

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkan: Prof. Dr. Kutay Andaç

123659

**Yaşa Bağlı
Makula Dejeneresanslarında
Antioksidan İndeks Tayini**

123659

**Uzmanlık Tezi
Dr. Serhad Nalçacı**

**Yöneten
Prof. Dr. Jale Mentеш**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İzmir, 2002

ÖNSÖZ

Bu çalışmada yaşa bağlı makula dejeneresansı patogeneğinde rol aldığı kuvvetle düşünölen antioksidanlar araştırılıp yaşa bağlı makula dejeneresansı hastaları ile olan ilişkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Henüz dün gibi başlamış olduğumu hissettiğim uzmanlık eğitimimde bugün uzmanlık tezimi veriyor olmak bana tarif edilemeyecek duygular yaşatıyor. Yaklaşık beş yıl kadar kısa sayılamayacak bir dönemde acısı ve tatlısı ile birçok duyguyu paylaştığım, birlikte olmaktan ve uzmanlık eğitimim vesilesi ile tanışıp birlikte çalışma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocalarım, uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire hanımlar ve personel arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle tezimi oluşturmuş olan bu çalışmanın her aşamasında ve de uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübesi ile bana yol göstermiş olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Jale Menteş'e şükranlarımı sunarım. Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde fikirlerini benimle paylaşan ağabeyim sayın Uz.Dr. Tansu Erakgün'e de ayrıca teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden birçok şeyi öğrendiğim anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Kutay Andaç ve diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Günay Haznedaroğlu, Prof. Dr. Kemal Pamukçu, Prof. Dr. Mahmut Kaşkaloğlu, Prof. Dr. Ayşe Yağcı, Doç. Dr. Cezmi Akkın ve Doç. Dr. Süheyla Köse'ye bu vesile ile teşekkür ederim.

Uzmanlığa giden süreçte bilgi, yardım ve sabırları ile devamlı olarak yanımda ve de yakınımnda hissettiğim uzmanlarımız sayın Uz.Dr. Ömer Seymenoğlu, Uz.Dr. Halil Ateş, Uz.Dr. Sait Eğrilmez, Uz.Dr. Önder Üretmen ve Uz.Dr. Filiz Afrashi'ye ayrıca müteşekkirim.

Tez çalışmam esnasında biyokimyasal analizleri gerçekleştiren ve de sonsuz yardım ve katkılarını görmüş olduğum Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç.Dr. Dilek Özmen başta olmak üzere sayın Doç.Dr. Nevbahar Turgan, sayın Doç.Dr. Işın Mutaf ve sayın Doç.Dr. Sara Habif ve ekibine şükranlarımı sunarım.

Ayrıca klinik çalışmalarımız boyunca uyumlu ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım, birlikte güzel günler geçirdiğimi düşündüğüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, ve de yardımcı personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emek ve desteği olan aileme de şükranlarımı sunarım.

Dr. Serhad Nalçacı

İzmir, 2002

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	1
EKSUDATİF TİPTE YBMD'DA PATOGENEZ	2
Patogenezde Retina Pigment Epitelinin Rolü.....	3
Patogenezde Bruch Membranının Rolü.....	3
Patogenezde Koroideanın Rolü.....	5
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSININ GELİŞİMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ	6
I. TEMEL BİYOKİMYA	6
A) Oksidatif Reaksiyon.....	6
B) Reaktif Oksijen Mediatorleri.....	7
C) Reaktif Oksijen Mediatorleri ve Hücrel Hasarlanma.....	8
D) Oksidatif Strese Karşı Savunma Mekanizmaları.....	8
II. RETİNADA REAKTİF OKSİJEN MEDIATÖRLERİNİN OLUŞUMU	9
A) Retinal Işınlanma.....	9
B) Poliansatüre Yağ Asitleri.....	10
C) Retinal Kromoforlar.....	11
D) Respiratuar Hasar.....	12
III. OKSİDATİF STRES ve YBMD: KANITLAR	13
A) Oksidatif Stres ve Yaşlanma.....	13
B) YBMD ve ANTIOKSİDANLAR.....	14
1. C Vitamini.....	14
2. E Vitamini.....	15
3. A vitamini.....	16
4. Karotenoidler.....	17
5. Antioksidan Enzimler.....	18
a) Superoksid Dismutaz.....	18
b) Glutasyon Peroksidaz.....	18
c) Katalaz.....	18
6. Çinko.....	19
C) YBMD ve PRO-OKSİDANLAR.....	19
EKSUDATİF TİP YBMD GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	20
EKSUDATİF YBMD'DA KLİNİK	21
AYIRICI TANI	23
TEDAVİ	24
MATERYAL ve METOD	25
1) Hasta ve Kontrol Grubunun Hazırlanması.....	25
2) Oftalmolojik Muayene.....	26
3) YBMD Derecesinin Belirlenmesi.....	26
4) Biyokimyasal Ölçümler.....	26
a) E Vitamini, A Vitamini, β -Karoten.....	27

b) C Vitamini.....	27
c) Çinko (Zn).....	27
d) Glutasyon Peroksidaz (glutasyon-Px).....	27
e) Superoksit Dismutaz.....	28
f) Katalaz.....	28
g) Total Antioksidan Kapasitesi (TAK).....	28
h) Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL.....	29
5) İstatistik Yöntemler.....	29
SONUÇLAR.....	30
TARTIŞMA.....	31
ÖZET.....	41
EKLER.....	43
KAYNAKLAR.....	51



GİRİŞ

Diskiform makula dejeneresanslarının (DMD) en önemli nedeni olan yaşa bağlı makular dejeneresanslar (YBMD) bruch membranı, koriokapillaris ve pigment epitelini tutan progresif dejeneratif, bilateral bir hastalıktır.¹⁻⁴ YBMD'nin tüm popülasyonda görülme oranı %1.7'dir.⁵ Günümüzde ortalama yaşam süresinin belirgin şekilde artış gösterdiği özellikle gelişmiş batı ülkelerinde bu hastalık 65 yaş üstü nüfusta oluşan legal körlüklerin en sık nedeni haline gelmiştir.^{1-3, 6} Altmışbeş ile yetmişdört yaş arası popülasyonun %11'ini etkilerken, 74 yaş üzerindeki olgularda bu oran %28'lere çıkmaktadır.⁵ Bu anlamda Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve Avusturalya'da 65 yaş üstü popülasyonda en sık, 45-65 yaş arasında ise diabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıktaki körlük nedenidir. Her yıl 165.000 yeni vaka saptanmakta ve 65 yaş üstü nüfusta her yıl 15.000 vakada legal körlük oluşmaktadır. O nedenle gelecek 30 yıl içinde 65 yaşın üzerindeki hasta popülasyonunun iki katına çıkacağı beklendiğinden yasal körlüğe sahip hasta sayısının da iki katına çıkacağı görülmektedir.⁷

YBMD hastalarının %75'ini retina pigment epiteli (RPE), koriokapillaris ve dış retinal atrofi ile seyreden 'kuru tipte YBMD' oluşturmaktadır. Kalan %25 hastayı ise eksudatif tipte YBMD oluşturmaktadır. YBMD hastalarının yaklaşık %10-15'inde ileri düzeyde görme kaybı meydana gelmektedir. İleri düzeyde görme kaybı meydana gelen hastaların ise yaklaşık %75-80'ini, geç dönemlerinde hemorajinin eşlik ettiği, RPE altı koroidal neovaskülarizasyon (KNV), eksudatif retina dekolmanı, seröz veya hemorajik pigment epiteli dekolmanı (PED), diskiform skatrizasyon, retinal atrofi ile seyretmekte olan eksudatif tipte YBMD oluşturmaktadır.⁸

Eksudatif tipte YBMD, görüldüğü gibi özellikle 60 yaş ve üzerindeki insanların görmeleri için büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Günümüzde ortalama yaşam süresi 60 yaş ve üzerindedir. Bu durum özellikle artan yaş ile birlikte orantılı olarak artan YBMD oluşumu için en önemli risk faktörüdür. Yani insanların yaşam süreleri arttıkça bu hastalığa yakalanma olasılıkları ve ileri dönemlerde de yasal olarak kör olabilme riskleri artmaktadır.

Bugün için hastalığın tedavisi ile ilgili birçok yöntem ortaya konulmuşsa da, en sık kullanılan laser tedavisi de dahil olmak üzere etkin bir tedavi yöntemi şu an için yoktur.

Patolojiye etiyolojik açıdan bakıldığında; ne yazık ki etiyoloji hakkında da kesin bir bilgiye sahip değiliz. Etiyoloji kesin olarak ortaya konabilirse YBMD açısından risk taşıyan hastalar, patoloji ortaya çıkmadan bulunup engellenebilecek veya ortaya çıksa bile patolojinin progresyonu engellenebilecektir.

Bugüne kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın etiolojisinin ne olabileceği hususunda bizlere bazı ipuçları vermektedir. İşte bu anlamda; oksidan ve antioksidan ajanların, diğer birçok oküler veya ekstraoküler patolojinin etiolojisinde rol aldığı düşünüldüğü gibi, YBMD etiolojisinde de rol aldığı düşünülmekte ve kanıtlar aranmaktadır. Bu düşünceye göre YBMD etiolojisinin oksidatif ve antioksidatif mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı sanılmaktadır.

İşte bu temeller üzerine oturtulmuş olan çalışmanın amacı; hasta ile normal kişiler arasındaki olası antioksidan düzey farklılıklarını kan tetkikleriyle ortaya koymaktır. Çalışma sonucunda bu fikri destekleyebilecek kanıtlar elde edilebilirse, daha ileri dönemlerde kan antioksidan düzeylerini ve etkinliğini eksojen olarak artırmanın, endojen antioksidan mekanizmalarda yetersizlik var ise bunu ortadan kaldırmanın ve belkide bunu çok önceleri genetik olarak tespit edebilmenin yolları araştırılabilecektir. Daha ileri teknolojiler varlığında ise belki de endojen antioksidatif mekanizmaların genetik olarak artırılması ile ilgili yöntemler ortaya konulmaya çalışılacaktır.

GENEL BİLGİLER

EKSUDATİF TİPTE YBMD'DA PATOGENEZ

Fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koriokapillaris hem strüktürel hem de fonksiyonel olarak birbirleriyle sıkı ilişki içindedirler.⁴ Fotoreseptörlerin düzgün bir şekilde beslenebilmeleri için RPE, Bruch membranı ve koriokapillarisin görevlerini en iyi şekilde yerine getirmeleri gereklidir. Dolayısıyla birinde oluşacak bir patoloji diğerlerin işlevini de etkileyecektir.

YBMD'nin patogenezi bugün için tam olarak açıklanamamış olsa da patolojinin bu tabakalar arasındaki normal etkileşimin bazı nedenlerden dolayı bozulması nedeniyle ortaya çıktığı bilinmektedir.

