yaklaşık olarak 1:2'dir.<sup>17,18</sup> Reaktif oksijen parçaları, retinada rod dış segmentinde ekstramitokondriyal oksidatif fosforilasyon ürünü olarak ortaya çıkar. Retinanın oksijen kullanımının artması sonucu ortaya çıkan oksijen radikalleri fotoreseptör apoptozisini başlatır.<sup>19,20</sup> Luteinin retinada başlıca görevi oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini retinadan uzaklaştırmaktır. Ek olarak lutein selektif olarak mavi ışığı absorbe ederek retinayı fotoreseptör hasarına karşı da korur.<sup>21</sup>

Son yıllarda YBMD oluşum riski ile özellikli besinler arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve antioksidanlarla arasındaki ilişkinin araştırıldığı kapsamlı çalışmalardan biri Age-related Eye Disease Study (AREDS) çalışmalarıdır. Amerika'da birçok merkezde yapılan randomize, çift maskeli bir çalışmadır. Bir veya iki gözünde yaygın küçük, orta ve geniş drusen, merkez dışında coğrafik atrofi veya pigment değişiklikleri olan veya bir gözde ileri YBMD veya YBMD'ye bağlı görme kaybı olan 3640 katılımcı 6.3 yıl takip edilmiştir. Her gün bir gruba 500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E, 15 mg beta karoten içeren antioksidan tablet, bir başka gruba 80 mg çinko ve 2 mg bakır içeren tablet, üçüncü gruba antioksidanla birlikte çinko içeren tablet verilir plasebo ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel olarak antioksidan+çinko verilen grupta belirgin olarak görme kaybında azalma tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Beta-karotenin sigara içicilerinde akciğer kanseri riskini artırmasından dolayı AREDS preparatlarının sigara içicilerinde kullanılmaması önerilmiştir.<sup>23</sup> Lutein ve zeaksantinle ilgili kanıtların artması AREDS preparatlarına 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantinle 1000 mg omega-3 yağ asitlerinin (eikosapentaenoik asit+dokosaheksaenoik asit) eklenmesine sebep olmuştur ve AREDS II çalışmaları başlamıştır.<sup>24</sup> Bu çalışmaların amacı lutein+zeaksantin ve/veya omega-3 uzun zincirli yağ asitlerinin eklenmesiyle ileri YBMD riskini azaltmadaki etkisi ve güvenilirliğini tespit etmek, orijinal AREDS formülünden beta-karotenin çıkarılması ve çinko konsantrasyonunun azaltılmasının etkilerini tespit etmektir. Amerika Birleşik Devleti'nde 82 merkezde çok merkezli, çift maskeli, randomize bir çalışma olup yaşları 50-85 arasında değişen her iki gözünde orta dereceli YBMD olan veya tek gözünde ileri YBMD olan 4203 katılımcı dahil edilmiştir. On mg lutein+2 mg zeaksantin (L+Z), 1000 mg omega-3 uzun zincirli yağ asitleri tek tek veya L+Z+omega-3 kombinasyonu şeklinde verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada AREDS formülünü kullanmayı kabul eden katılımcılar ikinci kez randomize edilmiştir. Başlangıçta ve kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve fundus fotoğrafı çekilerek katılımcılar 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Buradaki amaç orijinal AREDS formülünden beta-karotenin çıkartılmasının, çinko miktarının 80 mg'dan 25 miligramına düşürülmesinin YBMD gelişim ve ilerlemesine etkisini araştırmak; beta-karotenin çıkarılmasının ve çinko miktarının azaltılmasının görme kaybı üzerine etkisini değerlendirmektir. Katılımcılar 4 gruba ayrıldı. Herbir gruba verilen vitamin ve mineraller tablo1'de özetlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler, lutein/zeaksantin hastalığın ilerlemesinde riski azaltmada yardımcı olabileceğini göstermiştir. Düşük doz çinkonun yüksek doz çinko ile karşılaştırılmasında ise belirgin bir farklılık gösterilememiştir. İleri YBMD'de yaşla ve drusen ciddiyeti ile birlikte progresyon riskinin arttığı, kadınlarda ve sigara içicilerinde neovasküler YBMD riskinin arttığı, başlangıçta yaşı ileri olan ve ciddi YBMD'si olan kişilerde neovasküler YBMD gelişim riskinin %48.1 iken santral cografik atrofi gelişim

