

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu İçin Deneysel Bir Model

Üzeyir ERDEM¹Zeki BAYRAKTAR²Ayhan KUBAR³Tamer TATAR¹

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YMD) histopatolojisinde RPE, Bruch membranı ve koriokapillaris tabakalarının önemi bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, YMD etiolojisinde kronik retinal fototoksisitenin rolü üzerinde durulmaktadır. Günümüzde YMD ile ilgili geçerli deneysel bir metod ortaya konamamıştır. Deneysel çalışmamızda YMD etiolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği düşüncesiyle, farklı dalga boylarındaki ışıkların tavşan RPE, Bruch's membranı ve koriokapillaris endoteli üzerindeki fototoksik etkilerini elektron mikroskopu ile araştırdık.

Bazı çalışmamızda mavi ışıkta daha fazla olmak üzere mavi beyaz ve kırmızı ışığın Bruch membranında YMD histopatolojik çalışmalarına uygun bir biçimde bozunmalara kırılmalara ve kollajen sentez reaksiyonuna yol açtığı görüldü. Kırmızı ışıkta ek olarak kollojen sentezi ve dejenerasyon alanlarında koriokapillaris eozinofil degranülasyonu ve trombosit kümelenmeleri görüldü. Yeşil ışıkta ise Bruch membranının genelde sağlam kaldığı sınırlı bazı alanlarda kollajen sentez reaksiyonu olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: YMD, Deneysel model, Fototoksisite, Fotooksidasyon, Bruch membran.

SUMMARY

An Experimental Model For Retinal Phototoxicity "Phototoxic changes in Bruch membrane"

It has been known that the importance of RPE, Bruch's membrane, and choriocapillaris layers in the histopathology of AMD. Chronic retinal phototoxicity as a causative agent of AMD has been emphasized in the latest epidemiologic studies. There is not any experimental model for AMD yet. We aimed to clarify phototoxic effects of light with different wavelengths on the rabbit RPE, Bruch's membrane and choriocapillaris endothelium ultrastructurally for any contribution in explaining AMD etiology.

In this study we found that white, red and especially blue light induced damage, breaks and collagen synthesis in Bruch membrane ultrastructurally similar to those seen in AMD. Additionally, collagen synthesis, and thrombocyte aggregation and eosinophil degranulation in choriocapillaris at degeneration areas was noted in red light. Bruch membrane was found intact while limited collagen synthesis was seen in green light. *Ret-Vit 1997;5:46-53*

Key Words : Phototoxicity, Photooxidation, Bruch membrane, AMD, Experimental model.

GİRİŞ

Kültürel ve teknolojik yönden hızla gelişen ve değişen Dünyamız getirdiği nimetlerin yanında külfetleri ile bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Nüfus artışları, ortalama ömrün uzaması, güneşli bölgelere turistik seyahatlerin artması, ozon tabakasının incilmesi, suni ışık kaynaklarının çeşitli mesleklerde ve gündelik yaşamda giderek artan oranda kullanılması

günümüzde "ışık kirlenmesi" kavramını gündeme getirmiştir. Sonuçta "Işığa Bağlı Retinal Hasar" (retinal fototoksisite) olguları giderek artan oranlarda bildirilmektedir.

Ayrıca ışık kaynaklarının yoğun olarak kullanıldığı mesleklerin artışı, tanı ve tedavisi amaçlı ışık kaynaklarının (mikroskoplar, fototerapi cihazları ve lazerler) yaygınlaşması fototoksisite olaylarını daha da arttırmıştır. Özellikle göz hekimleri tanı ve tedavi maksatlı ışık kaynaklarının kullanımına bağlı bir çok retinal fototoksisite olgusu ile deneysel retinal fototoksisite çalışmaları bildirmişlerdir. Kis-

1- Uzm. Dr. GATA Göz Hast. ABD

2- Prof. Dr. GATA Göz Hast. ABD

3- Uzm. Dr. GATA Mikrobiyoloji. ABD

tod makula ödeminden ameliyat mikroskobu ışığının sorumlu olabileceği ileri sürülmüş, bu konularla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Gelişmiş ülkelerde 40 yaş üzeri legal körlüğün en büyük sebebi olarak bildirilen YMD hastalığının fizyopatolojisini açıklama çalışmalarında birçok araştırmacı ışığa bağlı kronik retinal hasarın etken olabileceğini öne sürmüştür. YMD ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu hipotezi desteklemektedir.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}

YMD gelişiminde RPE, Bruch membranı ve koriokapillaris tabakalarının rolü iyi araştırılmış olmakla birlikte, YMD'da rolü olabileceği öne sürülen fototoksisitenin bu üç tabakaya etkisi yeterince ortaya konamamıştır.^{12, 13, 14} YMD için uygun bir deneysel model henüz oluşturulamamıştır. Bu konularda yapılan çalışmalara katkıda bulunmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için pigmentasyon özellikleri insana çok yakın olan,¹⁰ ağırlığı 2100-2400 gr. değişen kırçıl renkli 4 erkek Chincilla tavşanı kullanıldı. 1 gr/kg dozunda intraperitoneal üretan anesteziyi takiben pupil dilatasyonu %1'lik siklopentolat ile sağlandı. Haag Streit 900 Biyomikroskobu üzerinde Goldman kontakt lensi yardımı ile maksimum aydınlatması kullanılarak (12 V-8A) görülebilir ışığın üç dalga boyu her biri ayrı tavşanın birer gözlerine mavi (488 nm), yeşil (514 nm), kırmızı (540 nm) tüm pupil aralığını dolduracak şekilde ve korneaya dik olarak birer saat süre ile uygulandı.

