

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Etiyopatogenezinde Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

ROLE OF ANTIOXIDANTS AND OXIDATIVE STRESS IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Dr. Özlem YENİCE,^a Dr. Sezen ÇAKIR,^a Dr. Haluk KAZOKOĞLU^a

^aGöz Hastalıkları AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Son yıllarda yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD)'nin patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Retina oksidatif strese hassastır. Göz için güneş ışığına maruz kalma en önemli oksijen radikali oluşma nedenidir. Retina vücuttaki metabolik aktivitesi en yüksek dokulardan biridir ve önemli bir oksijen radikali oluşum yeridir. Reaktif oksijen medyatörleri (ROM), hücre metabolizmasının veya fotokimyasal reaksiyonların sonucunda meydana gelebilir. Bu anlamda retina reaktif oksijen türlerinin oluşumu için uygun bir ortam teşkil eder. Öncelikle, retinadaki oksijen tüketimi diğer bütün dokulardan daha fazladır. İkinci olarak retina yüksek oranda ışınlanmaya uğrayan bir dokudur. Üçüncü olarak fotoreseptör dış segment zarları kolaylıkla okside olup hücreye zararlı zincir reaksiyonu meydana getirebilecek şekilde poliansatüre yağ asitlerinden zengin bir yapıya sahiptir. Dördüncü olarak nörosensöriyel retina ve retina pigment epiteli (RPE), yüksek miktarda ışığa duyarlı maddeler içermektedir. Ayrıca bunlara ilave olarak RPE'deki fagositozun kendisi de ROM oluşumu ile sonuçlanabilen oksidatif bir olaydır. Yaşlanma için en yaygın hipotez, serbest radikallere bağlı hücrelerde oksidatif hasar gelişmesidir. Bu hipoteze göre, serbest radikalleri parçalayan enzimler (süperoksitler ve peroksitler gibi) yaşa bağlı hasardan hücreleri korurlar. Zamanla oksidatif stresin birikimiyle geriye dönüşümsüz doku hasarı oluşur ve yaşlılığın fenotipik değişiklikleri görülür. Genetik veya çevresel faktörler gibi risk faktörleri varlığında oksidatif stres patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Retinada oksidasyondan korunmak için antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Serbest radikalleri ve peroksitleri parçalayan retina pigment epitelinin, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimleri ayrıca antioksidan vitamin olarak askorbik asit (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E) ve karotenoidleri (lutein ve zeoksantin) içerdiği bilinmektedir.

Bu derlemede, tüm bu mekanizmaların özetlenmesi ve son yıllarda vitaminler ve YBMD hakkındaki yayınların sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Maküla dejenerasyonu; antioksidanlar; vitaminler

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:114-121

Abstract

Recently, oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). Retina is very sensitive to oxidative stress. In eye, exposure to sun light is the most important mechanism for formation of oxygen radicals. Retina is one of the organs with highest metabolic activity and a common place for formation of oxygen radicals. Reactive oxygen mediators (ROM) may occur as the byproducts of cellular metabolism and photochemical reactions. Retina is an ideal environment for the generation of reactive oxygen species for several reasons. Primarily, oxygen consumption by the retina is much greater than by any other tissue. Secondly, the retina is subject to high levels of cumulative irradiation. Third, photoreceptor outer segment membranes are rich in polyunsaturated fatty acids, which are readily oxidized and which can initiate a cytotoxic chain-reaction. Fourth, the neurosensory retina and the retina pigment epithelium (RPE) contain abundant number of photosensitizers. Additional to all these, the process of phagocytosis by the RPE is itself an oxidative stress and results in the generation of ROI. Oxidative damage to cells by free radicals is a widely accepted hypothesis for aging. According to this hypothesis, enzymes that destroy free radicals (superoxides and peroxides) as protect cells against age-related damage. Irreversible tissue damage caused by such oxidative processes accumulates in time which we observe the phenotypic changes of aging. Oxidative stress results in pathological changes in the presence of genetic and environmental risk factors. In retina there are some antioxidant mechanisms for protection against oxidative stress. Retina pigment epithelium which degrades free radicals and peroxides includes several enzymes including catalase and superoxide dismutase and antioxidant vitamins such as ascorbic acid (vitamin C), α -tocopherol (vitamin E) and carotenoids (lutein ve zeoxanthine).

We aimed to summarize all the mechanisms of antioxidation and present recent literature about vitamins and AMD.