riskinin %26.0, bilateral orta derecede drusenin geniş drusene ilerlemesinin %70.9, başlangıçta geniş druseni olan ancak ileri YBMD geliştirmeyen gözlerde görmenin 20/25 iken ileri YBMD geliştiren gözlerde 20/200 olduğu tespit edilmiştir.<sup>25</sup> AREDS preparatı içindeki vitaminlerle arasında belirgin bir ilişki görülmemiştir.<sup>26</sup> Antioksidan ve neovasküler YBMD arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada yüksek lutein/zeaksantin olan grupta daha az neovasküler YBMD görülmüştür.<sup>27</sup> AREDS formülünün potansiyel riskleri vitamin C'den dolayı böbrek taşları, vitamin E'den dolayı hemorajik inme riskinin artması, kaslarda zayıflık, tiroid fonksiyonlarında azalma, beta-karotenden dolayı deride sarı renk ve sigara içicilerinde artmış akciğer kanseri riski, çinkodan dolayı anemi, serum HDL seviyesinde azalma ve karın ağrısıdır. Bu potansiyel yan etkilerine rağmen istatistiksel olarak dokümente edilen yan etkiler artmış genitouriner semptomlar, anemi ve deride sarı renk değişimidir. Artmış anemi riskine rağmen kan hemotokrit seviyelerinde belirgin olarak bir değişikliğe rastlanmamıştır. Az sayıdaki bu yan etkilere rağmen preparatların kullanımı güvenli olarak kabul edilmiştir.

Atrofik YBMD'de görme fonksiyonu ve semptomları iyileştirmek için lutein desteği veya luteinle birlikte antioksidan vitamin ve minerallerin kullanılarak plasebo ile karşılaştırıldığı LAST (lutein antioxidant supplementation trial) çalışması<sup>28</sup> yapılmıştır. Luteinin tek başına veya diğer antioksidan vitamin ve minerallerle birlikte verilmesi görmeye artış sağlamıştır.

Lutein ve zeaksantin desteğinin serum karotenoid konsantrasyonu ile maküla pigmenti optik densitometri (MPOD)'deki değişikliklerin araştırıldığı LUNA29 çalışmasında ortalama yaşları 71.5 yıl olan 108 kişiye lutein, zeaksantin ve vitamin C, vitamin E, çinko ve selenyum 6 ay süreyle verilmiştir. Yirmisekiz kişiden oluşan kontrol grubuna diyet desteği yapılmamıştır. Başlangıçta ortalama MPOD grup I ve kontrol grubunda sırasıyla 0.504 ve 0.525 iken 6 ay sonunda MOPD grup I'de belirgin olarak artarken kontrol grubunda belirgin bir artış görülmemiştir. Başlangıçta MOPD ne kadar düşükse diyet desteğiyle artış o kadar fazla olmuştur. Lutein desteğiyle MOPD'de belirgin artış birçok çalışmada da gösterilmiştir.<sup>30,31</sup>

**Tablo 1:** AREDS 2'de sekonder randomizasyonda kullanılan ajanlar.

Grup	Vitamin C (mg)	Vitamin E (IU)	Beta-karoten (mg)	Çinko (mg)	Bakır (mg)
1	500	400	15	80	2
2	500	400	0	80	2
3	500	400	15	25	2
4	500	400	0	25	2

Sekiz yüz yirmi sekiz sağlıklı İrlandalı bireyde YBMD'deki risk faktörlerini MOPD ile araştırmak için yapılan bir çalışmada retinada patoloji olmaksızın maküla pigmentindeki azalmanın yaş, sigara kullanımı ve aile hikayesiyle artış gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>32</sup> YBMD'de maküla pigmentindeki azalmanın önemi vurgulanmıştır.

Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study'de (CAREDS) yaşları 50-79 arasında olan 1787 Amerikalı kadın aldıkları ortalama diyetel lutein ve zeaksantin miktarına göre iki gruba ayrılmış ve 4-7 yıl takip sonunda aldıkları lutein ve zeaksantin miktarları arasında YBMD açısından herhangi bir istatistiksel fark bulunamamıştır.<sup>33</sup> Yüksek plazma karotenoid seviyesinin YBMD riskini azalttığına dair birçok çalışma vardır.<sup>34,35</sup>

Görme keskinliği, kontrast sensitivitede stabilizasyon ve iyileşmenin olup olmadığına bakılan CARMIS çalışmasında bir gruba 10 mg lutein, 1 mg zeaksantin, 4 mg astaksantin ve antioksidan/mineral verilmiş, iki yıl sonunda görme keskinliği ve kontrast sensitivitede klinik olarak anlamlı şekilde stabilizasyon ve iyileşme görülmüştür.<sup>36</sup>

Tek merkezli, çift kör, randomize bir çalışma olan CREST (central retinal enrichment supplementation trials) lutein, zeaksantin ve mezoksantin birlikte kullanıldığı ilk çalışmadır. İki çalışma halinde yapılmıştır. Çalışmanın özeti tablo 2'de sunulmuştur. Sonuçta maküler pigmentlerin sağlıklı makülada görmeyi korumada ve erken YBMD'de ilerlemeyi geciktirmede etkili olduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Sonuç olarak lutein ve zeaksantin YBMD'de MOPD'de düzelmede potansiyel yararları vardır ve minimal yan etkiye sahiptir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu riski taşıyan kişilere koruma maksatlı önerilebilir.

### Omega-3 Yağ Asitlerinin YBMD'ndeki Rolü

Nöral doku ve göz omega-3 bakımından çok zengindir. Hem omega-3 hem de omega-6 esansiyel yağ asitleridir ve diyetle alınmalıdır. Uzun zincirli dokuhekzaenoik

asit (DHA) retinada bulunan önemli bir lipittir. Fotoreseptörlerin dış segmentinin yenilenmesinde rol oynar. Dahası DHA'nın sinyal iletim sürecinde, rodopsin aktivasyonunda, rod ve kon gelişiminde, nöral dendritik bileşkede ve merkezi sinir sisteminin fonksiyonel gelişiminde belirgin olarak etkisi vardır.<sup>38</sup> Dolayısıyla eksikliğinde retinal fonksiyonlar bozulur ve bu durumun YBMD ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. DHA antiinflamatuvar, antianjiogenezis, antiapoptotik ve nöron koruyucu etkisiyle değerli bir yağdır. Murayama ve ark.,<sup>39</sup> DHA'nın duyuusal retinayı hem iskemik reperfüzyon hücre hasarından korurken hem de hidroksil radikallerinin oluşmasını engelleyerek apoptozisi azalttığını tespit etmişlerdir.

Diyetel omega-3 yağ asiti alımıyla YBMD arasındaki ilişkinin 349 eksüdatif YBMD ve 504 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada bütün yağ asitleriyle eksüdatif YBMD arasında pozitif bir ilişki bulunurken balık yağıyla arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir.<sup>40</sup>

Blue Mountain Eye Study'de 41 haftada birden fazla balık yiyen grupta ileri YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir. Diyetel yağ ve YBMD arasındaki uzun dönemdeki ilişkiyi görmek için bu çalışmaya katılan 3654 kişi yeniden değerlendirilmiş, haftada en az 3 defa balık yiyen kişilerde geç YBMD insidansının azaldığı görülmüştür.<sup>42</sup>

Nurse Health Study'de<sup>43</sup> Omega-6'nın major kaynağı olan linoleik asitin YBMD riskini artırdığı DHA'nın ise azalttığı görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada düşük linoleik asit alımının yüksek omega-3 yağ asiti alımında olduğu gibi retinal koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin omega-3 ve omega-6'nın metabolik bir yarışmaya girmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.<sup>44</sup> Yaşları 70 ve üzerinde olan 832 kişinin katıldığı bir başka çalışmada ayda bir kezden fazla balık yiyen grupta ayda birden az balık yiyen gruba göre YBMD riskinde %60 azalma tespit edilmiştir.<sup>45</sup>

**Tablo 2:** CREST (Central Retinal Enrichment Supplementation Trial) çalışması.

		lutein	mk	zk	Vit. C	Vit. E	Zn	Cu	Sonuç
I. çalışma	I. grup	+	+	+	+	+	+	+	Erken YBMD'de ilerlemede gecikme
	II. grup	-	-	-	-	-	-	-	Erken YBMD'de ilerleme
II. çalışma	I. grup	+	+	+	+	+	+	+	Erken YBMD'de ilerlemede gecikme
	II. grup	+	-	+	+	+	+	+	Erken YBMD'de ilerlemede gecikme

Zn: Çinko, Cu: Bakır, Vit. C: Vitamin, Vit. E: Vitamin E, mk: Mesoksantin, Zk: Zeaksantin.