Eksudatif YBMD'de sekonder patoloji; koriokapillaristen kaynaklanıp Bruch membranına penetre olan, kalınlaşmış RPE bazal membranı ile Bruch membranı arasında ve/veya subretinal boşlukta uzanan koroidal neovaskülerizasyon (KNV) oluşumudur.⁴

Patogenezde Retina Pigment Epitelinin (RPE) Rolü

RPE tek katlı heksagonal hücrelerden meydana gelmektedir. RPE ora serratadan optik disk sınırına kadar uzanır. Santral bölgedeki hücreler ortalama 16 mikron çaptadırlar. RPE hücre sayısında foveadan (4.000 hücre/mm²) periferik fundusa (1600 hücre/mm²) doğru belirgin bir düşüş gözlenirken hücre yoğunluğu yaşla birlikte her sene %0.3 oranında bir düşüş göstermektedir. Apikal yüzünde villöz uzantıları yardımıyla fotoreseptör dış segmenti ile ilişki içindedirler. Bazal yüzey ise birçok çıkıntı oluşturmuştur. Herbir hücre yanındaki hücreye apikal-lateral sıkı bağlar ile bağlanarak dış kan-retina beriyerini meydana getirirken RPE'nin bazal membranı ise Bruch membranının iç tabakasını meydana getirir.⁹

RPE belki de vücuttaki en aktif hücresel doku olma özelliğini göstermektedir. Öyle ki RPE hücreleri harcanmış fotoreseptör hücrelerini diüurnal olarak ömür boyu fagosite ederler. Rodlar gündüz, konlar ise gece fagosite edilmektedir. Herbir pigment epitel hücresinin 25 fotoreseptör hücresi ile ilişkide olduğunu ve herbir fotoreseptör hücresinin günde yaklaşık 100 adet küresel atığı dışa verdiğini düşünürsek, bir RPE hücresi yaşam boyunca ortalama 70 milyon diski fagosite etmektedir. RPE ayrıca diğer retina pigment hücreleri veya fotoreseptörlerden kaynaklanan atıkları da ortadan kaldırır.

Radyasyon veya oksijen metabolizması sonucu başlatılan serbest radikal zincir reaksiyonları ile fotoreseptör dış segmentlerinde hasarlanmalar olabilir ve RPE tarafından fagosite edildikten sonra yapısal değişikliklerinden dolayı lizozomal enzimlerce tanınamaz duruma gelirler. İşte bu moleküler yıkım yetersizliği kendini RPE'de lipofussin birikimi şeklinde gösterir.^{4,10} RPE'nin lipofussin içeriği 40'lı yaşlardan 80'li yaşlara doğru %8'den %20'lere varan oranlarda artış gösterir. Birikmiş lipofussin, sitoplazma hacmini küçültür ve hücrede fonksiyonel kapasite düşer ve dolaylı yoldan fotoreseptör hücresi de etkilenmiş olur. Bu durum belki de makula dejeneresansının temelini oluşturur.

İşte bu nedenlerden dolayı, RPE hücresinin bölünüp çoğalmayan bir doku olması da göz önünde bulundurulduğunda, RPE'deki herhangi bir hasar veya artmış metabolik yük diğer retinal tabakalar arasındaki ilişkiyi otomatik olarak bozacaktır.¹⁰

Patogenezde Bruch Membranının Rolü

Bruch membranı RPE'ni koriokapillarisden ayırır ve periodik asit-Schiff (PAS) pozitifdir. Ultrastrüktürel olarak beş tabakadan meydana gelir: RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik fibril tabaka, dış kollajen tabaka ve koriokapillarisin bazal membranı.

İçersinde laminin, heparan sülfat, proteoglikan ve fibronektin barındırır. Çocuklarda santralde 2 μ , erişkinlerde ise 2-4 μ kalınlığındadır. Periferde genellikle daha incedir.

Bruch membranı koriokapillaris ve RPE arasında yarı geçirgen bir bariyer görevi yapar. Sıvı, iyon, düşük molekül ağırlıklı moleküller Bruch membranından geçerler. O nedenle bu membran RPE ve fotoreseptör hücrelerinin fizyolojik ortamlarının devamlılığından sorumludur.⁹

Bruch membranının kalınlığı ve PAS tutulumu yaş ile birlikte artar.¹¹ Kollajen tabakası dejenere olup daha koyulaşmış bir duruma geçerken, elastik tabakanın dansitesi artar ve daha bazofilik bir duruma geçer. Yaş ile birlikte Bruch membranının önce iç kollajen daha sonra elastik tabakasında olmak üzere RPE fagozomlarına benzer PAS-pozitif materyal birikimi olur. RPE ile Bruch membranın iç yüzeyi arasındaki bu materyalin birikimi druzen formasyonuna öncülük eder. Çalışmalarda bilateral drusene sahip hastaların 5 yıl içindeki koroidal neovaskülarizasyon (KNV) geliştirme potansiyelleri %0.2-%40 arasında değişmektedir.⁹ Farklı nedenlerle Bruch membranında birikimler (büyük oranda dış kollajenöz tabakada) meydana gelir ve membranın yapısında hyalinizasyon ve kalınlaşma olursa sıvı ve besin transportu yavaşlayabilir hatta durma derecesine gelebilir.¹² Spaide ve ark.¹³ perokside lipidlerin de Bruch membranında yaş ile birlikte belirgin şekilde arttığını göstermişler.

YBMD Bruch membranının kalınlaşması ile birliktelik gösterir. Starita ve ark.¹⁴ YBMD'da lipofilik materyal birikimi ile Bruch membranının kalınlaştığını ve bu durumun hidrolik aktiviteyi azalttığını göstermişler. Bu nedenlerden dolayı Bruch membranına bağımlı olarak gelişen lipid, protein vb. maddelerin depozisyonu engellenebilmekte ve Bruch membranının iç tabakasında ekstrasellüler materyal birikimi oluşmaktadır. Pauleikhoff ve ark.¹⁵ seröz retina dekolmanlarının Bruch membranındaki artmış hidrofobik tabiattan, bazal lineer depozitlerin organize olduğu bölgede bulunan potansiyel ayrılmadan ve RPE bağımlı iyon tansportu nedeniyle oluşan sıvı toplanmasından kaynaklanabileceğini belirtmişler. Bazal lineer depozitlerin bulunduğu bölgedeki ayrılmanın ise, adezyon moleküllerinin kaybı ile ilişkili oluşan RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasındaki gevşemiş bağlantı nedeniyle oluştuğunu öne sürmüşler. YBMD olgularında görülen geçikmiş koroidal perfüzyon ve psiko-fiziksel retina fonksiyon anomalileri lipid ile yüklenmiş olan Bruch membranındaki diffüzyon bariyeri nedeniyle oluşabilir.

Sarks¹⁶ ve Green¹⁷ ise diffüz olarak Bruch membranı kalınlaşması olanların KNV gelişimine predispozisyon gösterdiğini öne sürmüşlerdir

Yapısındaki yırtık veya yarık gibi mekanik değişikliklerde subretinal neovaskülarizasyonlar olarak göze çarpan vasküler ingrowth veya glial downgrowth'a neden olabilirler. Bruch membranında kırılmayla seyreden patolojik miyopi ve anjioid streak gibi patolojilerde de KNV'un oluşması bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

Koroidal yeni damarlar, multinükleer giant hücreler ve/veya makrofajlar ile birliktelik gösterir. Bu hücreler, Bruch membranının sindirilmesinde ve KNV gelişiminde rol oynayabilirler. Diffüz RPE patolojisine bağlı Bruch membranı değişiklikleri ve inflamatuvar hücre bağımlı anjiogenetik hücre stimülüsü da KNV gelişimini başlatabilir.⁹ Spaide ise lipid peroksidasyonunun anjiogenik sitokin prodüksiyonunu uyarak neovaskülarizasyona neden olabileceğini belirtmiş.¹³

Patogeneizde Koroideanın Rolü

Retina vücutta en yüksek oksijen ihtiyacı olan dokudur ve bunun yaklaşık %65'lik kısmı koroidea tarafınca sağlanır.¹⁸ Kronik sistemik hipertansiyon gibi, koroidal skleroz ve koroidal kapiller yatakta bozukluğa neden olan hastalıklar ile YBMD arasındaki ilişki tartışma konusudur. Hipertansiyona ilave olarak damar duvarındaki sklerozu artıran kandaki yüksek kolesterol, trigliserid ile LDL (Low Density Lipoprotein) düzeyleri ile düşük HDL (High Density Lipoprotein) düzeyleri de bu anlamda katkıda bulunabilmektedir. Koroidea kapillerlerindeki yaşa bağlı değişiklikler; hücre kaybı, kapiller duvarın hyalinizasyonunda artış, lümeninde daralma, kapiller yatakta atrofi olarak tanımlanmıştır. Azalmış koroidal akım ile birlikte RPE'ne yetersiz besin verilmesi fotoreseptör tabakayı da içeren subretinal dokuda hasara neden olabilir. Bir diğer fikir ise YBMD'nin koriokapillarisdeki daralma sonucunda ışığa karşı duyarlılığın artışı nedeniyle olduğu yönündedir. Öyleki daralmanın iskemiye neden olup, bu nedenle RPE'ne ışık geldiğinde ışığın dağılmasını azalttığı ve bundan dolayı da doku hasarının arttığı belirtilir.

Ayrıca RPE yokluğunda koroidal kapillerler fenestrasyonlarını kaybedip, kapanıp, atrofiye uğrarlar. Bu nedenle kapiller daralmanın RPE dejenerasyonuna bağlı gelişen bir kullanmama atrofiye oluşuna da inanılmaktadır.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSININ GELİŞİMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Oksijen dolu bir dünyada yaşamamızın ve oksijen yakmamızın bir sonucu oksidatif reaksiyon ve oksidatif stressdir.

I. TEMEL BİYOKİMYA

A. Oksidatif Reaksiyon

Kimyasal olarak elektron verilmesine oksidasyon, elektron alınmasına ise redüksiyon denilir. Diyet ile alınan karbonhidrat, lipid ve proteinler CO₂ ve H₂O'ya okside olarak enerji açığa çıkarırlar. Oksidasyon reaksiyonlarının büyük çoğunluğu trikarboksilik asit döngüsü olarak bilinen döngüde gerçekleşmekte olup elde edilen enerji elektron akseptör koenzimler olan NADH ve FAD(2H) içersinde depo edilmektedir. Bu koenzimlerdeki elektronlar, elektron transport zinciri ile oksijeni (O₂) suya (H₂O) redükte etmek için kullanılır ve bu reaksiyon oksidatif fosforilasyon olarak bilinen bir tepkimeyle ADP (adenozin difosfat)'ın Pi ile birleşip yüksek enerjili ATP (adenozin trifosfat) oluşumunu sağlar. Oksidatif fosforilasyon mitokondrialarda gerçekleşir ve ATP sentetaz tarafından katalizlenir. Bu elektron transport zinciri O₂ tüketimizin yaklaşık %90'ından sorumludur. Kalan O₂, oksidaz ve oksijenazlar aracılığı ile tüketilir.

B. Reaktif Oksijen Mediatörleri

Reaktif oksijen mediatörleri (ROM) terimi serbest radikaller, hidrojen peroksit ve serbest oksijeni tanımlamak için kullanılır. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron barındıran moleküllerdir.¹⁹ Superoksit anyonu (O₂•), serbest hidroksil radikali (OH•), hidroperoksil radikali (HO₂•) ve lipid peroksil radikalleri bunlara örnektir. Serbest oksijen (¹O₂) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) elektronlarını eksiksiz ancak anstabil veya reaktif konumda tutarlar (TABLO-1). Hücre içersinde oksidatif mekanizmalarda yer alan enzimlerden oksijen veya başka maddelerle yanlışlıkla tepkimeye girebilecek devamlı bir ROM kaçağı olur. ROM üretimini arttırdığı bilinen uyaranlar radyasyon, yaşlanma, enflamasyon, artmış parsiyel O₂ basıncı, hava kirliliği (O₃, NO₂), sigara kullanımı ve reperfüzyon hasarlanmasıdır.^{20, 21}

Serbest radikaller anstabil durumdan daha stabil duruma geçebilmek için başka moleküllerden elektron çalarak, sitotoksik zincir reaksiyonu oluşturular. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektrona sahip olmasa da Fenton reaksiyonu (Şekil-1) ile serbest radikal

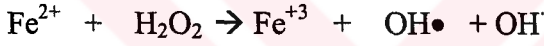
oluşturabilir ve oluşturduğu serbest oksijen radikali, molekülleri hasarlayıp normal oksijene geri dönüşebilir.