Key Words: Macular degeneration; antioxidants; vitamins

Geliş Tarihi/Received: 13.10.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özlem YENİCE
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İSTANBUL
yeniceozlem@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)

1. Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) Bruch membranı, koriokapillaris ve pigment epitelinin tutan ilerleyici, dejeneratif

ve çift taraflı bir hastalıktır.^{1,2} YBMD'nin tüm toplumda görülme oranı %1.7'dir.³ Günümüzde ortalama yaşam süresinin belirgin şekilde artış gösterdiği özellikle gelişmiş batı ülkelerinde bu hastalık 65 yaş üstü nüfusta oluşan doğal körlüklerin en sık nedeni haline gelmiştir.^{1,2} Bugüne kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın nedeninin ne olabileceği hususunda bizlere bazı ipuçları vermektedir. Hastalığın birden çok nedene bağlı olduğu düşünülmele birlikte genetik ve çevresel faktörlerin varlığında oksidatif stresin patogenezi önemli rol oynadığı bildirilmektedir.⁴⁻¹⁰ YBMD'nin patogenezi hakkında en son yerli yayın 1996 yılına aittir ve bu derlemede son on yıl içerisindeki gelişmelerin toparlanması amaçlanmıştır.¹¹

2. YBMD'de Patogenez

Normal yaşlanmanın bir uzantısı olarak göz dokularında da yaşlanma etkileri gözlenmektedir. Neden bu değişikliklerin özellikle maküla bölgesinde yoğunlaştığı ve bu olayların patogenezinin nasıl olduğu halen tam ve net olarak bilinmemektedir. YBMD'nun patogenezi açıklanabilmek için aşağıdaki teoriler öne sürülmektedir.

a. Hemodinamik model

Hemodinamik modelde yaşlanma ile birlikte vücudun diğer organlarında olduğu gibi sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarına lipoit maddelerin infiltrasyonu YBMD'nda olayı başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir. Lipoit birikimler sonucu koroidde kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir. Bunun sonucu olarak da göz ve beyin arterindeki göreceli dirençle ilgili olarak koroid perfüzyon basıncında azalma veya koriokapiller damar içi basınçta artma izlenir. Koroid perfüzyonunun azalması retina pigment epitelini (RPE) metabolizmasını etkileyerek RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Artmış koroid basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin (fotoreseptör dış segmentleri) atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranında lipoit infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, drusen ve bazal laminaların birikintilerinin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca artmış koroid basıncı retina pigment epitel dekolmanının da nedeni olabilir. Işık etkisi, antioksidan yetmezliği gibi faktörler de bu olayın geliş-

minde veya hızlanmasında yardımcı rol oynayabilirler. Ek olarak sistemik hipertansiyon da koroidde vasküler değişikliklere yol açabilmektedir. Hipertansiyon etkisi ile koroid damarlarında mikrovasküler hyalinizasyon, intimal kalınlaşma ve tıkanıklıklar meydana gelebilmektedir.^{12,13}

b. Sklera sertliğinin artması

Sklera sertliğinin yaşlanma ile arttığı ve bunda lipoit birikiminin önemli rol oynadığı zaten bilinmektedir. YBMD de ise sklera sertliği daha da artmıştır.¹⁴ Aynı şekilde hipermetrop gözlerde koroid perfüzyonunun düşük olması ve bunlarda koroid neovasküler membranların daha sık izlenmesi de hipermetropalarda sklera esnekliğinin azalmış olması ile açıklanabilir. Böylelikle bu dokularda azalmış esneklik kapasitesi ile dış etkilere duyarlılık artmakta dokuların dejenerasyonu ile birlikte yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda izlediğimiz bir takım klinik bulgular oluşmaktadır.

c. Oksidatif stres ve antioksidan yetmezliği

Bu teori, yaşlanma ve yaşa bağımlı hastalıkların reaktif oksijen mediatörlerince (ROM) oluşturulmuş olan hasarlanmalar nedeniyle meydana geldiğini öne sürmektedir. Yaşa bağlı oksidatif hasarın nedeni olarak kollajen, elastin, mukopolisakaritler, nükleer ve mitokondrial DNA'da yaşa bağımlı hasar ile lipofussinogenezise neden olan lipit peroksidasyonu gösterilmiştir.⁶ Sonuç olarak yaş ile birlikte sistemik oksidan birikimi artmakta ve antioksidan savunma mekanizmaları azalmaktadır.