Dördüncü tavşanın bir gözüne ise JKH Weck 1403 model ameliyat mikroskobunun (2.5 Watt/cm²) ışığı bir saat süre uygulandı, kornea kuruması serum fizyolojik damlatılarak önledi. Tavşanların diğer gözleri kontrol olarak bırakıldı.

Fototoksisiteye bağlı değişikliklerin oluşması için 48 saat beklenerek^{6, 11, 12} tavşanların gözleri derin üretan anestezi altında 5 ml intrakardiyak 0.2 molar Na-Cacodylate ile tamponlanmış 7.4 pH'ta %2 paraformaldehit, %5 glu-

taraldehit tesbit solasyonu enjeksiyonundan 5 dakika sonra enükle edildi ve yüksek doz pentobarbütalla öldürüldü. Enükleasyondan sonra gözler, 0.2 molar Na-Cacodylate ile tamponlanmış 7.4 pH'ta %2 paraformaldehit, %5 glutaraldehit tesbit solasyonu içinde oraserratan çepeçevre kesilerek ön taraftaki (lens, iris, kornea, vitreus) dokuları çıkarıldı. Retinal bölüm solusyonda bırakıldı. +4 derecede 24 saat tesbit sonrası doku örnekleri Na-Cacodylate ile yıkanıp, Osmium tetroksit ile tesbit edildi. Etanol banyosu ile dehidrate edilen örnekler Araldite (CY 212 Taab Lab. Berksihire) içine gömüldü.

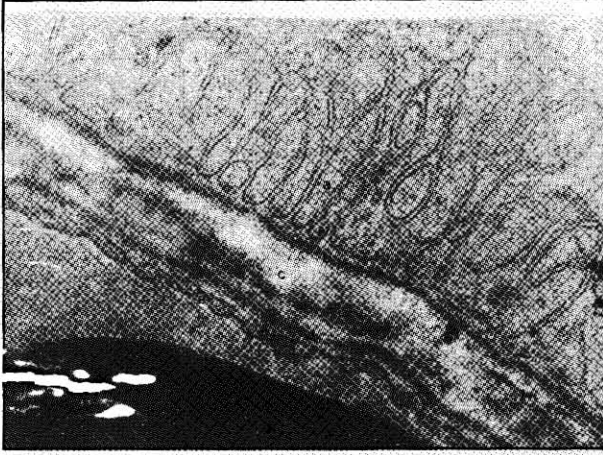
Doku örneklerinden ultramikrotomla (Supernova-Avusturya) alınan ince kesitler, 200 açıklığı bulunan girid üzerine yerleştirildi, %2'lik uranil asetat ile 15 dakika, %4'lük kurşun sitrat ile 10 dakika boyanarak Carl-Zeiss (TEM-9-S) elektron mikroskobu ile incelendi.

Fotoğraflar EM (ILford-Mobberley Cheshire) film ile çekilerek kodak D 76 siyah beyaz film banyosu sonrası BN-O forte (Agfa) karta basıldı.



Şekil 1- Kontrol (x20.000): Tavşan retina pigment epiteli nükleusu (a), mitokondrileri (b), pigmentleri (c) ile Bruch membranı (d) ve koriokapillaris damarlarında eritrositle (e) izlenmektedir.

488 nm mavi ışık uygulanması sonrası RPE bazalindeki girintilerde kabalaşmalar kısılmalar (a), Bruch membranında ileri derecede düzensizlikler, kırılmalar, kopmalar (b) ile RPE



Şekil 2- Kontrol (x60.000): Tavşan retina pigment epiteli girintileri (a), bazal membranı (b), Bruch membranı (c) ile endotal bazal membranı (d) ve koriokapillaris endotal hücrelerinde kapiller duvarındaki fenestrasyonlar (e) izlenmektedir.

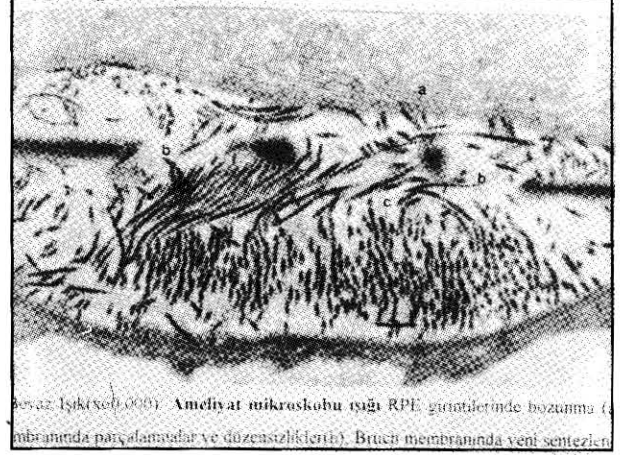


Şekil 3-Beyaz Işık (x33.000): **Ameliyat mikroskobu ışığı** uygulanan tavşan retinasında ise RPE hücrelerinde mitokondrilerde azalma ve vakualizasyonda artış (a), RPE girintilerinde bozunma (b), Bruch membranında parçalanmalar ve düzensizlikler (c), kollojen sentezine bağlı yer yer genişlemeler görülmektedir (d)