TABLO-1

Reaktif Oksijen Mediatorleri

Tür	Açıklama
Süperoksit Anyonu (O ₂ •)	Elektron transport zinciri veya başka yerlerde oluşturulabilir
Hidrojen Peroksit(H ₂ O ₂) radikal oluşturabilir	Eşlenmemiş elektron içermez; Fenton reaksiyonu ile serbest
Hidroksil radikali(OH•)	En reaktif serbest radikal
Lipid peroksil radikaller (ROO•)	Bir organik serbest radikal
Serbest oksijen(¹ O ₂) hasar yapar	Antiparalel yörüngeli O ₂ , O ₂ 'ye geri dönüşerek moleküler

R = Lipid; • = dış orbitalde eşlenmemiş tekil elektron



Şekil-1: Hidroksil radikali eşlenmemiş elektronların hidrojen peroksit tarafından transferi ile oluşturuluyor. OH•=Hidroksil radikali

C. Reaktif Oksijen Mediatorleri ve Hücresel Hasarlanma

Karbonhidratlar, membranlar, lipidler, proteinler ve nükleik asitler serbest radikallerce kolaylıkla hasarlanabilirler. Bugün için bu hasarlanmanın birçok hastalığın oluşumundaki patogeneze olduğuna inanılır. (TABLO-2).^{22, 23}

TABLO-2

Oksidatif Hasarlanma ile İlgili Bazı Patolojiler

İskemi/ reperfüzyon hasarlanması
Atherom
Serviks kanseri
Diabet
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Yaşlanma
Prematür retinopatisi
Parkinson hastalığı

1. Lipidler

Poliansatüre yağ asitlerindeki konjuge olmuş çift bağlar tek elektron içeren hidrojen atomları için uygun bir zemin oluşturmalarından dolayı serbest radikal hasarı için özellikle yatkındırlar. Lipid radikali, lipid peroksil ve lipid peroksit radikallerini oluşturmak üzere oksijen ile kombine olur ve ancak başka poliansatüre yağ asitlerinden elektron çalarak stabil bir duruma geçer. Böylece birçok poliansatüre yağ asidi olaya katılır ve hasarlı birçok molekül meydana gelir.

2. Proteinler

Fregmantasyon, çapraz bağlanmalar, proteinlerin agregasyonu ve proteolize yatkınlığı aminoasitlerinin oksidasyonu ile meydana gelebilir.

3. Nükleik asitler

ROM nedeniyle oluşmuş olan okside DNA'lar anlamlı bir şekilde yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklara katılmaktadır.²⁴

D. Oksidatif Strese Karşı Savunma Mekanizmaları

Oksijen toksisitesi nedeniyle oluşacak hasarlanmadan korunma; hücresel ayrılma, tamir, ROM'ların enzimatik olarak yok edilmesi ve serbest radikallerin vitaminler veya başka faktörlerle temizlenmesi şeklinde gerçekleşmektedir.

1. Ayrılma

Ayrılma, ROM'ların oksidatif hasardan çabuk etkilenebilen hücresel elemanlardan ayrı tutulmasıdır. Örneğin; H_2O_2 oluşumdaki enzimler yüksek oranda antioksidan enzim içeren peroksizomların içinde bulunurlar ve bu enzimler H_2O_2 'yi aynı organel içinde başka oksidatif olaylarda da kullanırlar

2. Onarım

DNA tamiri, zincirdeki hasarlanmış olan bölgenin DNA polimeraz ile yeniden yapılıp, DNA ligaz ile zincir yapısının oluşturulması şeklinde gerçekleşir. Daha ufak çaplı hasarlanmalarda onarım DNA glikozilaz ile gerçekleştirilir. Proteinlerdeki okside

aminoasitler, proteinlerin degradasyonu ve yeniden sentezlenmesi şeklinde gerçekleşirken okside membran lipidlerinin uzaklaştırılması da benzer şekilde olur.

3.Antioksidan Enzimler

Bunlar; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazdır.

4.Antioksidan Vitaminler

Vitamin C, E ve bazı karotenoidler (provitamin A) direkt ve nonenzimatik olarak ROM ile reaksiyona girip, zararsız ürünler oluşturarak serbest radikal zincir reaksiyonunu engellerler.

5.Diğer Antioksidan Maddeler

Retinal savunma mekanizmasındaki diğer substanslar selenyum, çinko, metallothionein, melanin ve glutatyondur.²⁵

II. RETİNADA REAKTİF OKSİJEN MEDİATÖRLERİNİN OLUŞUMU

İnvivo olarak ROM'lar hücrel metabolizmanın 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 kümülatif ışınlanmaya uğrayan bir dokudur. Üçüncü olarak fotoreseptör dış segment membranları kolaylıkla okside olup sitotoksik zincir reaksiyonu meydana getirebilecek şekilde poliansatüre yağ asitlerinden zengin bir yapıya sahiptir. Dördüncü olarak nörosensöriyel retina ve RPE, yüksek miktarda fotosensitize edici maddeler içermektedir. Ayrıca bunlara ilave olarak RPE'deki fagositozun kendisi de ROM oluşumu ile sonuçlanabilen oksidatif bir olaydır.²⁵

A.Retinal Işınlanma

Fotokimyasal retinal hasarlanma ilk olarak Ham ve ark.²⁵ tarafınca 20 rhesus maymunun retinalarının mavi ışık (441nm) ile 1000 saniye süreyle ışınlanması sonrasındaki histopatolojik bulgular şeklinde yayınlanmış. Burada kısa dalga boylarındaki bu ışığın (mavi ışık) fotoreseptör dış segmentinde hasarlanma, RPE ve koroidde sellüler proliferasyona, mitotik figürlerin görülmesine ve atrofik YBMD'dakine benzer şekilde RPE'de

hipopigmentasyona neden olduğu görülmüş. Buradan yola çıkılarak yapılmış olan farklı bir çalışmada ışık hasarının belirgin etkisinin, fotoreseptörlerde selektif dejenerasyon olduğu görülmüş. Bu patolojide uzun zincirli poliansatüre yağ asidinin (22:6w3) redüksiyona uğradığı ve sonucunda konjuge bileşiklerin arttığı görülmüş.

Poliansatüre yağların kaybı ve konjuge bileşiklerin artışı, lipid hidroperoksitlerde anlamlı artışın bulunması, retinal ışık ile retinal hasarlanmada lipid peroksidasyonun rol aldığı yönünde kanıt teşkil etmektedir. Organisciack ve ark.²⁶ ise retinadaki ışık hasarının oksidatif stres proteini olan hem oksijenazı (HO-1) ortaya çıkardığını göstermişler. 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 gözlenmektedir.

B. Poliansatüre Yağ Asitleri

Rod ve konlara ait fotoreseptör membranları iyonlara pasif olarak geçiren olan ve bunun sonucunda rodopsin gibi integral membran proteinlerinin subsellüler olarak uygun dağılım ve stabilizasyonunu sağlayan bir lipid tabakası içerirler. Lipid tabakasının %50'sini poliansatüre yağ asitleri oluştururken kalan %50'si de proteinlerce oluşturulur. Dokozahegzanoik asit (DHA) (22:6w3) tabiattaki en yüksek oranda poliansatüre olan yağ asididir ve rod fotoreseptör fosfolipidleri omurgasının yaklaşık %50'sini oluşturur.²⁷ DHA altı adet çift bağ içerir. Doymamış yağ asitlerinin oksidasyona uğrama potansiyelleri direkt olarak bu çift bağ sayısı ile ilişkili olduğundan²⁸ retina doğal olarak lipid peroksidasyonuna çok açık bir doku haline gelmekte ve membranlardaki lipid peroksidasyonu membran fonksiyonlarını ve strüktürel bütünlüğü bozmaktadır.

İnsan retinasındaki lipid peroksidasyonunun derecesi yaşa ve retinal lokalizasyona bağlıdır. De La Paz ve ark.²⁹ 15 insan kadavrası gözünün santral ve periferik retinasındaki lipid peroksidasyonunu in vitro olarak karşılaştırmışlar ve arka kutup retinasının yaşa bağlı olarak daha fazla lipid peroksidasyonuna uğradığını göstermişler. Ancak periferik retina için böyle bir sonuca varamamışlar. Daha sonraki dönemlerde periferik retina ile karşılaştırıldığında makular alanda daha düşük düzeyde DHA bulunmuş. Bu sonuç makulanın periferik retinaya göre daha fazla oksidasyona uğradığını göstermektedir.³⁰

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

C. Retinal Kromoforlar

Kromoforlar bir diğerk adlarıyla fotosensitizatörler, ışığı absorbe edip kimyasal reaksiyon oluşturabilen moleküllerdir. Fotokimyasal hasar, ultraviyole ve görülebilen ışığın bir kromofor tarafınca abzorbe edilip substratların elektronik geçiş ile uyarılmış konuma geçmesi şeklinde tarif edilebilir.

1. Rodopsin

Farelerde ışık ile oluşturulan rod hücresi hasarının rodopsin bağımlı ve hasarlanma öncesi rodopsin düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüş. Rodopsin bağımlı ışık hasarının oksidatif natürü bir çalışmada tarafınca vurgulanmış olup, antioksidan savunma mekanizmalarının artırılmasının görülebilen ışık hasarına karşı rodopsin miktarını yüksek tutulabileceği belirtilmiştir²⁵.

2. Lipofussin

Lipofussin, kısa dalgaboylu ışık ile uyarıldığında otofloresans veren bir lipid-protein kalıntısıdır. Nöronal ve nonnöronal orjinde, metabolik olarak çeşitli şekillerde aktivasyon gösteren post-mitotik hücrelerdeki lizozomların içersinde meydana gelir. Yaşla birlikte birikmesinden dolayı "yaş pigmenti" olarak da refere edilmiş olup hücreyel duyarlılığın bir belirleyicisi olarak görülmektedir. RPE'deki lipofussin fagosite edilmiş fotoreseptör dış segmentinden kaynaklanır. RPE hücresinde tipik olarak bazal yarıda ve nükleus etrafında uniform granüller içersinde depolanmışlardır.³¹ Wing³² çalışmasında bu granüllerin yaşla birlikte progresif olarak arttığını ve de arka polde daha yoğun olarak depolandığını göstermiştir.

Bugün için lipofussin RPE'nin sellüler 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 içersini doldurduğundan metabolik aktivasyon için yer kalmamakta ve hücre mimarisi de bozulmaktadır. İkincisi lipofussin fotosensitizasyon görevi yaparak reaktif oksijen mediatörleri meydana getirmekte ve bu durum komşu dokularda oksidatif hasar meydana getirmekte. Üçüncüsü RPE'nin degradasyon

fonksiyonu inhibe edilmekte ve bunun sonucunda RPE intra ve ekstra sellüler materyali temizleme kabiliyetini yitirmektedir.²⁵

3. Melanin

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

4. Sitokrom c Oksidaz

Sitokrom c oksidaz oksidatif fosforilasyonda rol alan önemli bir enzimdir. Absorbans derecesi redoks derecesine bağlıdır ve redukte formunda 440nm'de pik absorpsiyona sahiptir. Bu nedenle ışıkla oluşturulan retinal hasardan mitokondrial solunum enzimlerinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür.³³

Sitokrom c oksidaz bir majör retinal kromofor olsa da fotokimyasal hasarlanmada mitokondrialardan zengin olan fotoreseptör iç segmentinin elipsoid bölgelerinde büyük çaplı strüktürel değişikliklerin oluşmaması şaşırtıcıdır.