3. Retinada Reaktif Oksijen Mediatörlerinin Oluşumu

Laboratuvar şartlarında ROM'lar, hücre metabolizmasının veya fotokimyasal reaksiyonların sonucunda meydana gelebilir. Bu anlamda retina ROM türlerinin oluşumu için uygun bir ortam teşkil eder. Öncelikle, retinadaki oksijen tüketimi diğer bütün dokulardan daha fazladır. İkinci olarak retina yüksek oranda ışınlanmaya uğrayan dokudur. Üçüncü olarak fotoreseptör dış segment zarları kolaylıkla okside olup hücreye zararlı zincir reaksiyonu meydana getirebilecek şekilde çok zincirli doymamış yağ asitlerinden zengin bir yapıya sahiptir. Dördüncü olarak nörosensöriyel retina ve RPE, yüksek miktarda ışığa duyarlı maddeler

çermektedir. Ayrıca bunlara ilave olarak RPE'deki fagositozun kendisi de ROM oluşumu ile sonuçlanabilen oksidatif bir olaydır.⁶

a. Retinal ışınlanma

Fotokimyasal retinal hasarlanma ilk olarak Ham ve ark. tarafından 20 maymunun retinalarının mavi ışık (441nm) ile 1000 saniye süreyle ışınlanması sonrasında histopatolojik bulgular şeklinde yayınlanmıştır.⁶ Burada, kısa dalga boylarındaki bu ışığın (mavi ışık) fotoreseptör dış segmentinde hasarlanmaya, RPE ve koroidde proliferasyona, mitotik figürlerin görülmesine ve atrofik YBMD'dekine benzer şekilde RPE'de pigment azalmasına neden olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılmış olan farklı bir çalışmada ışık hasarının belirgin etkisinin, fotoreseptörlerde seçici dejenerasyon olduğu bildirilmiştir. Bu patolojide uzun zincirli doymamış yağ asidinin (22:6ω3) indirgendiği ve sonucunda eşleşmiş bileşiklerin arttığı görülmüştür.

Doymamış çok zincirli yağların kaybı ve eşleşmiş bileşiklerin artışı, lipit hidroperoksitlerde anlamlı artış olması, retinal ışık ile retinal hasarlanmada lipit peroksidasyonunun rol aldığı yönünde kanıt teşkil etmektedir. Organisciak ve ark. ise retinadaki ışık hasarının oksidatif stres proteini olan hem oksijenazı (HO-1) ortaya çıkardığını göstermişlerdir.¹⁵ Buna ilave olarak sentetik bir antioksidanın sistemik olarak kullanımı sonrasında fotoreseptör kaybının belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda ışık ile retinal hasarlanmada oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

b. Poliansatüre yağ asitleri

Rod ve konlara ait fotoreseptör membranları; iyonlara pasif olarak geçirgen olan ve bunun sonucunda rodopsin gibi iç zar proteinlerinin hücre altında uygun dağılım ve dengelenmesini sağlayan bir lipit tabakası içerirler. Lipit tabakasının %50'sini çoklu doymamış yağ asitleri oluştururken kalan %50'si de proteinlerce oluşturulur. Dokozahegzanoik asit (DHA) (22:6ω3) tabiattaki en yüksek oranda çoklu doymamış olan yağ asididir ve rod fotoreseptör fosfolipidleri omurgasının yaklaşık %50'sini oluşturur. DHA altı adet çift bağ içerir. Doymamış yağ asitlerinin oksidasyona uğ-

rama potansiyelleri direkt olarak bu çift bağ sayısı ile ilişkili olduğundan retina doğal olarak lipit peroksidasyonuna çok açık bir doku haline gelmekte ve hücre zarlarındaki lipit peroksidasyonu hücre zarı ve yapısal bütünlüğü bozmaktadır.⁶

İnsan retinasındaki lipit peroksidasyonunun derecesi yaşa ve retinal lokalizasyona bağlıdır. De La Paz ve Andersan¹⁶ insan kadavrası gözünün merkezi ve periferik retinasındaki lipit peroksidasyonunu in vitro olarak karşılaştırmışlar ve arka kutup retinasının yaşa bağlı olarak daha fazla lipit peroksidasyonuna uğradığını göstermişlerdir.¹⁶ Ancak periferik retina için böyle bir sonuçta varamamışlardır. Daha sonraki dönemlerde periferik retina ile karşılaştırıldığında maküler alanda daha düşük düzeyde DHA bulunmuştur. Bu sonuç makülanın periferik retinaya göre daha fazla oksidasyona uğradığını göstermektedir.¹⁷