AREDS çalışmasında da omega-3'ün eksüdatif YBMD'deki rolü araştırılmış ve yüksek omega-3 alımının neovasküler YBMD riskini belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir.<sup>46</sup> Omega-3 yağ asitinin göz sağlığındaki yararlı rolünü gösteren bir başka çalışma da Amerika Birleşik Devletleri İkiz Çalışmasıdır.<sup>47</sup> Bu çalışmada az miktarda omega-3 yağ asiti alan kişilerle yüksek oranda omega-3 yağ asiti alan kişiler karşılaştırılmış ve yüksek oranda alanlarda YBMD'de azalmış risk görülmüştür. İki bin ikiyüz yetmişbeş katılımcının araştırıldığı prospektif bir çalışmada DHA ve EPA düzeyi yüksek olanlarda neovasküler YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir.<sup>48</sup> Omega-6/omega-3 yağ asiti oranı YBMD gelişimi ve ilerleyişi arasında olası bir ilişki Mance ve ark.'ları tarafından araştırılmıştır. Yüz yirmi beş YBMD hastası klinik olarak yaşa bağlı makülopati evreleme sistemine göre beş gruba ayrılmış ve diyetel yağ asiti alımı anket cevaplama yöntemiyle ölçülmüştür. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında neovasküler YBMD'de bu oran istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.<sup>49</sup>

Bütün bu çalışmalar ışığında EPA ve DHA neovasküler ve erken YBMD riskini azaltmaktadır. Omega-6 yağ asitleriyle YBMD arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Balık alımıyla YBMD arasındaki ilişki EPA ve DHA arsındaki ilişki kadar güçlü değildir. İleri randomize geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Resveratrolün YBMD'ndeki Rolü

Resveratrol (trans-3,5,4-trihidroksistilben) üzüm, fısıklık, dut gibi çeşitli bitkilerde bulunur. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antikoagülan, kardiyoprotektif, vasoprotektif etkileri vardır.<sup>50-52</sup> Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu başlangıcı ve ilerlemesinde inflamasyon ve oksidatif hasarın rolü, alınan retinal örneklerin patolojik incelenmesinde gösterilmiştir.<sup>53,54</sup> Yaşlanan retinada ekstraselüler birikimler olarak bilinen drusen; kompleman faktörleri, glikolizasyon son ürünleri, lipit ve inflamatuvar mediatörler içerir. Drusen ve oksidatif hasar ürünleri; makrofaj, lenfosit, nötrofil gibi inflamatuvar hücreleri çağırır. Bu inflamatuvar hücrelerin koroidal neovaskülarizasyonda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>55</sup>

Yapılan bir çalışmada insan retina pigment epitel hücre kültüründe resveratrolün bazal VEGF-A ve VEGF-C salınımını etkilemediği ancak inflamatuvar hücre salınımını azalttığı tespit edilmiştir.<sup>56</sup> Yüksek oranda polifenol içeren besinlerle retinal hastalığa yol açan mavi ışığın etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada polifenollerin ROS ürünlerini ve proapoptotik aktivasyonu inhibe ettiği, mavi ışığa bağlı retinal fotoreseptör hücre hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Balaiya ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada resveratrolün hipoksik koroidal vasküler endotelial hücre proliferasyonu üzerinde baskılayıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>58</sup> Resveratrol içeren preparatlar yıllardır kullanılmakta ve herhangi bir toksisitesi tespit edilmemiştir. Kırmızı üzüm ve üzüm ekstratlarında doğal olarak bulunan resveratrolün YBMD'de anti-VEGF tedavisinde retina pigment epitelyum fonksiyonunu desteklemesi önemlidir.