5. Kanın İçersindeki Fotosensitizatörler

Protoporfirin IX bir hemoglobin prekürsörüdür. Eritrosit ve plazma içersinde bulunur ve mavi ışığa maruz bırakılırsa serbest oksijen ve superoksit anyonu meydana getirir.³⁴ Bazı yazarlar YBMD'deki retinal hasarın yüksek düzeyde vaskülarizasyon gösteren koriokapillarisdeki kanın içersinde bulunan fotosensitizatörler nedeniyle oluşan oksidatif süreçten kaynaklandığını öne sürmüş olsalar da bu fikir bugün için çok fazla kabul görmemektedir.

D. Respiratuar Hasar

ROM'lar fagositoz esnasında oluşurlar. Fotoreseptör dış segmentinin RPE tarafınca fagositozu esnasında ekstrasellüler H₂O₂ üretiminin yaklaşık dokuz kat arttığı gösterilmiş.³⁵ Başka bir deyişle fotoreseptör dış segmentinin RPE tarafınca fagositozu RPE'nin primer görevi olmasına rağmen oksidatif bir strestir ve YBMD'nin patogenezinde rol alması muhtemeldir.

III. OKSİDATİF STRES VE YBMD: KANITLAR

A. Oksidatif Stres ve Yaşlanma

Yaşlanma, zaman ile birlikte devamlı olarak artan, hastalık ve ölümün eşlik ettiği, ilerleyen yaş ile birliktelik gösteren progresif akümülatif değişiklikler olarak tanımlanmıştır.³⁶

1. Yaşlanmada Serbest Radikal Teorisi

Bu teori yaşlanma ve yaşa bağımlı hastalıkların ROM'lerince oluşturulmuş olan kümülatif hasarlanmalar nedeniyle oluştuğunu öne sürmektedir. Bu teori bazal metabolik yapı ile yaşam arasındaki ilişkiyi, yaşamın sonuna doğru dejeneratif değişikliklerin artışı, kalori sınırlamasının yaşam süresini arttırmasını ve kadınların daha uzun olan yaşam sürelerini açıklamada özellikle önemlidir.³⁶ Yaşa bağlı oksidatif hasar ile kollajende, elastinde, mukopolisakkaritler, nukleer ve mirokondrial DNA'daki yaşa bağımlı hasar ile lipofussinogenezise neden olan lipid peroksidasyonu gösterilmiştir.²⁵ Sonuç olarak yaş ile birlikte sistemik oksidan birikimi artmakta ve antioksidan savunma mekanizmaları azalmaktadır.

2. Yaşlanmada Evrimsel Teori

Yaşlanmadaki evrimsel teori, yaşın artması ile doğal seleksiyonda bir düşüşün meydana geldiğini öne sürmekte ve genlerle daha önce kazanmış olduğumuz genetik özelliklerin yaşamın ileri dönemlerinde bizi etkileyebileceğini belirtmektedir. Yani erken yaşlarda olumlu, olumsuz veya hiç etki yapmayan fakat ileri yaşamımızda yönlendirici etkiye sahip olabilecek genlerimiz vardır ve bunları yok edemeyiz.

Serbest radikal ile yaşlanmadaki evrim teorileri birbirleriyle uyumludur. Genetik çalışmalarda kullanılan *Drosophila melanogaster* türü sinekler üzerinde yapılmış olan çalışmada bakır-çinko süperoksit dimutaz ve katalaz geninde overekspresyon yapılmış. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bu grubun üçde birinde yaşam sürelerinin arttığı, mortalitenin ikiye katlanma zamanının uzadığı ve fiziksel performansda geciktirilmiş bir kaybın gerçekleştiği görülmüştür.³⁷ Bu sonuç oksidatif stres ile yaşlanma ve yaşa bağımlı hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamak için önemli bir bulgudur.

3. Yaşlanma ve Oküler Bulgular

Göz izole bir organ değildir ve yaşlanmaya örnek teşkil eden sistemlerden birtanesidir. Mortalite, körlük ve başka patolojilerin yaşla birlikte önemli şekilde arttığı bilinmektedir.

Serbest radikal teorisi göze uygulanacak olursa; YBMD, glokom, katarakt gibi yaşa bağımlı göz hastalıklarında değişik derecelerde antioksidan/oksidan dengeleri bulunabilir. Lens opasitesi hasta-kontrol çalışma grubu, multivitamin desteğinin ve/veya diyetteki daha yüksek antioksidan indekslerinin, kataraktın bütün tiplerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu bulmuşlar.³⁸ Kataraktla ilgili longitidünel çalışmada ise yüksek E vitamini düzeylerinin nükleer katarakt riskini azalttığı görülmüş.³⁹

B. YBMD ve ANTIOKSİDANLAR

1. C Vitaminini

a. C vitamini ve Işık Hasarı

Organisciak ve ark.⁴⁰ yaptıkları çalışmada ratlara L-askorbik asit ve askorbik asit deriveleri enjekte edip kuvvetli ışığa maruz bırakmışlar. Çalışma sonucunda C vitamini verilmesinin retinal askorbat düzeyini arttırdığı ve bu durumun da ratları doza bağımlı olarak ışık hasarı nedeniyle oluşturulan rod hücresi kaybından koruduğu görülmüş (%38'lik kontrol grubuna karşılık %57-%62). Çalışmada aynı zamanda bu askorbat suplementasyonunun rod dış segmentteki dokosaheksaenoik asidi de koruduğu ortaya konularak C vitamini bu yolla antioksidan etkinlik gösterdiği belirtilmiş.

b. Diyetteki C Vitaminini ve YBMD

Bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Öyleki National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) A ve C vitamininden zengin bir diyetin YBMD ile negatif korelasyon gösterdiğini yayınlamışken⁴¹, Eye Disease Case Control Study (EDCC) ve Beaver Dam Eye Study (BDES) oral olarak yüksek C vitamini alımının koruyucu etkinliğinin olduğunu bulmuşlar. Ancak daha sonraki çalışmalarında ise bu durumu istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlar.^{42,43} O nedenle bugün için diyetteki C vitamini ve YBMD arasındaki ilişkinin saptanması için daha uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır.

c. Plazmada C Vitaminini Düzeyleri ve YBMD

EDCC çalışması plazmadaki düşük C vitamini düzeylerinde artmış YBMD riski bulunduğunu, buna karşılık yüksek düzeylerin ise koruyucu olmadıklarını ortaya koymuş. Daha sonra plazma karotenoidleri, selenyum, askorbat ve E vitamininden oluşturulmuş olan antioksidan ideksi düzeylerinin YBMD ile ters orantılı olduğunu göstermişler.⁴⁴ Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) ve POLA çalışmalarında ise bu bulgularla birliktelik göstermeyen sonuçlar elde edilmiş.²⁵

2. E Vitamini

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

Retina rod dış segmenti ve RPE yüksek düzeyde α -tokoferol barındırır. Diet ile alınımı ile bu dokulardaki 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 hasardan koruduğu şu bilgilerle desteklenmektedir; 1) E vitamini yetersizliğinde retinal dejenerasyon meydana gelir, RPE'de yüksek oranlarda lipofussin birikimi olur ve rod dış segmenti ile RPE'de poliansatüre yağ asitlerinde azalma olur; 2) Sığır gözlerinde yapılmış olan in vitro çalışmalarda, rod dış segmentlerinin oksidatif stresden etkilendiğinde membran strüktürünün bozulduğu ve bu patolojinin ise yüksek düzeydeki endojen E vitamini ile engellenebildiği gösterilmiştir.²⁵

a. Diyetteki E Vitamini ve YBMD

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

Bugün sadece BDES ve EDCC çalışmaları diyetteki E vitamini alınımı ile YBMD arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmişlerdir. BDES diet ile en yüksek düzeyde vitamin E alan gruba karşın en düşük alan grupta büyük maküler drusenler açısından anlamlı bir risk artışı göstermiş. Ancak diet ile alınan total E vitamini (diet ve suplementasyon) veya son zamanlardaki (hastalığın başlangıcından itibaren 5 yıl) göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin bozulduğu görülmüş.⁴³ EDCC'de diyetteki vitamin E ile eksudatif YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptayamamış.⁴⁴

b. 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 ($P=0.07$). Lipid standardize α -tokoferol düzeyleri ile

erken (P=0.04) ve geç (P=0.003) YBMD arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.²⁵

3. A Vitamini

A vitamini görme için esansiyel bir maddedir ve retinada rodopsinin rejenerasyonu için 11-cis-transretinalin prekürsörü olarak bulunmak zorundadır. A vitamini; alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retionik asit) olmak üzere üç şekilde bulunur. Deneysel olarak yapılmış bir çalışmada rod hücreleri fosfolipidlerinden elde edilmiş olan retinol, fizyolojik konsantrasyonlarda lipozomlar içine ilave edilmiş ve bu şekilde lipidlerin oksidasyondan korunduğu görülmüş. Bu nedenle düşük düzeylerdeki bir retinolün çok daha büyük miktarlardaki membran lipidlerini koruyabileceği vurgulanmıştır.⁴⁵ A vitamini ayrıca oksidatif hasara uğramış olan hücrelerin onarımında da rol alır.

a. 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 (Odds oranı:0.59; güvenlik intervali: 0.37-0.99)⁴⁶, farklı çalışmalarda bu anlamda bir ilişki saptanamamış^{47, 43} ve bu durumun aynı gıdalarda bulunan karotenoidlerden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde BDES’de diet ile alınan total A vitamini (pro-vitamin A, karotenoid ve retinol) veya sadece dietle alınan retinol ve erken YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptayamamış. Ancak pro-vitamin A alınımı ile erken YBMD arasında düşük düzeyli bir ilişki saptamışken (Odds oranı: 0.29) pro-vitamin A karotenoidleri ile büyük drusenlerin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.⁴³ Büyük drusenler de neovasküler YBMD gelişiminde risk teşkil ettiğinden, bu sonuç dolaylı olarak eksudatif YBMD ile de etkileşimde bulunacaktır.

b. Plazma A Vitamini Düzeyleri ve YBMD

Plazma retinol düzeyi ve YBMD arasında şu an için direkt bir ilişki gözlenmese de, plazma A vitamini düzeylerinin YBMD ile ilişkisi yoktur gibi bir açıklama henüz yapılmamıştır.²⁵

4. Karotenoidler

Karotenoidler fotosentez yapan organizmalarda doğal olarak oluşan, esansiyel yapıda ve ışık enerjisini abzorbe etme özelliğine sahip pigmentlerdir. Memelilerde bu bileşenler diet ile alınır. Tipik batı dietinde 40-50 çeşit karotenoid vardır ve bunlardan yaklaşık 34 tanesi insan sütü ve serumunda tespit edilmiştir. Bazı karotenoidler A vitaminine dönüşebilirler ve pro-vitamin A aktivitesine sahiptirler. Direkt antioksidan aktiviteleri bugün için kesin olarak bilinmese de serbest oksijeni ve sesitizatörleri ortadan kaldırdığı ve de lipid peroksidasyonunu engellediği üzerinde durulmaktadır.²⁵ Ancak karotenoidlerin farklı antioksidanlar ile iletişime girdikleri gösterilmiştir.⁴⁸ Örneğin, karotenoidler α - tokoferolün tamirinde rol alıyor ve C vitamini ile sinerjistik olarak oksidatif hasara karşı çalışıyor gibi görünmektedir.⁴⁹

a. Diyetteki Karotenoidler ve YBMD

EDCC çalışması, diet ile zengin karotenoid alınımının YBMD'ye karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuş.⁴² Diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurularak yapılmış olan bu çalışmada yüksek düzeydeki karotenoid alınımı ile YBMD'de yaklaşık %48 oranında bir risk düşüşü elde edildiği görülmüş (odds oranı: 0.57, güvenlik sınırı 0.35-0.92; Uyumluluk için p değeri:0.02). BDES'de de benzer olarak; yüksek α -karoten, β -karoten ve pro-vitamin A karotenoidlerinin alınımının, bazal düzeyde pro-vitamin A alınımına göre 5 yıllık takip periyodu içinde büyük druzen oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermiş.⁴³ Karotenoid alınımını ve YBMD arasındaki ilişkiyi araştıran iki farklı çalışmada ise sadece β -karoten göz önünde tutulmuş ve bu patoloji ile ilgili anlamlı bir koruyuculuk gösterilememiş.^{50, 51}

b. Serum Karotenoid Düzeyleri ve YBMD

EDCC çalışması lutein, zeksantin, 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 etmiş.⁴⁴ BDES çalışması ise bu bulguları desteklememesine rağmen düşük likopen düzeyleri ile YBMD artışı arasında bir ilişki ortaya koymuş.⁵² Yine diğer antioksidanlarda olduğu gibi bu grupta da bu bulguları desteklemeyen çalışmalar ortaya konulmuş.