Görünen o ki, antioksidan savunma mekanizmasının en gerekli olduğu yer olan makülada antioksidan mekanizmalar yaşla birlikte azalmaktadır.

c. Retinal kromoforlar

Kromoforlar bir diğer adlarıyla fotosensitizatörler, ışığı emerek kimyasal reaksiyon oluşturan moleküllerdir. Fotokimyasal hasar, ultraviyole ve görülebilen ışığın bir kromofor tarafınca emilerek substratların elektronik geçiş ile uyarılmış konuma geçmesi şeklinde tarif edilebilir. Retinada bulunan kromoforlar ise rodopsin, lipofussin, melanin, sitokrom c oksidaz enzimi ve kanın içerisinde bulunan protoporfirin IX olarak belirtilmektedir.⁶

1. Rodopsin

Rodopsin, fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerinde bulunan ışığa hassas bir moleküldür. Opsin proteininin, A vitamini türevidir olan retinin (11-cis retinaldehit) ile birleşmesi sonucu meydana gelir.

Farelerde ışık ile oluşturulan rod hücresi hasarının hasarlanma öncesi rodopsin düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Rodopsin bağımlı ışık hasarının oksidatif tabiatı bir çalışmada vurgulanmış olup, antioksidan savunma mekanizmalarının artırılmasının, ışık hasarına karşı rodopsin miktarını yüksek tutabileceği belirtilmiştir.⁶

II. Lipofussin

Lipofussin kısa dalga boylu ışık ile uyarıldığında otofloresan olan bir lipid-protein kalıntısıdır. Nöral olan ve olmayan hücrelerde, metabolik olarak çeşitli şekillerde uyarılan mitoz sonrası hücrelerde lizozomların içerisinde meydana gelir. Yaşla birlikte birikmesinden dolayı “yaş pigmenti” olarak ta ifade edilip, hücresel duyarlılığın bir belirleyicisi olarak görülmektedir. RPE'deki lipofussin fagosite edilmiş fotoreseptör dış segmentinden kaynaklanır. RPE hücresinde tipik olarak bazal yarıda ve nükleus etrafında homojen granüller içerisinde depolanmışlardır. Bugün için lipofussin RPE'nin hücresel fonksiyonu ile ilgili bir gösterge olduğu yönünde gittikçe artan deliller vardır. Histopatolojik çalışmalarda yüksek lipofussin düzeyleri ile RPE hücresi ve komşu fotoreseptör hücre dejenerasyon düzeyleri arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. RPE hücresinin lipofussin ile hasarlanması ile ilgili olarak üç mekanizma öne sürülmektedir. Birincisi lipofussin sitoplazma içeriğini doldurduğundan metabolik aktivasyon için yer kalmamakta ve hücre mimarisi de bozulmaktadır. İkincisi lipofussin fotosensitizasyon görevi yaparak ROM meydana getirmekte ve bu durum komşu dokularda oksidatif hasar oluşturmaktadır. Üçüncüsü RPE'nin temizleme fonksiyonu durdurulmakta ve bunun sonucunda RPE hücre içi ve hücre dışı birikimleri temizleme kabiliyetini yitirmektedir.⁶

III. Melanin

Bugün için melanine yönelik genel düşünce melanin bağımlı fotooksidasyonun önemsiz olduğu yönündedir.

IV. Sitokrom c oksidaz

Sitokrom c oksidaz, oksidatif fosforilasyonda rol alan önemli bir enzimdir. Emilim derecesi indirgenme derecesine bağlıdır ve indirgenmiş halinde 440 nm'de emilim pikine sahiptir. Bu nedenle ışıkta oluşturulan retinal hasardan mitokondriyal solunum enzimlerinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür.⁶

Sitokrom c oksidaz bir majör retinal kromofor olsa da, fotokimyasal hasarlanmada mitokondrilerden zengin olan fotoreseptör iç segmentinin elip-

soid bölgelerinde büyük çaplı yapısal değişikliklerin oluşmaması şaşırtıcıdır.