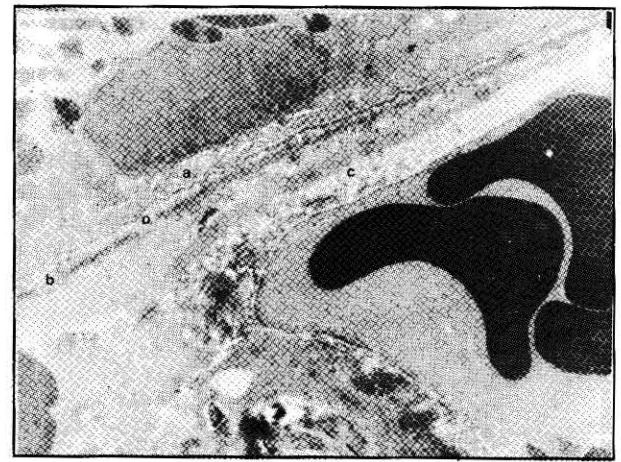
bazal membranı ile endotal bazal membranı arasında yoğun kollojen sentez alanları görülmektedir (c).

514 nm yeşil ışık uygulanması sonrası Bruch membran yapısının genelde korunmuş olduğu ancak bazı alanlarda Bruch membranda genişlemelere yol açan kollojen sentez alanları görüldü (a).

640 nm Kırmızı ışık uygulaması sonrası RPE bazalindeki girintilerde dejenerasyonlar, membran yapısında kabalaşmalar ve kısalmalar (a), Bruch membranında kırılmalar, kopmalar yer yer reaksiyonlar kollojen sentezi ar-



Şekil 4-Beyaz Işık (x60.000): **Ameliyat mikroskobu ışığı** RPE girintilerinde bozunma (a), Bruch membranında parçalanmalar ve düzensizlikler (b), Bruch membranında yeni sentezlenen kollojen lifleri (c) görülmektedir.



Şekil 5- Mavi ışık (x22.000)

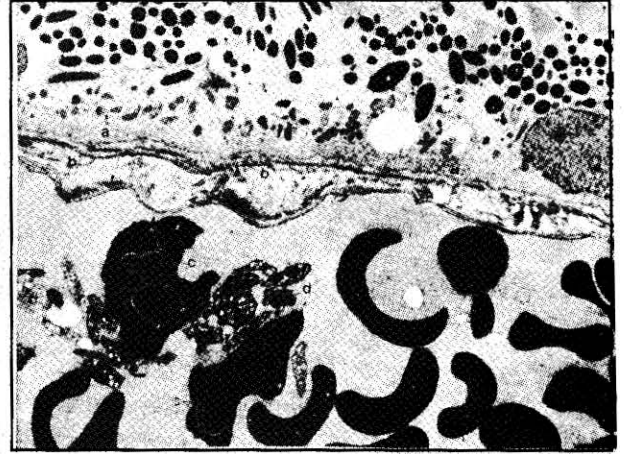


Şekil 6- Mavi ışık (x40.000)

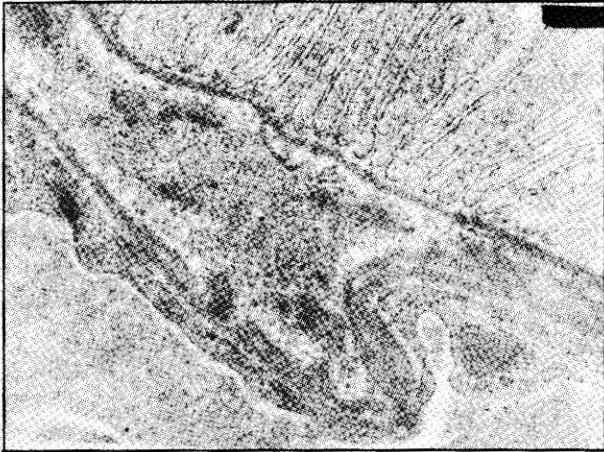
tışına bağlı genişlemeler (b), koriokapillaris kollojen sentezine uyan alanlarda eozinofil