5. Antioksidan Enzimler

Superoksit dismutaz, katalaz, ile glutatyon peroksidaz retinayı oksidatif stresden koruyan mekanizmaların bir parçasıdır ve her üçü de fotoreseptörlerde ve RPE'de bulunurlar.

a. Superoksit Dismutaz

Superoksit dismutaz (SOD) superoksid anyonununun hidrojen peroksit ve oksijene çevirilerek ortadan kaldırılmasında rol alır (Şekil-2). SOD'lar metalloproteinlerdir ve bazıları manganez içerirken bazıları çinko ve bakır içerir. POLA çalışmasında sistemik SOD aktivitesi ile YBMD arasında ilişki saptanamamış.⁵³ Santral ve periferik retinadaki SOD değerleri ile koroid neovaskülarizasyonu arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamış.²⁵ Bu gün için SOD, oksidasyona karşı olan savunma mekanizmasının her bölümünde yer almasına rağmen YBMD'ya karşı koruyuculukta önemli bir rol almıyor gibi görünmektedir. Ancak bu varsayım kesin olarak ispat edilmemiştir.

b. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon suda çözünebilen endojen bir tripeptiddir ve fotoreseptör dış segmentinde bulunur. Oksidatif ajanlarla reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Glutatyon peroksidaz (glutatyon-Px) ise glutatyonu bir elektron vericisi olarak kullanır ve organik hidroperoksit düzeylerini düşürmede görev alır (Şekil-2).⁴³ İnsan retinasında bulunur ve kofaktörü selenyuma bağımlı olarak çalışır. POLA çalışmasında antioksidan enzimler ile yaşa bağımlı makular hastalıklar arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla 2156 kişinin plazma glutatyon-Px düzeyleri incelenmiş ve yüksek glutatyon-Px düzeylilerde yaklaşık dokuz kat artmış ileri düzeyli YBMD prevalansı görülmüş. Erken dönem YBMD ile arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamış.⁵³ Bu bulgular farklı çalışmalarla da desteklenebilirse, glutatyon-Px'in bugüne kadar YBMD ile ilişkisi bulunmuş olan en kuvvetli endikatör olduğunu gösterilebilir. Buna ilave olarak YBMD ile ilişkili oksidatif streste plazma glutatyon-Px aktivitesinde artış meydana geldiği de düşünülmektedir. Bu bilgilere karşıt fikir sunan yani YBMD'da glutatyon-Px düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu vurgulayan küçük çaplı çalışmalar da mevcuttur.

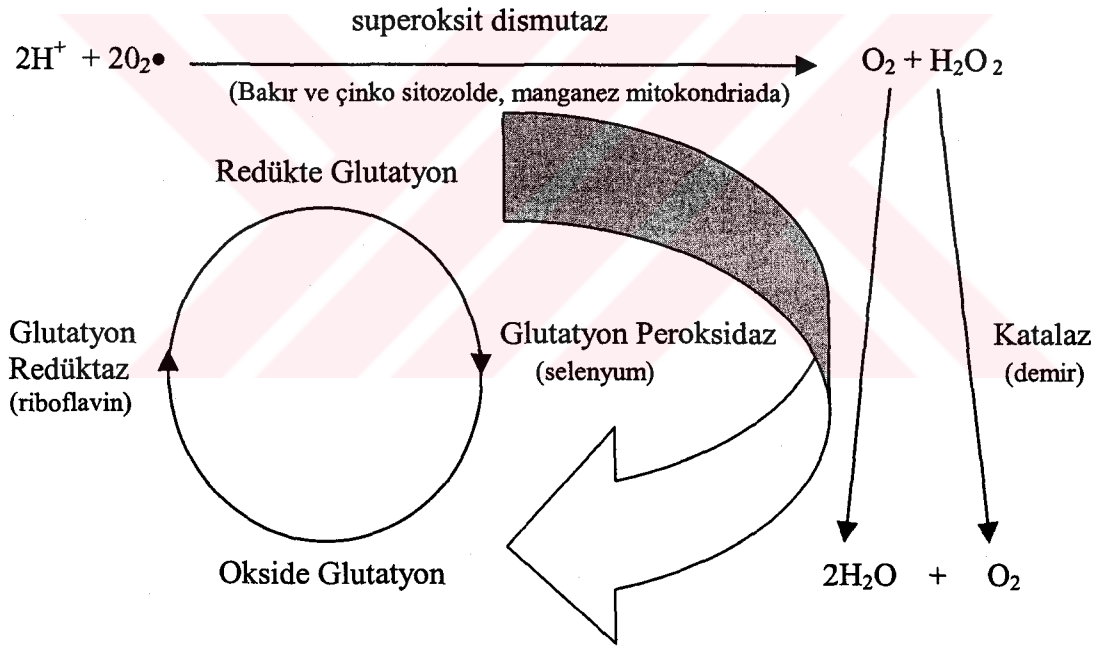
c. Katalaz

Katalaz demir bağımlı bir enzimdir ve H₂O₂'yi katalitik veya peroksidatif olarak yıkıma uğratar ve insan nörosensöriyel retinası ile RPE'de gösterilmiştir (Şekil-2). Yaşa bağımlı olarak RPE'de düşüş gösteren katalaz aktivitesi YBMD'li gözlerde de düşük

bulunmuştur.⁵⁴ Yapılmış olan bir çalışmada yaş ile RPE katalaz aktivitesi arasındaki ters ilişki gösterilmişse de YBMD'si olan ve olmayan gruplar arasındaki düzeyleri açısından herhangi bir farklılık gösterilememiştir.²⁵

6. Çinko

Çinko insan gözünde düzeyi en yüksek olan eser elementtir. CuZn-SOD'da kofaktör olarak görev alıp katalaz aktivitesinin regülasyonundan da sorumlu olduğundan memelilerin antioksidatif sisteminde önemli bir rol oynamaktadır (Şekil-2). 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. EDCC ve BDES serum çinko düzeyleri ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir.^{55,52} Stur ve beraberindekiler de benzer sonuçlara varmışlardır.²⁵



Şekil-2: Antioksidan enzimlerin hidrojen peroksit ve superoksit radikallerini ortadan kaldırma şekli.
2O₂• = superoksit radikali, H₂O₂ = hidrojen peroksit

C. YBMD ve PRO-OKSİDANLAR

1. Yağ Asitleri

Bu gün için literatürde diyetle yağ alınımı ile YBMD arasında bir ilişkiyi ortaya koyan birkaç çalışma görülmektedir. BDES ve EDCC çalışmalarında yüksek düzeylerde

poliansatüre yağ alınımının erken ve geç dönem YBMD'ye daha yüksek risk teşkil ettiği ilişkisi bulunmuş.^{56,57}

2. Işık ve YBMD

Işık hasarı ile yaşa bağımlı makula hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılmış olan çalışmaların bazılarında anlamlı bir ilişki saptanamazken, bazılarında ışığın kümülatif etkisi ile YBMD'deki risk artışı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmaların olduğu bildirilmektedir.²⁵

3. Lipofussin ve YBMD

Yaşın YBMD'de en önemli risk faktörü olduğu ve RPE'deki lipofussin miktarı ile kuvvetli ilişki gösterdiği görülmüştür. Bu bulguyu destekler nitelikte olarak 81-90 yaşlar arasında RPE'nin intrasellüler boşluğunun yaklaşık %19'u lipofussin ile doluyken ilk dekad içerisinde bu oran %1 olarak bulunmuş.⁵⁸

EKSUDATİF TİP YBMD GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalık ile ilgili risk faktörleri için birçok fikir ortaya atılmaktadır. Değişik çalışmalar demografik karakteristikler (yaş ve cinsiyet)^{1-3,5}, çevresel faktörler (örn:güneş hasarlanması, diyet), aile hikayesi, sigara kullanımı, koyu ve açık renkli iris^{2,3}, sistemik hastalıklarla birliktelik (örn: hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık) ve drusenlerin özelliklerini risk faktörleri arasında saymışlardır.^{5,19,20}

a) Kişisel Risk Faktörleri

Yaş: Bugün için en önemli risk faktörüdür ve yaşlanma, YBMD ile ilişkili en önemli değişken durumundadır.^{1-3,5}

Cinsiyet: Daha önceki çalışmalarda bayanlarda daha fazla rastlandığına ait veriler bulunsa da MPS çalışmasında bu oran yaklaşık olarak her iki cinsten de birbirine eşit olarak bulunmuştur.¹⁻³

Herediter Faktörler: Bazı çalışmalarda vakaların %10-20'sinde aile anamnezi bildirilmekte ve eğer anne ve babada varsa riskin 3 kat arttığı belirtilmektedir.^{2,3}

Oküler Pigmentasyon Azlığı: Hastalığı etkileyen bir diğer herediter faktördür. Hastalık primer olarak sarı saçlı, mavi gözlü ve de beyaz tenli kişileri etkilemektedir. Siyah ırkda hastalık daha azdır.^{2,3}

Diğer Faktörler: Sistemik hipertansiyon, sigara içimi, alkol kullanımı, fotoksisitenin de hastalığın sıklığı ile ilişkisi bildirilmiştir.^{1-3, 5, 59, 60}

b) Klinik Risk Faktörleri

Özellikle drusenlerin varlığı bu anlamda yüksek risk teşkil etmektedir. Yüksek oranda eksudatif makulopatiye neden olan drusenlerin karakteristikleri şöyledir. Örneğin; drusen sayısı, büyüklüğü, lokalizasyonu (santral veya jukstafoveal ve ekstrafoveal), ile pigment epiteli değişiklikleri (hiperpigmentasyon, geografik atrofi) floressein anjiyografide anormallikler (hiperfloresans ve/veya floresan madde sızdırması), indosiyanin yeşili ile görüntüleme anormallikler (hiperfloresan plak varlığı) gibi birliktelik gösteren bulgular artmış koroidal neovaskülarizasyon (KNV) oluşumu için risk faktörüdür.⁹ Burada büyük druzen (50µ'dan büyük çapta) ile yumuşak druzen arasında kuvvetli korelasyon var gibi görünmektedir. Büyük, çok sayıda, fokal hiperpigmentasyon özelliği gösteren yumuşak druzenler Bruch membranının iç tabakasındaki kalınlaşmanın göstergesi olabilirler. Bu durum KNV gelişiminde predispozan bir faktör olarak rol alabilir.¹⁷ Ayrıca diğer gözde de KNV var ve KNV ile ilgili aile hikayesi de var ise KNV oluşma riski yine artar.⁹

Sarks ve ark.⁶¹ YBMD'deki geografik atrofinin bazal lineer depozitlerin varlığı ile birliktelik gösterdiğini belirtmişler. O nedenle onlar Bruch membranından bazal lineer depozit aralığına ve sub-RPE boşluğuna olan KNV büyümelerinin; o bölgedeki RPE ile Bruch membranı arasındaki ayrılmadan kaynaklandığını ve bu bölgede de dış retina ve RPE yüksek metabolik stres altında olduğundan KNV oluşumunu stimüle ettiklerini öne sürmüşler.