V. Kanun içerisindeki fotosensitizatörler

Protoporfirin IX bir hemoglobin öncüsüdür. Eritrosit ve plazma içerisinde bulunur ve mavi ışığa bırakılırsa serbest oksijen ve süperoksit anyonu meydana getirir. Bazı yazarlar YBMD'deki retinal hasarın yüksek düzeyde damarlanma gösteren koriokapilleristeki kanun içerisinde bulunan ışığa duyarlı maddeler nedeniyle oluşan oksidatif süreçten kaynaklandığını öne sürmüş olsalar da bu fikir bugün için çok fazla kabul görmemektedir.⁶

d. Respiratuar hasar

Reaktif oksijen medyatörleri fagositoz esnasında oluşurlar. Fotoreseptör dış segmentinin RPE tarafınca fagositozu esnasında ekstrasellüler H₂O₂ üretiminin yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir.⁶ Başka bir deyişle fotoreseptör dış segmentinin RPE tarafınca fagositozu RPE'nin en önemli görevi olmasına rağmen oksidatif bir strestir ve YBMD'nin patogenezinde rol alması muhtemeldir.

4. Retinada ROM'lara Karşı Korunma (Antioksidanlar)

a. C vitamini

Organisciak ve ark. yaptıkları çalışmada sıçanlara L-askorbik asit ve askorbik asit türevleri_ente edip kuvvetli ışığa maruz bırakmışlar ve çalışma sonucunda C vitamini verilmesinin retinadaki askorbat düzeyini arttırdığı ve bu durumun da sıçanlarda doza bağımlı olarak ışık hasarı nedeniyle oluşturulan rod hücresi kaybından koruduğu görülmüştür (%38'lik kontrol grubuna karşılık %57-%62). Çalışmada aynı zamanda bu askorbat takviyesinin rod dış segmentteki dokosaheksanoik asidi de koruduğu ortaya konularak, C vitamininin bu yolla antioksidan etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.¹⁸

b. E vitamini

E vitamini, hücre duvarlarında oksidatif zinciri en güçlü şekilde engelleyen antioksidandır. α-tokoferol, β-tokoferol, γ-tokoferol, δ-tokoferol isimlerinde dört şekilde bulunur. Bunların arasında en kuvvetli serbest radikal temizleyici olan ve insan retinasında en yüksek oranda bulunan formu α-tokoferoldür.

Retina rod dış kısmı ve RPE yüksek düzeyde α - tokoferol barındırır. Diyetle alınımı ile bu dokular- daki düzeyi orantılıdır. Yapılan çalışmalarda RPE'deki E vitamini düzeylerinin nöral retinadakine oranla 4-7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bugün için E vitamininin retinayı oksidatif ha- sardan koruduğu şu bilgilerle desteklenmektedir; 1) E vitamini yetersizliğinde retinada dejenerasyon meydana gelir, RPE'de yüksek miktarda lipofussin birikimi olur ve rod dış segmenti ile RPE'de çoklu doymamış yağ asitlerinde azalma olur; 2) Sığır gözlerinde yapılmış olan in vitro çalışmalarda, rod dış segmentlerinin oksidatif stresten etkilendiğinde hücre zarı yapısının bozulduğu ve bu patolojinin ise yüksek düzeydeki iç E vitamini ile engellene- bildiği gösterilmiştir.⁶

c. A vitamini

A vitamini görme için esansiyel bir maddedir ve retinada rodopsinin rejenerasyonu için 11- cis- transretinalin öncüsü olarak bulunmak zorundadır. A vitamini; alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) olmak üzere 3 şekilde bulunur. De- neysel olarak yapılmış bir çalışmada rod hücreleri fosfolipitlerinden elde edilmiş olan retinol, fizyolo- jik miktarlarda içine ilave edilmiş ve bu şekilde lipitlerin oksidasyondan korunduğu görülmüştür. Bu nedenle düşük düzeydeki retinolün çok daha büyük miktarlardaki hücre zarı lipitlerini koruyabi- leceği vurgulanmıştır.¹⁹ A vitamini ayrıca oksidatif hasara uğramış olan hücrelerin onarımında da rol almaktadır.