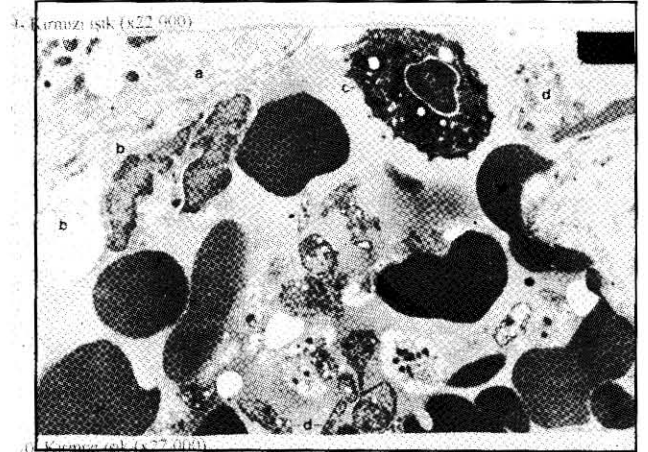
Şekil 7- Yeşil Işık (x20.000)



Şekil 9- Kırmızı Işık (x22.000)



Şekil 8- Yeşil Işık (x54.000)



Şekil 10- Kırmızı Işık (x27.000)

degranülasyonu (c) ve çevresinde trombosit aktivasyonu (d) görülmektedir.

4. TARTIŞMA

Güneşe bakmakla oluşan görme kaybı Eflatundan beri bilinmektedir. İlk kez ışığa bağlı akut körlüğün yazılı tanımı Botenus tarafından 17. yüzyıla yapılmıştır.¹⁵ Oftalmoskopun keşfi ile ilk kez eklips yanıkların retinal bulguları tarif edildi ve Birch-Hirschfeld gözlenen hasardan görülebilir ışığın sorumlu olabileceğini ileri sürdü.¹⁶ 1916'da ışığın retina üzerinde termal etkisi olduğunu düşünen Verhoef ve arkadaşları ilk kez yoğun ışık kaynaklarının etkilerini klinik olarak araştırdılar.¹⁷ 1966'da Noel ve arkadaşları düşük yoğunluktaki ışığın retinada termal olmayan hasar oluşturabileceğini gösterdiler.¹⁸ Ham ve arkadaşları

1976'da mavi ışık gibi kısa dalga boylu ışınların retinada fotokimyasal hasar oluştururken, kızıl ötesine yakın ışınların termal hasara yol açabileceğini vurguladılar.¹⁹

Bu çalışmaların ışığında değişik dalga boylarında ışıklarla ve değişik canlıların retinalarında, retinal fototoksitesiteyle ilgili konuyu aydınlatıcı mahiyette günümüze dek bir çok araştırma bildirildi.^{12, 13, 14, 18, 19, 21, 22} 1979 yılında ameliyat mikroskobu ışığının retinal hasar yaptığı gösterilmesinden sonra,²³ 1981'de iatrojenik retinal fototoksitesiteyle ilgili ilk çalışmalar yayınlanmaya başladı.²⁴ Önce ameliyat mikroskobu ışığının yol açtığı retinal hasar ile ilgili,^{24, 25, 26, 27} daha sonra muayene aletlerinin yol açtığı^{12, 28, 29} ve yakın tarihlerde de endoilluminatörlerle vitreoretinal cerrahi esnasında oluşan ışığa bağlı retinal

hasarlarla ilgili vakalarla ilgili birçok çalışma yayınlandı.^{30, 31, 32, 33}

Takiben retinal fototoksisiteden korunma ile ilgili neler yapılabileceği ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başladı.^{34, 35, 36} Deneysel çalışmalarda retinal fototoksisitenin vücut sıcaklığı artışı ile arttığı;^{18, 37} sıcaklığın düşürülmesinin koruyuculuğunun gösterilmesi sonrası özellikle vitrektomilerde infüzyon sıvısının soğutulması gereği vurgulandı.^{38, 39} Solanemla alınan oksijen miktarının artışı ile fototoksisiteinde arttığı gösterildi.^{40, 41, 42} sonrası 40 yaş altı lokal anestezi ile yapılan ameliyatlarda nazal oksijen verilmemesi, genel anestezi altındaki ameliyatlarda ise oksijen konsantrasyonunun düşük tutulması önerildi.⁴²

Bir çalışmada neonatal yoğun bakım üniterindeki prematür bebeklerde aydınlatma ışığının retinada serbest radikallerin oluşumunu artırarak prematür retinopatisi görülme sıklığını artırdığı,⁴³ diğer bir çalışmada oda aydınlatmasını %58 azaltmakla prematür retinopatisi görülme oranında %37'lere varan düşmeler görüldüğü bildirilmiştir.²⁰

Dikkat çekici diğer gelişmeler retina yaşlanmasında radyasyonun rolünün önemli olabileceğinin,⁷ ve retinada serbest radikallerin oluşmasının YMD riskini artırdığının⁴⁴ bunun da radyasyona bağlı fotokimyasal olaylarla arttığı gösterilmesi oldu.^{8, 19, 40, 45} Bu iddialar geniş epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu çalışmalarda özellikle düşük dalga boyundaki ışıklara maruziyetle YMD görülme sıklığının doğru orantılı arttığı bildirilmektedir.^{8, 9, 46}