EKSUDATİF YBMD'DA KLİNİK

YBMD ilk olarak 1885 yılında Otto Haab tarafından 50 yaş üzeri hastalarda santral görmede ilerleyici bir azalmaya sebep olan maküler bölgedeki atrofik pigmenter değişiklikler olarak tanımlanmıştır.² Klinik ve histolojik bulgular 1875 yılında Pagenstecher tarafından tanımlanırken, Verhoeff ve beraberindekiler 1929 yılında koroidal neovaskülarizasyonun klinik ve histolojik bulgularını yayınlamışlardır.⁹

Tarihsel gelişim sürecinde YBMD senil makular koroidal dejenerasyon, familial drusen, Kuhnt-Junius diskiform skar, dominant herediter geçişli drusen, senil diskiform makular dekolman gibi çeşitli şekillerde isimlendirilmiştir.²

Olgular asemptomatik olabilecekleri gibi KNV'nun lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkili olarak bulanık görme, skotom oluşumu, metamorfopsi, distorsiyon veya mikropsi şikayetiyle karşımıza çıkabilirler. Semptomların nedeni, KNV'a bağlı olarak retinanın öne doğru yer değiştirmesi ve retinal fonksiyon kaybıdır. Retinanın öne doğru yer değiştirmesi bulanık görme, çizgilerde distorsiyon ve mikropsiye neden olur. Metamorfopsi ilk semptom olup Amsler grid kartı ile tespit edilebilir. Görme kaybının derecesi lezyonun yerleşimi, yaygınlığı ve retinal dejenerasyonun şiddetine bağlıdır. Görme kaybı hızı ise değişkendir. Olguların çok azı makular fonksiyonlarını birkaç yıl veya daha fazla sürdürebilmektedir. Çoğunda semptomların başlangıcından sonraki ilk bir yıl içinde şiddetli görme kaybı oluşmaktadır.

KNV'lar lokalizasyonlarına göre üç şekilde isimlendirilirler. Foveal avasküler zona 200 mikrondan daha uzak olanlar ekstrafoveal, 1-199 mikron uzaklıkta olanlar jukstafoveal, daha yakın mesafede yanı avasküler zonun altında olanlar ise subfoveal KNV olarak adlandırılırlar.

Oküler histoplazmozis ve patolojik myopi gibi KNV'a neden olan hastalıkların aksine YBMD'daki KNV'lar daha çok subfoveal veya jukstafoveal olma eğiliminde olup progresyon gösterme özelliğine sahiptirler. Olguların %10'undan daha azında KNV'lar ekstrafoveal yerleşirler. 9.5 yılın üzerindeki bir takip sonucunda gerçekleştirilmiş olan retrospektif bir çalışmada YBMD'daki KNV'ların yalnızca %8'inin ekstrafoveal kaldığı görülmüş.^{3,62}

Oftalmoskopik olarak subretinal sıvı, subretinal hemoraji, subretinal lipid, kistik retinal ödem veya gri yeşil, kabarık subretinal membran olması varolan koroidal neovaskülarizasyonun birer göstergesidir. Saydam veya bulanık sıvı birikiminin olduğu pigment epitel dekolmanı da bazen duruma eşlik edebilir. Neovasküler doku biomikroskopta nadir olarak tespit edilebilir. Sadece ileri lezyonlarda geniş damarlar seçilebilir. O nedenle grimsi görünüm ve kalınlaşma ile kendini gösteren retinal değişikliklerin varlığında bundan şüphelenilmelidir. Neovaskülarizasyonun en güvenilir göstergesi hemorajinin olmasıdır ve neovasküler membranın sınırlarında ve genellikle de halka şeklide bulunur. Hemoraji RPE altında yer aldığına, lezyon siyah-kahverengi görünüm verirken sensöriyel retina altında yer aldığına genellikle parlak kırmızı renkte görülür. Bazen bu kanama sensöriyel retinadaki yırtıklardan vitreye ulaşabilir ve hasta intravitreal hemoraji kliniği ile karşımıza çıkabilir.

KNV'ın floresein anjiografideki (FA) özelliklerine göre klasik ve okült (gizli) olarak iki tiptir. Bunların yaklaşık %40'ını klasik tip oluştururken %50-60'ını okült tip oluşturur. FA ile KNV tetkik edildiğinde klasik KNV FA'nın erken dönemlerinde görünür hale gelen iyi sınırlanmış koroidal hiperfloresans alanları ile karakterizedir. Erken dönemde lezyonun sınırları net fakat düzensiz olarak seçilebilmektedir. SRNV'lardan subretinal ve subretina ve pigment epiteli alanına sızıntı olduğundan geç dönem anjiogramda lezyonun sınırları belirsizleşir, yoğunluğu ve genişliği artar, subretinal boşlukta floresein birikimi olur.³ Koroidal neovasküler yapılardan sürekli subretinal ve subretinal pigment epitelial alana sızıntı olduğundan anjiogramın geç fazlarında lezyonun sınırları yoğun hiperfloresans nedeniyle belirsizleşir ve subretinal boşlukta boya birikimi olur. Özellikle yeni oluşan vasküler yapılardan sızıntının daha fazla olması ve bu yapıların lezyon periferinde lokalize olması nedeniyle de lezyon sınırları belirsizleşir.

Okült tip KNV'lar fibrovasküler pigment epiteli dekolmanı (PED) ve tespit edilemeyen bir odaktan geç faz sızıntısı şeklinde iki tipte karşımıza çıkarlar. Fibrovasküler PED anjiogramın stereoskopik görüntülerinde RPE'nin düzensiz kabarıklıkları olarak görülür. Anjiogramın erken fazında klasik KNV'lar gibi belirgin değildir. Boya enjeksiyonundan sonraki 1. veya 2. dakikada ortaya çıkan noktasal hiperfloresans alanları en tipik görünümüdür. Anjiogramın daha geç fazlarında (10. dakika) bu alan üzerindeki duyu retina dekolmanı nedeniyle kalıcı hiperfloresans veya sızıntı vardır.

Tespit edilemeyen bir bir kaynaktan geç faz floresans sızıntısında ise sıklıkla üzerindeki subretinal boşlukta boya birikimi ile birlikte noktasal hiperfloresanslar olarak görülür. Bu hiperfloresansın kaynağı anjiogramın erken fazında tespit edilemez. Bu tip KNV'larda sızıntı floresein enjeksiyonundan 2-5 dakika sonra ortaya çıkar. Buna rağmen erken fazlarda sızıntıya neden olabilecek görünür iyi sınırlanmış bir hiperfloresans alanı yoktur. O nedenle bu tip KNV'ların sınırları asla iyi belirlenemez.

Bütün bunlara ilave olarak KNV'lar klasik ve okült tipte KNV'ların kombinasyonu şeklinde de karşımız çıkabilmektedirler.

Hastalığın ileri dönemlerinde KNV ile birlikte fibröz doku gelişimi olur. Lezyon artık diskiform skar olarak adlandırılır ve çeşitli şekillerdeki arka kutup fibrozisi şeklinde görünür.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda özellikle koroidal neovaskülarizasyon ile seyredabilen patolojiler göz önünde tutulmalıdır. Bunlar; anjioid streaks, Best hastalığı, koroidal osteoma, fundus flavimakulatus, idiyomatik nedenler, multifokal koroidit, oküler histoplazmozis sendromu,

optik disk drusen, optik sinir başı pitleri, patolojik (progresif) miyopi, pattern distrofiler, fotokoagülasyon, sarkoidoz, serpinjinöz veya coğrafik koroidit, toksoplazma retinokorioditi, travmatik koroidal rüptür ve koroidal polipoid distrofi. Bunlara ilave olarak bazen malign melanom ve metastatik tümörlerle de karşılaşabilmektedir.

TEDAVİ

Noneksudatif YBMD'de bugün için bilinen bir tedavi yoktur. Eksudatif YBMD tedavisinde ise bugün için birçok yöntem denenmektedir. Ancak bu tedavilerin hiçbiri etioloji ve etiopatogeneze yönelik değildir. Tedavi sonrası kaybedilen görme keskinliğinin tekrar kazanılması mümkün değildir. Amaç görme fonksiyonlarını stabilize etmektir. Bunlar tıbbi tedavi (özellikle anjiogenezisin inhibisyonuna yönelik), transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi, klasik laser tedavisi ve cerrahi tedavidir. Bugün için yararlı olduğu kanıtlanmış tek standart tedavi yöntemi laser tedavisidir (MPS). Ancak seçilmiş gözlerde uygulanabilir. Örneğin iyi sınırlı ve klasik lezyonlar. Ancak laser ile tedavi edilmiş KNV'ların %50'sinde, tedavi sonrası birinci yılda nüks meydana geldiği belirtilmektedir.⁶³ Yeni bir tedavi yöntemi olan transpupiller termoterapi (TTT) geç dönemlerde makular alanda şiddetli atrofiye neden olabilmekte ve sadece okült lezyonlarda uygulanabilmektedir. Son yıllarda bir başka yeni tedavi yöntemi olarak üzerinde durulan fotodinamik tedavi (PDT) ise subfoveal yerleşimli ve %50'sinden fazlası klasik komponentli KNV'larda uygulanmaktadır. Tek seans fiyatının yüksek olması ve genellikle bir yıl içinde 2-4 seans gerektirmesi nedeniyle maliyeti yüksek bir tedavidir. Ayrıca uzun dönem kontrolleri, uygulanımı ve endikasyonları ile ilgili çalışmalar devam ettiğinden bugün için yararlılığı tam olarak kanıtlanmamıştır. Cerrahi tedavi (foveal translokasyon, subretinal membran eksizyonu) ise komplikasyonlarının yüksek olması nedeniyle yaygın olarak yapılamamaktadır. Cerrahi teknik oldukça güçtür.

Hem yukarıda belirtilmiş olan nedenlerden dolayı, hem de altta yatan patolojiye yönelik tedavi yöntemleri olmadıkları için, bugün noneksudatif ve eksudatif tipte YBMD tedavisinde özellikle profilaktik özellikte tedavi yöntemlerine daha çok ihtiyaç duyulmakta ve bu konu ile ilgili birçok klinik ve epidemiolojik çalışmalar yapılmaktadır.

Araştırmacılar patolojiye neden olabilecek nedenleri tespit edip ortadan kaldırmak veya patolojinin gelişimine karşı koyan savunma mekanizmalarını arttırarak hastalığın gelişimini engellemeyi var olan hastalığın progresyonunu yavaşlatmayı veya tedavi edilmesini amaçlamaktadırlar.

Bugün için YBMD'nin her iki tipinde de (eksudatif, noneksudatif) oksidatif stressin ve serbest oksijen radikallerinin rolü hemen herkes tarafından kabul edilmektedir. Bu nedenle antioksidant maddeler ve mekanizmalar ile bunların tedavide kullanımları epidemiyolojik ve klinik pekçok geniş, prospektif kontrollü çalışmaya konu olmaktadır.