Oftalmologların mikronutrisyonel diyetel destekleri kullanma hakkındaki fikirleri nedir sorusu için araştırmalar da yapılmıştır. Avrupa'da 112 genel oftalmolog ve 104 retina uzmanının katıldığı bir ankette nütrisyonel desteğin %46'sının erken ve orta seviyede YBMD'de, %18'nin ise neovasküler YBMD'de başlandığı; lutein, zeaksantin, çinko, omega-3 ve vitaminlerin nütrisyonel destekde en önemli bileşenler olduğunu kabul etmişlerdir. Daha geniş bir kullanım alanı için en önemli engelin ilaçların fiyatı olduğu vurgulanmıştır.<sup>59</sup> Türkiye'de 249 oftalmologun katılımıyla yapılan bir değerlendirmede ise katılımcıların %9'unun nütrisyonel desteği hiç kullanmadığını, %43'ünün bazen, %37'sinin sıklıkla ve %11'inin her zaman kullandığı görülmüştür. Mikronutrisyon reçetesi veren oftalmologların %31.3'ü AREDS kriterlerine uygun reçete vermektedir. Avrupa'da yapılan anket sonuçlarıyla uyumlu olarak bu ankette de vitamin desteği verilmesinin en önemli nedeni ilaçların pahalı olmasıdır.<sup>60</sup>

### SONUÇ

Yaş tip YBMD tedavisinde anti-VEGF ajanların yeri bilinmektedir. Ancak tedavi maliyetinin yüksek olması YBMD tedavisinde başka tedavi seçenekleri arayışını beraberinde getirmiştir. Özellikle oksidatif stresin hastalığın patogeneziindeki rolü fark edilince antioksidanların yeri tartışılmaya başlanmıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu patogeneziinde henüz bilmediğimiz noktaların olması kişisel beslenme faktörlerinin hastalıkların patogeneziindeki rolünü anlamamızı engellemektedir. Yukarıda bahsedilen vitamin ve minerallerin metabolizmasıyla ilgili anlayamadığımız noktalar vardır. Bu tabletlerin uzun süreli kullanımı ile yan etkiler ortaya çıkabilir ve hastalığın farklı evrelerinde farklı etkiler yaratabilirler. Ayrıca bu vitamin ve minerallerin birlikte alınmasında birbirleriyle etkileşimleri hakkında henüz bilgimiz de yeterli değildir. Yeni çalışmalar bu konuda olumlu sonuçlar vermesine rağmen daha ileri kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Congdon N, O'Colman B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arc Ophthalmol* 2004;122:477-85.
2. Friedman DS, O'Colman BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.

3. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis and dense deposit disease. *Faseb J* 2000;14:835-46.
4. Ryan S. Age-related macular degeneration. *Retina*, vol.2. St. Louis: CV Mosby, 1994.
5. Boulton M, Roanowska M, Wess T. Ageing of the retinal pigment epithelium: implications for transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:76-84.
6. Age-related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-4.
7. Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
8. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
9. Evreklioğlu C, Er H, Doğanay S, et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2003;106:129-36.
10. Gren DR, Amarante-Mendes GP. The point of no return: mitochondria, caspases and the commitment to cell death. *Result Probl Cell Differ*. 1998;24:45-61.
11. Erdem Ü, Bayraktar MZ, Uysal Y. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda antioksidan tedavinin etkinliği-1. *Ret-Vit* 2004;12:26-9.
12. Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004;150:57-83.
13. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, et al. Macular pigment and percentage of body fat. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3940-50.
14. Riso P, Porrini M. Determination of carotenoids in vegetable foods and plasma. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:47-54.
15. Snodderly D.M, Auran J.D, Delori F.C. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:674-85.
16. Sommerburg O.G, Siems W.G, Hurst J.S, et al. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 1999;19:492-5.
17. Trieschmann M, Spital G, Lommatzsch A, et al. Macular pigment: Quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1006-12.
18. Nolan E, Beatty S. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Ophthalmol Res* 2010;44:131-9.
19. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitochondrial aerobic metabolism in retinal rod outer segments: New perspectives in retinopathies. *Med Hypotheses* 2012;78:423-427.
20. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitochondrial tricarboxylic acids cycle in retinal rod outer segments. *Biochimie* 2011;93:1565-1575.
21. Nilsson S.E, Sundelin S.P, Wihlmark U, et al. Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol* 2003;106:13-6.
22. Age-related Eye Diseases Study 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. *Arc Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
23. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med* 1994;330:1029-35.
24. AREDS 2 Research Group. The age-related eye disease study 2: study design and baseline characteristics (AREDS 2 report number 1). *Ophthalmol* 2012;119:2282-9.
25. AREDS 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.
26. Age-related Eye Disease Study Research Group. The relation of dietary carotenoid and vitamin A, E and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225-32.
27. Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:104-9.
28. Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (lutein antioxidant supplementation trial). *Optometry* 2004;75:216-30.
29. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study. *Exp Eye Res* 2007;84:718-28.
30. Weigert G, Kaya S, Pemp B, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *IOVS* 2011;52:9174-8.
31. Berendschot TJM, Goldhohm RA, Köpping WAA, et al. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *IOVS* 2000;41:3322-6.
32. Nolan JM, Stack J, O'Donovan O, et al. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res* 2007;84:61-74.
33. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al. CAREDS Research Study Group. Association between intermediate macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the carotenoids in age-related eye disease study: ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1151-62.
34. Delcourt C, Carrie I, Delage M, et al. The POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2329-35.
35. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, et al. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2461-5.
36. Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, et al. Carotenoids in age-related maculopathy Italian study (CARMIS): two year results of a randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:216-25.
37. K.O. Akuffo, S. Beatty, J. Stack, et al. Central Retinal Enrichment Supplementation Trials (CREST): Design and methodology of the CREST randomized controlled Trials. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21:111-23.
38. Litman B.J, Niu S.L, Polozova A, et al. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein coupled signaling pathways: visual transduction. *Journal of Molecular Neuroscience* 2001;16:237-42.
39. Murayama K, Yoneya S, Miyauchi O, et al. Fish oil (polyunsaturated fatty acids) prevents ischemic-induced injury in the mammalian retina. *Exp Eye Res*. 2002;74:671-6.
40. Sperling R.I, Robin J.L, Kylander K.A, et al. The effects of N-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor acether by human monocytes. *J Immunol* 1987;139:4186-91.
41. Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy. The Blue Mountain Eye Study. *Australian and New Zealand J Ophthalmol*. 1998;26:203-6.

42. Chua B, Flood V, Rochtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:981-6.
43. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.
44. Seddon JM, Rosner B, Sperduto R.D, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arc Ophthalmol* 2001;119:1191-9.
45. Delcourt C, Cristol J.P, Tessier F, et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1384-90.
46. Sangiovanni J.P, Chew E.Y, Clemons T.E, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case control study. AREDS report no.20. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671-9.
47. Seddon JM, George S, Rosner B, et al. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake and associations with age-related macular degeneration: The us twin study of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:995-1001.
48. Augood C, Chakravarthy U, Young I, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398-406.
49. Mance TC, Kovacevic D, Alpeza-Dunato Z, et al. The role of omega-6 to omega-3 ratio in development and progretion of age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2011;2:307-10.
50. Csiszar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol:possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1215:117-22.
51. Lee SM, Yang H, Tartar DM, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese Mouse model of type I diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1136-46.
52. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol* 2010;635:1-8.
53. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev* 2013;13:438-45.
54. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;13:411-31.
55. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthal Vis Sci* 1996;37:855-68.
56. Nagineni C, Raju R,Nagineni K, et al. Resveratrol suppresses expression of VEGF by human retinal pigment epithelial cells:Potential nutraceutical for age-related macular degeneration. *Aging Dis* 2014;29:88-100.
57. Ogawa K, Kuse Y, Tsurama K, et al. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting di-yote light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:120.
58. Balaiya S, Murthy RK, Chalam KV. Resveratrol inhibits proliferation of hypoxic choroidal vascular endothelial cells. *Mol Vis* 2013;19:2385-92.
59. Alsam T, Delcourt C, Holz F, et al. European survey on the opinion and use of micronutrition in age-related macular degeneration:10 years on from the AREDS. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2045-53.
60. Ed Şahin M, Yüksel H, Şahin A, et al. Approach of Turkish ophthalmologist to micronutrition in age-related macular degeneration. *Arq Bras Ophthalmol* 2015;78:10-4.