Retinal Hasarın Oluşum Mekanizması

Elektromanyetik radyasyon iyonizan ve non-iyonizan olarak iki guruba ayrılır. 100 nm dalga boyunun altındaki radyasyonlar (X, gamma, kozmik ışınlar) dokularda iyonizasyon sebep olurlar ve yüksek penetrasyon gücüne sahiptirler ancak Atmosfer ve ozon tabakası tarafından tutulurlar. 100 nm üzerindeki radyasyon ise non iyonizan radyasyon olarak adlandırılır. Bunlardan 100-400 nm arası Ultraviyole radyasyonu oluşturur (UVR). Bunlarda bi-

yolojik etkilerine göre UVC (100-290 nm) tamamına yakını ozon tabakası tarafından tutulur. Güneş ve uzaydan yeryüzüne ulaşabilen radyasyonun ancak %5'i UVR'dir, bunda %3'ünü UVB (290-320 nm) oluşturur. kar yüzeyi UVB'nin %88'ini yansıttığı için akut kar körlüğüne neden olur.⁴⁷ %97'sini oluşturan UVA (320-400 nm) ise cilt bronzlaşmasını temin eder ve fotosensitiviteden sorumludur. Yüksek rakımlarda açık havada UVR en üst düzeydedir.^{48, 49, 50}

Görülebilir ışık ise 400 nm mavi ile 760nm kırmızı arasındadır ve 760 nm üzeri infrared radyasyon olarak adlandırılır. Kornea 300nm altındaki dalga boylarına karşı opaktır geçirmez, lens ise gençlerde 370 nm'den itibaren geçirmeye başlar yaşlandıkça geçirgenlik azalır. Tam geçirgenlik 400 nm üzeri dalga boylarındadır.

Retinada 400-1400 nm spektrum aralığında da en az üç tip mekanizma ile radyasyon hasarı oluşur. Mekanik, termal ve fotokimyasal.²⁰

Mekanik zedelenme çok kısa sürede (nanosaniye gibi) çok yoğun radyasyon düzeyleri ile oluşan foton akımlarının şok ve basınç dalgalarıyla atomlardan elektronları uzaklaştırıp molekülleri parçalaması ve dokuların yırtılmasıyla meydana gelir.⁵¹

Termal zedelenme ise nisbeten kısa süreli (0.1-0.5 sn) ve yoğun ışıkla veya uzun süre kızılötesi ışığa (infrared) maruziyet sonrası retinada 10C derece veya daha fazla ısı artışı ile fotokoagülasyon oluşur.^{36, 51}

Fotokimyasal hasar ise nisbeten zayıf enerjili fotonların moleküllerdeki elektronları eksite ederek bir üst enerji seviyesine çıkarmaları neticesinde gelişir. Bu nedenle genellikle fotokimyasal zedelenmeden ışığın görülebilir bölümü sorumlu kabul edilir. Fotonun eksite ettiği elektronu taşıyan moleküller daha kararsız hale gelir, hadise devam ettiği sürece kümülatif etki görülür.^{51, 52} Uyarılan elektron enerjisini bir oksijene aktarırsa singlet oksijen, hidrojen peroksit ve süperoksitler gibi son derece aktif serbest radikaller oluşur. Retinal fototoksisiteyi yönlendiren moleküllerde bunlardır.^{13, 42, 50, 53} Oluşan bu serbest radikaller hücre membranlarında zincirleme lipid peroksidas-

yonu başlatırlar. Bu kısır döngü iki-serbest radikalin birleşmesi veya antioksidan sistemlerle etkisizleştirilmeye çalışılır.^{54, 55}

Retinal fototoksisitenin şeklini ve miktarını etkileyen üç temel faktör ışığın gücü (Watt/cm²), süre (saniye) ve dalga boyudur. Dalga boyu ile retinal hasar şiddeti ters orantılı bir geometrik artış gösterir. Dalga boyu küçüldükçe fotonun enerjisi geometrik olarak artar.⁵⁶ Bu nedenle retinanın UVR ve mavi ışığa daha hassas olması beklenir.^{19, 56} Retinayı fototoksik hadiselerle hassas yapan sebeplerin başında, retinanın yüksek oranda oksijen içermesi, doymamış yağ asitleri gibi peroksidasyona duyarlı moleküllerin retinada diğer dokulardan fazla bulunması ve fotoreseptörlerle RPE'nin UVR'a çok hassas fotoabsorban maddeler içeren mitokondrilerden zengin olması^{2, 42, 52, 57} gelmektedir. Ayrıca artmış vücut ısısı ve oksijen basıncı ile şiddetlenen fotokimyasal olaylar makular fototoksisitenin asıl sebebi olarak görülmektedir.^{23, 38, 42, 50, 51, 55} Fototoksisitede 24-48 saatten önce retinada ki hasar klinik olarak izlenmektedir.^{11, 58}