d. Karotenoidler

Karotenoidler fotosentez yapan organizmalar- da doğal olarak oluşan, esansiyel yapıda ve ışık enerjisini abzorbe etme özelliğine sahip pigment- lerdir. Memelilerde bu bileşenler diyet ile alınır. Tipik batı diyetinde 40-50 çeşit karotenoid vardır ve bunlardan yaklaşık 34 tanesi insan sütü ve se- rumda tespit edilmiştir. Bazı karotenoidler A vita- minine dönüşebilirler ve pro-vitamin A aktivitesine sahiptirler. Direkt antioksidan etkileri bugün için tam olarak bilinmese de serbest oksijeni ve duyarlı maddeleri ortadan kaldırdıkları ve de lipit peroksi- dasyonunu engelledikleri üzerinde durulmaktadır.²⁰ Ancak, karotenoidlerin farklı antioksidanlar ile

iletişime girdikleri gösterilmiştir.²¹ Örneğin, karo- tenoidler α -tokoferolün tamirinde rol alıyor ve C vitamini ile sinerjistik olarak oksidatif hasara karşı çalışıyor gibi görünmektedir.⁶

e. Antioksidan enzimler

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz retinayı oksidatif stresten koruyan mekanizmaların bir parçasıdır ve her üçü de fotoreseptörlerde ve RPE'de bulunurlar.

f. Çinko

Çinko insan gözünde düzeyi en yüksek olan eser elementtir. Cu ve Zn, süperoksit dismutaz enziminde (SOD) kofaktör olarak görev alıp katalaz aktivitesinin düzenlenmesinde de sorumlu olduğundan memelilerin antioksidatif sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalının ($2O_2$) hidrojen iyo- nu (H^+) ile birleştirilerek hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülmesini sağlar. Hidrojen peroksit ise katalaz ile oksijen ve suya parçalanır. Böylelikle vücutta oluşan ROM'lar yok edilir. Her ne kadar bu bilgiler nedeniyle çinkonun yaşa bağlı maküler hastalıklardan korunmada görevli olduğu fikrine varılabilse de bugün için yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar bu düşüncüyü düşük düzeylerde destekleyebilmektedir. Eye Disease Case Control Study (EDCC) ve Beaver Dam Eye Study (BDES) serum çinko düzeyleri ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir.^{22,23} Stur ve berabe- rindekiler de benzer sonuçlara varmışlardır.⁶ Bu- nunla ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı so- nuçlar elde edilmiştir. Öyleki National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) A ve C vitamininden zengin bir diyetin YBMD ile negatif korelasyon gösterdiğini yayınlamışken, EDCC ve BDES ağızdan yüksek olarak alınan C vitamini koruyucu etkinliğinin olduğunu bulmuşlardır.²⁴ Ancak daha sonraki çalışmalarında bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlar- dır.^{25,26} O nedenle bugün için diyetdeki C vitamini ve YBMD arasındaki ilişkinin saptanması için daha uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır.

5. Plazma ve Serum Antioksidan Seviyeleri ve YBMD

a. Plazmada C vitamini düzeyleri ve YBMD

EDCC çalışması, plazmadaki düşük C vitamini düzeylerinde artmış YBMD riski bulunduğunu, buna karşılık yüksek düzeylerin ise koruyucu olmadıklarını ortaya koymuştur. Daha sonra plazma karotenoidleri, selenyum, askorbat ve E vitamininden oluşturulmuş olan antioksidan oranlarının YBMD ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) ve POLA çalışmalarında ise bu bulgularla birliktelik göstermeyen sonuçlar elde edilmiştir.⁶

b. Diyetteki E vitamini ve YBMD

Yağların içerisindeki α -tokoferol düzeylerinin değişkenlik göstermesinden dolayı yağların uzun süreli tüketimi ile ilgili bir sorgulamayla, diyetteki E vitamini alımın düzeylerinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Örneğin; kişiler kullandıkları yağın markasını sık olarak değiştirirler ve hazır alınan gıdalar içerisindeki yağlar direkt olarak kontrol edilemez. Ayrıca E vitamini preperatlarının biyoyararlanımları da kişiden kişiye farklılık gösterir.