MATERYAL ve METOD

1. Hasta ve Kontrol Grubunun Hazırlanması

Prospektif olarak tasarlanmış olan bu çalışmanın amacı; eksudatif tipte YBMD'sı olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında, YBMD'da koruyucu etkinliğe sahip olduğu öne sürülen antioksidan maddelerin kan değerlerindeki olası farklılıkları ve YBMD oluşumunda risk teşkil ettiği düşünülen diğer faktörleri ortaya koyabilmektir.

Hasta grubunu oluşturabilmek için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Retina birimi arşivleri tarandı. Gerek klinik gerekse fundus floresein anjiografik olarak bir veya her iki gözünde eksudatif tipte YBMD tanısı almış olan hastalar telefon ile aranarak çağrıldı. Hastalara kendi hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde önemli olabileceğini düşündüğümüz bazı maddelerin kanlarındaki değerlerine bakılacağı ve sonuçların kendilerine telefon veya mektup ile bildirileceği belirtildi. Araştırma ile ilgili onayları alındı.

Çalışmaya KNV'a neden olabilecek oküler histoplazmozis, dejeneratif miyopi, travmatik koroidal rüptür v.b gibi patolojileri olan hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubuna ise polikliniğimize muayeneye gelmiş olup 60 yaşın üzerinde, bilateral görme keskinlikleri 10/10 (tashihli veya tashihsiz) olan, makuler alanında YBMD şüphesi uyandırabilecek RPE düzensizliği bile bulunmayan hastalar dahil edildi. Yine bu gruba da çalışma ile ilgili bilgi verilerek ileri yaşlarında YBMD açısından risk altında bulunup bulunmadıklarının tespiti için çalışmanın yürütüldüğü söylendi ve onayları alındı.

Öncelikli olarak çalışmaya hasta ve kontrol grubunun sorgulanmasından başlandı. Hasta grubuna; yaş, hastalıklarının ne zaman ve hangi gözde başladığı, aile öykülerinin olup olmadığı, hipertansiyon (+/-), diyabet (+/-), ilave sistemik hastalık, ilaç, alkol (-/+) alınımı ve özellikle de dışarıdan vitamin alınımı (-/+) ile ilgili standardize sorular soruldu. Sigara içimi ile ilgili anamnez ise (geçmişte -/+ veya şu anda -/+ şeklinde) alındı. Kontrol grubuna da aynı sorular standart olarak yöneltildi. Cinsiyet de ayrıca not edildi.

Hasta ve kontrol grubu yaş açısından birbirleri ile eşleştirildi.

2. Oftalmolojik Muayene

Hasta sorgulandıktan sonra tam oftalmolojik muayenesi yapıldı. Her iki grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tespit edildi. Refraksiyon kusurunun tashihi NIKON Speedy-1 model otorefraktometrenin ölçüm sonuçlarına göre yapıldı. Bilateral biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı ve ilave patolojiler açısından değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometresi ile her iki grubun bilateral göz içi basıncı ölçümleri yapıldı ve kaydedildi. Bu uygulamalardan sonra hasta ve kontrol gruplarının gözleri birer damla %1'lik tropikamid ile dilate edildi. 90D'lik Volk lens ile indirekt oftalmoskopik muayeneleri yapıldı. YBMD'nın derecesini belirleyebilmek için NIKON NFC-50 AF modeli fundus kamera ile hastaların her iki gözlerinin makula merkezli 50°'lik renkli fundus fotoğrafları alındı.

3. YBMD Derecesinin Belirlenmesi

YBMD'nın derecelendirmesi renkli fundus fotoğraflarına göre yapıldı ve internasyonal bir derecelendirme sistemi kullanıldı.⁶⁴ Geç YBMD ve erken YBMD bulguları bu internasyonal sınıflama sistemine uygun olarak belirlendi. Foveoladan 3000µ uzaklığa kadar olan alanda neovasküler membran, skar dokusu veya coğrafik atrofisi bulunan hastalar geç dönem YBMD olarak tanımlandı. RPE veya nörosensöriyel retinanın seröz veya hemorajik dekolmanını, subretinal veya subretinal pigment epitelini hemorajilerini ve fibröz skar dokusunu içerenler eksudatif YBMD olguları olarak değerlendirildi. Coğrafik atrofi ise 175µm ve daha fazla büyüklükteki, keskin sınırlı, ve görülebilen koroidal damarlar ile karakterize retinal depigmentasyon alanı olarak kabul edildi. Yumuşak drusenlerden, büyük (>125µm), uniform dansiteye sahip, keskin sınırlı ve merkezden periferde doğru azalan dansiteye sahip olanlar anlamlı olarak kabul edildi ve erken dönem içinde değerlendirildi.

4. Biyokimyasal Ölçümler

Hasta ve kontrol gruplarında çalışmayla ilgili olarak E vitamini, C vitamini, A vitamini, β-karoten, çinko (Zn), glutatyon peroksidaz (glutatyon-Px), superoksit dismutaz (SOD), katalaz, total antioksidan kapasitesi (TAK), kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi parametrelerin kan değerleri araştırıldı.

Bütün bu biyokimyasal ölçümler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. tarafınca yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının kanları en az 8 saatlik açlığı takiben alınıp ilk 24 saat içinde biyokimyasal incelemeye tabi tutuldu. Yukarıda sayılmış olan parametrelerin analizlerinde aşağıdaki biyokimyasal yöntemler kullanıldı.

a) E vitamini, A vitamini ve β -karoten

Yukarıdaki parametreler serumda değerlendirileceğinden hasta ve kontrol grubunun kanları kırmızı kapaklı içersinde herhangi bir madde bulunmayan düz kan tüplerine alındı.

Biyokimyasal tayinlerinde revers-faz HPLC (high performans liquid kromatografi) ve UV (ultraviyole) deteksiyon yöntemleri kullanıldı. Kromatografik sistem Schimatzu LC 10A HPLC cihazı, LC 10AD pompa, 7725i enjeksiyon bloğu, SPD-M10AVP fotodiod array dedektör, DGU 14A degasser ünitesi ve CBM-10A sistem kontrol ünitesinden oluşmaktadır. Ayrıca kolon olarak 250x4.6mm ve 5 μ m Schimatzu HRC-OOS kolon kullanıldı. Mobil faz olarak 1mL/dk akış hızında metanol ile 280 nm'de izokratik elusyon yapıldı. Ölçümlerde internal standart olarak E vitamini için tokoferol asetat, A vitamini ve β -karoten için retinol asetat kullanıldı.

Hastanemiz Biyokimya A.D.'nin standartlarına göre normal değer aralıkları E vitamini için 6-18mg/L, A vitamini için 0.3-1.1mg/l, β -karoten için 10-80 μ g/dL'dir.

b) C Vitamini

C vitamini düzeyleri kanalar kırmızı kapaklı düz kan tüplerine alınarak serumda bakıldı. Yöntem olarak 2.4 dinitrofenilhidrazin ile kırmızı renkli bis-hidrazon oluşumuna dayalı fotometrik yöntem kullanıldı.⁶⁵ Normal değerleri 0.5-1.5mg/dL'dir.

c) Çinko (Zn)

C vitamini gibi serumda belirlendi ve yine kırmızı kapaklı düz kan tüplerinden çalışıldı. Ölçümü, Varian marka Spectra AA (Atomik Absorbsiyon) fotometresi ile yapıldı. Normal değer aralığı 70-120 μ g/dL'dir.

d) Glutasyon Peroksidaz (glutasyon-Px)

Ölçümleri plazmada yapıldı. Bunun için hasta ve kontrol grubunun kanları EDTA içeren mor kapaklı tüplere alındı.

Paglia ve Valentine'nin geliştirdiği yöntem kullanılarak Hitachi 704 otoanalizöründe çalışıldı.

Prensibi; Reaktif içinde bulunan redükteglutatayon örnekteki glutasyon peroksidazın katalizlediği tepkime sonucu kümen hidroperoksid ile okside olmaktadır. Oluşan okside glutasyon, reaktifte bulunana glutasyon redüktaz ile redükte forme dönüştürülürken, reaktifteki NADPH NADP'e okside olmaktadır. NADPH tüketimim ise 340nm'de takip edilmektedir.⁶⁶ Normal değer aralığı 435-481 U/L'dir.

e) Superoksit Dismutaz (SOD)

Kandaki SOD değerlerini ölçmek için heparinli plazma kullanıldı. Bunun için hasta ve kontrol gruplarının kanları heparin içeren yeşil kapaklı tüplere alındı. Plazma SOD aktiviteleri Sun ve ark.⁶⁷ geliştirdiği yöntem ile tayin edildi.

Prensibi; Deney ortamında ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan superoksit radikallerinin, NBT'u (Nitroblue Tetrazolium) indirgemesi ile maksimum absorbansı 560nm'de olan formazan adlı bileşik meydana gelmektedir. Örnekte bulunan SOD ise NBT'un indirgenmesini inhibe etmektedir. Formazon oluşumunun inhibisyon yüzdesinden de indirekt olarak SOD miktarı tayin edilmektedir. Normal değer aralığı 142-168 ng/mL'dir.

f) Katalaz

Katalaz serumda çalışıldığından ve kanlar kırmızı kapaklı düz kan tüplerine alınarak Biyokimya A.D.'na gönderildi.

Serum katalaz aktivitesi L.Goth'un yöntemi kullanılarak tain edildi.⁶⁸ Bu yöntem, hidrojen peroksidin amonyum molibdatla oluşturduğu stabil renk kompleksinin 405nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Normal değer aralığı 140-168kU/L'dir.

g) Total Antioksidan Kapasitesi (TAK)

TAK değerleri kandaki antioksidan maddlerden kaynaklanan antioksidasyon gücünü gösteren bir parametredir. TAK kırmızı kapaklı düz kan tüplerine alınmış olan kanların serum örneklerinde çalışıldı. Ölçümünde, Randox Laboratories Ltd. firmasına ait NX 2332 katalog numaralı Total Antioksidan Status Kiti ile çalışıldı.

Testin Prensibi; ABTS (2,2'- Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]) peroksidaz ve H₂O₂ (hidrojen peroksit) ile inkübe edildiğinde ABTS radikal katyonu oluşur. Bu radikal 600nm'de ölçülebilen stabil bir mavi-yeşil renge sahiptir. Örnekte mevcut olan antioksidanlar kendi konsantrasyonları ile orantılı olarak bu rengin oluşumunu baskırlar. Normal değer aralığı 1.3-1.8mmol/L olarak alındı.

h) Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL

Serumda tayin edilen bu maddelerin ölçümü için kanlar, kırmızı kapaklı düz kan tüplerine alındı. Biocon firmasının ait kitlerle enzimatik kolorimetrik yöntemle Dax 48 Tecnicon otoanalizöründe çalışıldı. Normal değer aralıkları total kolesterol için 100-200mg/dl, trigliserid için 30-150mg/dl, HDL >65mg/dl, LDL <130mg/dl olarak alındı.