Fotokimyasal yolla oluşan retinopatide asıl zedelenme bölgesi çeşitli yayınlarda fotoreseptörler ve RPE olarak bildirilmiştir.^{12, 13, 14, 21} Sınırlı sayıda bazı çalışmalarda Bruch membranındaki değişimlerden söz edilmiştir.^{12, 59} Bunlardan ilkinde Tso, uzun süreli indirekt oftalmoskop muayenesinin rhesus maymunlarının retinasında yaptığı değişiklikleri incelemiş ve 3 ay sonra RPE ile Bruch membran arasında spindle tarzında hücreler görüldüğünü ifade etmiş; diğer çalışmada ise Young ve Tso Bruch membranda görülen perisitlerin Bruch membranda fagositoz ve membranın yıkımını gerçekleştirebileceklerinden söz etmiştir. Diğer bir çalışmada malign melanom nedeni ile enükleasyon yapılacak bir hastanın gözüne 60 dakika ameliyat mikroskobu ışığı uygulanmış, 72 saat sonra enükleasyon yapılarak retinası elektron mikroskopik olarak incelenmiş, Bruch membranı ve koriokapillarisin sağlam kaldığı bildirilmiştir.¹⁴

YMD'nin histopatolojik incelemelerinde ise; patolojinin oluşmasında daha çok RPE-Bruch membranı-koriokapillaris tabakalarının

rol oynadığı, drusenin Bruch membranı dış ve iç kollejen tabakalarına hyalen madde birikimi sonucu oluştuğu bilinmektedir. YMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilen yumuşak drusenin, özellikle makula bölgesinde Bruch membranı iç tabakalarında kalınlaşmayı gösterdiği ve koroidal neovaskülerizasyonlar ve diskiform skarların makula bölgesinde Bruch membran kalınlaşması gösteren gözlerle görüldüğü bildirilmektedir.^{60, 61, 62}

Bütün bu çalışmaların ışığında özellikle RPE-Bruch membranı-koriokapillaris tabakalarını etkileyen bir makula hastalığı olan YMD hastalığının etiolojisinde rol oynayabileceği kabul edilen fototoksisite ile ilgili bir araştırmanın bu üç tabaka üzerinde yoğunlaşması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın teorik destekleri olarak;

1- Göze gelen ışığın büyük kısmının makulaya ulaşması, görülebilir ışığın fotokimyasal yolla retinopatiye yol açabileceğinin gösterilmesi,

2- Epidemiyolojik çalışmalarda ışığın maruz kalma oranı ile YMD gelişiminin attığının gösterilmesi,

3- Fototoksisite mekanizmasında kilit görev yapan ve fotokimyasal yolla oluşan oksidatif serbest radikalleri inaktive eden antioksidanlarla YMD tedavisinin başarılı bulunduğunun bazı yayınlarda söz edilmesi,^{63, 64} yaşlılarda antioksidan vitamin ve minarellerin barsaklardan emiliminin azalması⁶⁵ ile eser element ve vitaminlerin daha az alındığının gösterilmesi kabul edildi.⁶⁶

Çalışmamızda daha önceki araştırmaların aksine Bruch membranı ve koriokapillarisite önemli sayılabilecek değişiklikler tesbit ettik. Çalışmamızda mavi ışıkta daha fazla olmak üzere mavi beyaz ve kırmızı ışığın Bruch membranında YMD histopatolojik çalışmalarına uygun bir biçimde bozunmalara kırılmalara ve kollejen sentez reaksiyonuna yol açtığı görüldü. Kırmızı ışıkta ek olarak kollejen sentezi ve dejenerasyon alanlarında eozinofil degranülasyonu ve çevresinde trombosit kümelenmeleri görüldü. Burada gözlenen eozinofil degranülasyonun ve trombosit aktivasyonu izah edebilecek herhangi bir araştırmaya rasla-

yamadık. Özellikle kollojen reaksiyonunun gözlendiği değişik alanlarda belirlediğimiz bu reaksiyon, hasar bölgesinden salınan kemotaktik bazı maddelerin eozinofilleri davet ettiklerini ve degranülasyonuna neden olduklarını düşündürmektedir. Etraftaki trombositlerde görülen aktivasyon ise eozinofillerden salgılanan trombosit aktifleyici faktörlerin neticesi olmalıdır. Fototoksik bir olayda gözlenen bu immün uyarımın neden sadece kırmızı ışıkta gözlendiği, bu uyarım sonrası gelişecek hadiseler ile retinal fototoksisite ve immün sistem ilişkilerinin araştırılması ayrı bir çalışma konusu olabilir.

Yeşil ışıkta ise diğer ışıklardan farklı olarak Bruch membranının genelde sağlam kaldığı sınırlı bazı alanlarda kollejen sentez reaksiyonu olduğu gözlemlendi.

Daha önceki çalışmalarda retinal fototoksisitenin özellikle sensoryal retinada araştırılmış olması, Bruch membran seviyesinin genelde incelenmemiş olması, YMD bağlantılı olarak yapılan çalışmaların sınırlı sayıda oluşu ile kullanılan deney hayvanlarının ve metodlarının farklı olmasının, bizim çalışmamızda ortaya çıkan farklı sonuçları izah edebileceğini düşünüyoruz.