Bugün sadece BDES ve EDCC çalışmaları diyetteki E vitamini alımını ile YBMD arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmişlerdir. BDES, diyet ile en yüksek düzeyde vitamin E alan gruba karşın en düşük alan grupta büyük maküler druzen varlığı açısından anlamlı bir risk artışı göstermiştir. Ancak diyet ile alınan toplam E vitamini (diyet veya takviye) veya son zamanlardaki (hastalığın başlangıcından itibaren 5 yıl) E vitamini düzeyi göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin bozulduğu görülmüştür.²⁶ EDCC'de diyetteki vitamin E ile eksudatif YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.²⁷

c. Plazma E vitamini düzeyleri ve YBMD

Bugün için POLA çalışması plazma α -tokoferol ile YBMD arasındaki ilişki açısından yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmadır ve kan E vitamini değerleri ile YBMD arasında zayıf da olsa negatif bir ilişki bulabilmiştir. Lipit standardize α -tokoferol düzeyleri ile erken ve geç YBMD arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.⁶

d. Diyetteki A vitamini ve YBMD

NHAES, A vitamininden zengin yiyecekleri haftada en az bir defa tüketen kişilerde, haftada bir defadan daha az tüketenlere göre YBMD riskinde %40 oranında bir azalmayı göstermişken (Tekler oranı: 0.59; güven aralığı 0.37-0.99),²⁸ farklı çalışmalarda bu anlamda bir ilişki saptanamamış ve bu durumun aynı gıdalarda bulunan karotenoidlerden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir.^{26,29} Benzer şekilde BDES'de diyet ile alınan total A vitamini (pro-vitamin A, karotenoid ve retinol) veya sadece diyetle alınan retinol ve erken YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak pro-vitamin A alımı ile erken YBMD arasında düşük düzeyli bir ilişki bulunurken (Tekler oranı: 0.29) pro-vitamin A karotenoidleri ile büyük druzen varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.²⁶ Büyük druzen neovasküler YBMD gelişiminde risk oluşturduğundan, bu sonuç dolaylı olarak eksudatif YBMD ile de etkileşimde bulunacaktır.

e. Diyetteki karotenoidler ve YBMD

EDCC çalışması, diyet ile zengin karotenoid alımının YBMD'ye karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur.²⁵ Diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurularak yapılmış olan bu çalışmada yüksek düzeydeki karotenoid alımını ile YBMD'de yaklaşık %48 oranında bir risk düşüşü elde edildiği görülmüştür (Tekler oranı: 0.57, güven aralığı 0.35-0.92). BDES'de benzer olarak; yüksek α -karoten, β -karoten ve pro-vitamin A karotenoidlerinin alımının, bazal düzeyde pro-vitamin A alımına göre 5 yıllık takipte, büyük druzen oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir.²⁶ Karotenoid alımını ve YBMD arasındaki ilişkiyi araştıran iki farklı çalışmada ise sadece β -karoten göz önünde tutulmuş ve bu patoloji ile ilgili anlamlı bir koruyuculuk gösterilememiştir.^{30,31}

f. Serum karotenoid düzeyleri ve YBMD

EDCC çalışması lutein, zeaksantin, α -karoten, β -karoten, kriptoksantin ve likopenin içinde bulunduğu karotenler grubunun orta ve üst seviyelerdeki kan düzeylerinde, düşük kan düzeylerine göre YBMD riskini azalttığı yönünde anlamlı bir ilişki elde etmiştir.²⁷ BDES çalışması ise bu bulguları

desteklememesine rağmen düşük likopen düzeyleri ile YBMD artışı arasında bir ilişki ortaya koymuştur.³² Yine diğer antioksidanlarda olduğu gibi bu grupta da bu bulguları desteklemeyen çalışmalar ortaya konulmuştur.

Epidemiyolojik çalışmalar alınan yüksek doz antioksidan vitaminlerin (Vitamin C ve E) maküladaki çoklu doymamış yağ asitlerini oksidasyondan koruyarak YBMD riskini azalttığını göstermektedir. AREDS; YBMD'da yüksek doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir. Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta veya ileri derecede YBMD'da ilerlemeyi %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir.^{33,34} Maküla pigmenti olan lutein ve zeaksantin retinaya kadar gelen ve oksidatif stres oluşturan mavi ışığı absorbe eder. Diyetle fazla lutein ve zeaksantin alımı YBMD oluşum riskini azaltmaktadır.

Bütün bu bilgilerin varlığında dahi, ülkemizde yapılan çalışmalarda da antioksidan seviyelerinin farklı YBMD seviyelerinde değişkenlik göstermediği ve vitamin tedavisinin de takiplerde hastalığın seyri üzerinde etkili olmadığı hem yerli bir derlemede hem de AREDS'nin son yayınında bildirilmiştir.³⁵⁻³⁹ Bu nedenle YBMD'nin patogenezinde antioksidanların rolü bilinmesine rağmen tedavide kullanımı halen tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Podos S, Yanoff M. Macular disorders. In: Jay L Federman, Peter Gouras, Herman Schubert, M Madison Slusher, Tamara R Vrabec, eds. Retina and Vitreous. Hong Kong: Gower medical Publishing 1991:1-12.
2. William T, Edward AJ. Acquired macular disease. In: H Richard Mc Donald, Howard Schatz, Robert N Johnson, Daniel Madeira, eds. Duanes Ophthalmology on CD-ROM. Philadelphia: Corporate Technology Ventures, 1995.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;99:933-43.
4. Uçgun Nİ, Yıldırım Z, Fikret CZ ve ark. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Serum Askorbik Asit, Çinko ve Bakır Seviyeleri Retina-Vitreus 2004;12:108-11.
5. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Age-Related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. Arch Ophthalmol 1999;117:1384-90.
6. Beatty S, Koh HH, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmol 2000;45:115-34.
7. Frank V, Amin RH, Puklin JK. Antioxidant enzymes in the macular retinal pigment epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1999;127:694-709.
8. Klein R, Klein BEK, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: The relation of age related maculopathy and smoking. Am J Epidemiol 1993;137:190-200.
9. Delcourt C, Diaz JL, Panton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age related macular degeneration, The POLA study. Arch Ophthalmol 1998;116:1031-5.
10. Bardak Y, Çekiç O, Güven C, Taştan H. Ratlarda sigara dumanının retinal toksisitesi (Yaşa bağlı maküla dejeneresansı için elektron mikroskopik model çalışma). Retina-Vitreus 1999;7:188-95.
11. Bavbek T. Yaşa bağlı maküla dejeneresansı fizyopatoloji ve tedavide yeni görüşler. Retina-Vitreus 1993;1:197-203.
12. Funk RW, Rohen JW. Comparative morphological studies on blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. Exp Eye Res 1985;40:191-203.
13. McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluorescein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. Arch Ophthalmol 1993;11:704-5.
14. Friedman E, Ivry M, Ebert E, et al. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. Ophthalmol 1989;96:104-8.
15. Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, et al. Light history and age-related changes in retinal light damage. Invest Ophthalmol 1998;39:1107-16.
16. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:3497-9.
17. Van Kuijk FJ, Buck P. Fatty acid and composition of the human macula and peripheral retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:3493-6.
18. Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, et al. The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:1580-8.
19. Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. Exp Eye Res 1999;68:693-02.
20. Hayreh SS. in vivo choroidal circulation and its watershed zone. Eye 1990;4:273-89.
21. Edge R, Mc Garvey DJ, Truscott TG. The carotenoids as anti-oxidants-a review. J Photochem Photobiol 1997;B41:189-200.
22. The Eye Disease Case-Control Study group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992;110:1701-8.
23. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al: Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. Arch. Ophthalmol 1995;113:1518-23

24. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988;128:700-10.
25. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamin A, C and E and advanced age related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA* 1995;22:273-78.
26. Vanden Langenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, et al. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:204-14.
27. The Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-9.
28. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 1988;118:75-86.
29. Smith W, Mitchell P, Webb K, et al. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;196:761-7.
30. Klein R, Wang Q, Klein BE, et al. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:182-91.
31. Kritchevsky SB, Muldoon MF. Oxidative stress and aging: still a hypothesis. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:873-5.
32. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1518-23.
33. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Age-Related Eye Disease Study Report Number 6: Age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs. epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;132:668-81.
34. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Age-Related Eye Disease Study Report Number 8: 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. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
35. Öztürk F, Bayraktar Z, Aydın A, Abbanoğlu F, Koç B, İşiner A. Yaşa bağlı maküla dejeneransında eser elementler. *Retina-Vitreus* 1993;1:148-51.
36. Menteş J. Yaşa bağlı maküla dejeneransında nutrisyonel ve farmakolojik tedavi. *Retina-Vitreus* 1998;6:164-70.
37. Abbanoğlu F, Bayraktar Z, Bayer A. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde ginkgo biloba sonuçları. *Retina-Vitreus* 1993;1:152-5.
38. Lee M, Jampol MD. Age-Related Eye Disease Study-Two years later. *Arch Ophthalmol* 2003, 121:1634-6.
39. Age-Related Eye Disease Study Report Number 13: Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:716-26.