5. SONUÇ

Deneyisel modelimizin YMD için biyokimyasal ve histopatolojik esaslara uygun, geçerli bir deneysel model oluşturduğunu, bu konuda daha sonra yapılacak çalışmalara yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Hala YMD etiolojisindeki rolü tam aydınlatılamamış fototoksisite konusunda daha uzun süreli ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Fototoksisite ve YMD konusundaki çalışmalar, YMD histopatolojisindeki yeri kesin olan RPE-Bruch membran-koriokapillaris tabakalarında yoğunlaşarak, retinal fototoksisite oluşum mekanizması, kümülatif fotokimyasal reaksiyon-oksidatif serbest radikal oluşum sistemleri ile antioksidan sistemlerin ilişkisi daha ayrıntılı araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Mainster, MA: Light and Macular Degeneration.

EYE 1987; 1: 304-10.

2-Young RW. Solar Radiation and age Related Macular Degeneration Surv. Ophthalmol 1988; 32: 352-69.

3- Neely KA et al: Clinical Characteristics Epidemiology and Natural History of Age Related macular Degeneration. Ophthalmology, Clinics of North America. 1993 Vol: 6 No: 2. 21-306.

4- Hyman L: Age Related Macular Degeneration: Epidemiology of YMD. p: 1-31 Raven Press. Newyork 1992.

5- Newsome, DA.: Medical Treatment of Macular Diseases Ophthalmology Clinics of North America 1993; Vol 6 No: 2 307-15.

6- Lee BC and Sternberg P: Phototoksicity of Macula. Ophthalmology Clinics of North America 1993 Vol 6 No: 2 231-37.

7- Marshall C: Radiation and The Ageing Eye. Ophthalmol-Physiol, 1984 Vol 4 No: 4, 1-23

8- Taylor, HR et al: The long-term effects of visible light on eye. Epidemiology and Biostatistics. Arch Ophthalmol-Vol 110, Jan 1992; 99-104.

9- Karen J et al: Sunlight and Age Related Macular Degeneration The Beaver Dam Eye Study Arch Ophthalmol-Vol 111, April 1993; 514-18.

10- Geeraets GA, Berry ER: Ocular and spectral characteristics as related from lasers and other light sources. Am J Ophthalmol 68; 66: 15-20.

11- Michels, M., and Sternberg P: Operating microscope induced retinal phototoxicity Pathophysiology, clinical manifestations and prevention, Surv Ophthalmol 1990; 34: 327

12- Tso, M.O., Fine B.S.: Photic maculopathy produced by the indirect ophthalmoscope Am J Ophthalmol 1972; 73: 686-89

13- Tso M.O: Photic maculopathy in rhesus monkey. A light and electron microscopic study. Invest. Ophthalmol Visi Sci: 1973; 12: 17-34.

14- Green, W.R. and Robertson, R.M.: Pathologic findings of photic retinopathy in the human eye. Am J Ophthalmol 1991; 112; 15: 520-27.

15- Duke Elder, S. and MacFaul, P.A.: System of Ophthalmology, Vol. 14, pt.2 St Louis, C.V. Mosby, 1972, pp.837-916.

16- Birch-Hirschfeld, M.: Zum Kapitel der sonnenblendung des auges. Z. Augenheilkd. 1912; 28:324.

17- Verhoeff, F.H. et al: Pathological effects of radiant energy on the eye. Proc. Am. Acad. Arts. Sci. 1916; 51: 629-818.

18- Noell, W.K. et al: Retinal damage by lights in rats. Invest. Ophthalmol. 1966; 5: 450-73.

19- Ham, W.T. jr: Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. Nature 1976; 260: 153-5

20- Mainster, M.A.: Photic retinal injury. Retina, The CV Mosby Co. St. Louis, 1989; Vol 2: 749-57.

21- Ham W.T. et al: Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short wavelength light. Invest Ophthalmol Visi Sci, 1978; 17: 1029-35.

22- Putting. BJ. et al: Blue light-induced Dysfunction of the Blood retinal barrier at the pigment epithelium in albino versus pigmented rabbits. Exp. Eye Res: 1994; 58: 31-40.

23- Hochheimer, BF. et al: Retinal damage from light.

- Am J Ophthalmol 1979; 88: 1039-44.
- 24- Hocheimer, BF: A possible cause of chronic cystoid macular edema: The operating microscope. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 153-5.
- 25- Mc Donald, HR, Irvine AR: Light induced maculopathy from the operating microscope in ECCE and intraocular lens implantation. *Ophthalmology*, 1983; 90: 945-51.
- 26- Delacy, JJ., et al: Retinal photo-trauma during intraocular lens implantation. *Int. Ophthalmol* 1984; 7: 109-116.
- 27- Bymes G.A. et al: Photic maculopathy after extracapsular cataract surgery. A prospective study. *Ophthalmology* 1992; 99: 731-7.
- 28- Calcins JL., and Hochheimer BF: Potential hazards from specific ophthalmic devices. *Vis Res.* 1980; 20: 1039-53.
- 29- Mainster, MA, Ham WT jr Delori, FC: Potential retinal hazards. Instrument and environmental light sources. *Ophthalmology*. 1983; 90: 927-31.
- 30- Flynn, HW, Brod RD: Protection from operating microscope-induced retinal phototoxicity during pars plana vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1032.
- 31- Mc Donald HR, Harris MJ. *AM J Ophthalmol*, 111: 42-46, 1991 during PPV. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 521-23.
- 32- Kuhn, F. Morris R. Massey, M: Photic retinal injury from endoillumination during vitrectomy. *AM J Ophthalmol*, 1991; 111: 42-46.
- 33- Michels M. et al: Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during PPV. *AM J Ophthalmol*, 1992; 114: 287-96.
- 34- Fechner, PU., Barth R: Effect on the retina of an air cushion in the anterior chamber and coaxial illumination. *AM J Ophthalmol*, 1988; 106: 1032.
- 35- Sliney, DH: Eye protective techniques for bright light. *Ophthalmology* 1983; 90: 937-44.
- 36- Michels M, Sternberg, PJR: Operating microscope induced retinal phototoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations and prevention. *Surv Ophthalmol*. 1990; 34: 237-52.
- 37- Friedman, E, and Kuwabra T: The retinal pigment epithelium IV. The damaging effect of radiant energy. *Arch Ophthalmol* 1968; 80: 265.
- 38- Rinkoff J et al: Temperature dependent light damage to the retina. *Am J. Ophthalmol* 1986; 102: 452.
- 39- Zac, R, Jobbour, N, Brown S.: The effects of retinal hypothermia on argon blue laser lesion thresholds in vitrectomized rabbit eyes. *ARVO Abstracts. Supplements to invest Ophthalmol Vis Sci.* Philadelphia, JB Lippincott, 1988, p. 292.
- 40- Ham, WT Jr. et al: Basic mechanisms underlying the production of photochemical lesions in the mammalian retina. *Curr Eye Res.* 1984; 3: 165.
- 41- Ham, WT Jr. et al: *Cell and Developmental Biology of the eye. Microenvironment and Vision* New York, Springer-Verlag 1987; pp. 141-58.
- 42- Jaffe, G, et al: Retinal phototoxicity from the operating microscope. The role of inspired oxygen. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1130.
- 43- Glass P: Light and the developing retina. *Documenta Ophthalmologica* 1990; 74: 195-203.
- 44- Eye Disease Case Control Study Group: Antioxidant Status and neovascular YMD. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 104-9.
- 45- Noell, WK: Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes. *Vision Res* 1980; 20: 1163-71.
- 46- West, SK, et al: Exposure to sunlight and other risk factors for YMD. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 875.
- 47- Rosenthal, FS et al: The effect of prescription eyewear on ocular exposure to UVR. *Am J Public Health* 1986; 76: 1216-20.
- 48- Fishman GA: Ocular phototoxicity, Guidelines for selecting sunglasses. *Surv Ophthalmol* 1986; 31: 119-24.
- 49- Yanuzzi GA et al: Solar retinopathy; a photobiologic and geophysical analysis. *Retina* 198; 9: 28-43.
- 50- Taylor HR: Ultraviolet radiation and the eye: an epidemiologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1989; 87: 802-53.
- 51- Özmert, E: Işığa bağlı oluşan retina yaralanmaları. 1993; 2: 154-8.
- 52- Lawvill T. et al: Retinal damage secondary to chronic light exposure. *Doc Ophthalmol* 1977; 44: 379-402.
- 53- Byrnes GA et al: Photic maculopathy after extracapsular cataract surgery. A prospective study 1992; 99: 731.
- 54- Spector A: The search for a solution to senile cataracts. *Invest Ophthalmol Visi Sci* 1984; 25: 130-46.
- 55- Rao NA et al: Role of free radicals in uveitis. *Surv Ophthalmol* 1987; 32: 209-13.
- 56- Ham WT et al: Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 299-306.
- 57- Davidson, PC, Sternberg P. Jr: Potential retinal phototoxicity. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 497-501.
- 58- Ham WT, Jr Mueller HA: The photopathology and nature of the blue light and near UV retinal lesions produced by lasers and other optical sources. In Wolbarsht, ML(ed.) *Laser Applications in Medicine and Biology.* New York Plenum publishing Co. 1989, pp. 191-246.
- 59- Loeffler K.U. et al: Pathogenetic dynamics of YMD at the choroid - RPE - photoreceptor complex. *Ophthalmology Clinics of North America.* 1993; Vol 6 No: 2 345-58.
- 60- Green, WR, McDonnell PH, Yeo, JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 615-27.
- 61- Green WR, Key, SN: SMD in a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol soc.* 75: 180-254.
- 62- Sarks, SH: Ageing and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324-41.
- 63- Blaydes, JE, Bruce, RA et al: Symposium: Nutritional compliance and macular degeneration. Is it an untreatable disease. *Ocular Surgery News Supplement* 1991; 9 (7) : 1
- 64- Newsome DA et al: Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 192.
- 65- Englilsh-Wescott, JL et al: A comparison of zinc sulphate and oxide absorption in humans using an oral zinc tolerance test. *FASEB J* 5 (Supplement): 1991; A938.
- 66- Pennington JAT, et al: Mineral contents of foods and total diets: The selected minerals in food survey. *J Am Dietetic Asso* 1986; 86: 876.