5. İstatistik Yöntemler

Hasta ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal parametrelerin tamamı, istatistiksel farklılıklar açısından değerlendirildi. Bu amaçla, yaş ve biyokimyasal değerlerin istatistiksel analizi için Student t testi kullanıldı. Bulunan sonucun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı 'P' değerleri ile ifade edildi. $P \geq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamsız kabul edilirken $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sigara içimi, alkol alınımı vb. gibi rakamsal olarak ifade edilemeyen veriler için belirli bir güvenlik aralığını içeren Odds oranı kullanıldı ve bu orana göre elde edilip kıyaslanan klinik sonuçların istatistiksel olarak ne derece anlamlı veya anlamsız oldukları ortaya konulmaya çalışıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 25 kişilik hasta ve 25 kişilik kontrol grubundan oluşan toplam 50 kişi dahil edildi. Kontrol grubunda 3 hasta (%18) normal göz muayenesine sahipken, kalan 22 hastada (%88) çeşitli düzeylerdeki refraksiyon kusuru vardı ve ilave bir patoloji söz konusu değildi.

Kontrol grubu 9 erkek (%36) ve 16 kadın (%64) hastadan oluştu. Hasta grubu ise 13 erkek (%52) ve 12 kadın (%48) hastadan oluşmakta idi. Gruplar içerisinde cinsiyet farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.3$). Hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet farklılığı da aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0.1-1.6 güvenlik sınırında Odds oranı 0.5) (TABLO-3, TABLO-4, TABLO-5)

Hasta grubunun yaşları 53-86 arasında değişirken, kontrol grubunun yaşları 61-81 arasında değişmekte idi. Hasta grubunda ortalama yaş; 72.2 ± 6.9 , kontrol grubunda ise 70.1 ± 6.0 idi. Hasta ve kontrol grubu yaşları eşleştirilmiş olduğundan aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildi ($P=0.26$), (TABLO-6).

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda YBMD hastaları ile kontrol grupları arasında her hangi bir anlam ifade etmediği saptansa da de her iki grup arasındaki GİB değerlerini de sunmak istiyoruz. Hasta grubunda 11-19mmHg, kontrol grubunda 13-18.5mmHg arasında değişen GİB değerleri elde edildi. Ortalama GİB değerleri ise hasta grubunda 16.2 ± 2.1 mmHg, kontrol grubunda 15.92 ± 1.6 mmHg olarak bulundu ve bu değerler arasında istatistiksel bir farklılık görülmedi ($P=0.58$).

Hasta grubunun YBMD düzeylerinin oranlarına bakacak olursak; 25 hastaya ait toplam 50 gözün 9'unda (%18) erken döneme ait yumuşak druzenler tespit edildi. Geç döneme ait olarak ise; 24 gözde (%48) skar doksu, 9 gözde (%18) neovasküler membran, 3 gözde ise (%6) geografik atrofi saptandı. Kalan 5 gözde (%10) gözde ise anlamlı patoloji saptanmadı (TABLO-7, Resim1-4).

Biyokimyasal analizler ile ilgili sonuçlarımızı ve istatistiksel yorumlarımızı açıklayacak olursak;

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal değerler TABLO-8 ve TABLO-9'da belirtilmiştir.

Hasta grubunda **E vitamini değerlerinin** 4.5-15.2mg/L arasında değiştiği ve 8.76 ± 2.83 mg/L düzeylerinde bir ortalama değere sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise düzeyler 4.4-15.5mg/L arasında bulundu ve 8.78 ± 2.78 mg/L'lik ortalama değere sahipti. E

vitaminin bu ortalama değerleri arasında her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($P=0.97$).

C vitamini değerleri; hasta grubunda 0.5-1.4mg/dL arasında değişirken kontrol grubunda 0.5-1.0mg/dL arasında değiştii. Hasta grubunda 0.88 ± 0.21 mg/dL'lik bir ortalama değer elde edilirken, kontrol grubunda 0.69 ± 0.13 mg/dL'lik bir ortalama değer elde edildi ve **bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.001$)**.

A vitamini sonuçlarımız; hasta grubunda 0.7-2.63mg/L arasında değişen, kontrol grubunda ise 0.5-3.93mg/L arasında değişen değerler elde edildi. Ortalamaları göz önünde bulundurduğumuzda ise hasta grubunda 1.69 ± 0.33 mg/L'lik, kontrol grubunda 1.96 ± 0.96 mg/L'lik değerler elde edildi. Her iki grup arasındaki bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.23$).

β -karoten ile ilgili olarak ise hasta grubunda 7.7-196.8 μ g/dl, kontrol grubunda ise 11.7-141.0 μ g/dl arasında değişen sonuçlar elde edilirken sırasıyla 61.79 ± 54.61 μ g/dl ile 43.32 ± 33.45 μ g/dl'lik ortalama değerler elde edildi. İki grup arasında istatistiksel bir farklılık görülmedi ($P=0.162$).

Çinko (Zn): Hasta grubunda 50-240 μ g/dl arasında, kontrol grubunda 79-223 μ g/dl arasında değiştii. Hasta grubunda 98.6 ± 34.32 μ g/dl kontrol grubunda ise 105.24 ± 27.37 μ g/dl'lik ortalama değerler elde edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($P=0.45$).

Glutasyon-Px ile ilgili olarak hasta grubunda 223-579U/L arasında değişen minimum ve maximum değerler elde edilirken kontrol grubunda 282-570U/L arasında değerler elde edildi. Hasta grubunda 335.08 ± 74.73 U/L'lik, kontrol grubunda ise 405.88 ± 70.68 U/L'lik ortalama değerler hesaplandı. Bu sonuçlara göre **her iki grup arasında kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($P=0.01$)**.

Superoksit dismutaz (SOD) değerlerine baktığımızda; hasta grubu için 148-588ng/mL, kontrol grubu için ise 148-851ng/mL arasında değişen değerleri elde edildi. Ortalama değerler hesaplandığında ise hasta grubu için 399.04 ± 115.18 ng/mL kontrol grubu için 431.9 ± 175.2 ng/mL'lik değerler elde edildi. Bu değerlere istatistiksel olarak bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($P=0.4$).

Katalaz sonuçlarımıza bakacak olursak; katalaz değerlerinin hasta grubunda 19.03-130.57kU/L, kontrol grubunda 10.18-153.14kU/L arasında değiştiiği görüldü. Ortalama katalaz değerleri ise, hasta grubunda 52.59 ± 30.71 kU/L, kontrol grubunda ise

58.52±45.45kU/L olarak bulundu. Değerler arasındaki farklılıkta istatistiksel bir anlam saptanmadı (P=0.59).

Total antioksidan kapasitesi (TAK): Hasta grubunda 1.55-2.51mmol/L arasında değişen değerler elde edilirken, kontrol grubunda 1.76-2.96mmol/L arasında değişen değerler elde edildi. Sırasıyla hasta ve kontrol gruplarında 2.01±0.2mmol/L ile 2.25±0.29mmol/L şeklinde ortalama değerler elde edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P=0.05).

Kolesterol değerlerini belirtecek olursak; Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 163-325mg/dL ve 151-271mg/dL arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama değerler hasta grubu için 216.08±44.5mg/dL, kontrol grubu için 211.4±35.6mg/dL olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.68).

Trigliserid değerleri; hasta grubunda 36-387mg/dL arasında, kontrol grubunda ise 74-450mg/dL arasında değişkenlik gösterdi. Hasta ve kontrol grubu için sırasıyla 160.28±85.13mg/dL ve 199.48±100.4mg/dL şeklinde ortalama değerler elde edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak değer taşıyan bir farklılık saptanmadı (P=0.14).

HDL sonuçlarını değerlendirdiğimizde; hasta grubu için 13-63mg/dL arasında değişen, kontrol grubu için ise 36-81mg/dL arasında değişen değerler elde edildi. Ortalamaları hesaplandığında; hasta grubu için 44.48±11.19mg/dL, kontrol grubu için 48.44±9.4mg/dL şeklinde değerler elde edildi ve buna göre her iki grup HDL değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (P=0.18).

LDL sonuçlarına bakacak olursak; hasta grubunda 73-254mg/dL, kontrol grubunda 84-184mg/dL arasında değişen değerler elde edildi. İki gruptaki ortalama değerler ise, hasta grubunda 139.2±41.5mg/dL, kontrol grubunda 123.3±29.38mg/dL olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.12) (TABLO-6).

Hasta ve kontrol grubu arasındaki klinik değerlendirme sonuçlarımız ise aşağıdaki şekilde gerçekleşti; (Hasta ve kontrol grubuna ait klinik bulgular TABLO-3 ve TABLO-4'de verilmiştir.)

Sigara İçimi:

a) *Daha önce sigara içmiş olanlar:* Hasta grubunda 13 (%52), kontrol grubunda ise geçmişte sigara içmiş olan 10 (%40) kişi tespit edildi. %95 sınırında ve 0.5-4.98 güvenlik aralığındaki Odds oranı 1.625 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

b) Şu anda sigara içmeye devam edenler: Hasta grubunda 4 (%16), kontrol grubunda ise 5 (%20) kişi tespit edildi. %95 sınırında ve 0.17-3.24 güvenlik intervalindeki Odds oranı 0.76 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Alkol Kullanımı: Hasta grubundan alkol kullanana rastlanmazken, kontrol grubunda alkol kullanan 5 kişiye (grubun %20'si) rastlandı. %95 sınırında ve 0.3-0.6 güvenlik intervalinde Odds oranı 0.4 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Aile Hikayesi: Her iki grupta aile hikayesi anamnezi veren hiçbir hastaya rastlanmadı. Dolayısıyla bu risk faktörü değerlendirilemedi.

Hipertansiyon: Hasta grubunda hipertansiyon anamnezi veren 20 kişi (%80) bulunurken, kontrol grubunda bu anamnezi veren 16 kişi (%64) bulundu. %95'lik güvenlilikte Odds oranı intervali 0.62-8.057 kabul edildiğinde elde edilen 2.25'lik Odds oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yani hasta ve kontrol grupları arasında hipertansiyon açısından farklılık görülmedi.

Düzenli Vitamin Kullanımı: Hasta grubunda vitamin kullanan 8 (%32), kontrol grubunda ise vitamin kullanan 5 (%20) hastaya rastlandı. %95 güvenlik sınırında ve 0.5-6.8 arası sınırlanmış olan Odds oranlarında Odds oranı 1.882 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diabet: Hasta grubunda 3 (%12), kontrol grubunda 7 (%28) diabet vakası görüldü. %95 güvenlik sınırında ve 0.079-1.55 arasındaki Odds oranlarına göre bulduğumuz Odds oranı 0.351 oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yukarıda belirtilmiş klinik bulguların istatistiksel analiz sonuçları TABLO-5'da sunulmuştur.

Düzenli Vitamin Kullananlar ile Kullanmayan Hastaların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

Bu başlık altında gerek hasta gerekse kontrol grubunda en az bir yıldır düzenli olarak dışarıdan vitamin preparatı alan hastalar ile almayanların biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı. Gerek hasta gerekse kontrol grubunda dışarıdan alınan vitaminler polivitamin

kompleksleri (supradyn draje v.s.) şeklindeki preparatlardı. Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildi.

a) Hasta Grubunun Karşılaştırması

Hasta grubunda 17 hastanın vitamin almadığı, buna karşın 8 hastanın vitamin aldığı görüldü. Her iki grubun biyokimyasal değerler açısından karşılaştırılmasında aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

E Vitamini: Vitamin almayan hastalarda ortalama 8.62 ± 2.66 mg/L, alanlarda ise 9.06 ± 3.35 mg/L olarak ölçüldü. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (P=0.72).

C Vitamini: Vitamin almayanlarda 0.85 ± 0.16 mg/dL’lik ortalama bir değer elde edilirken vitamin alanlarda 0.95 ± 0.29 mg/dL’lik bir ortalama değer elde edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi (P=0.25).

A Vitamini: Vitamin kullanmayanlarda ortalama A vitamini değeri 1.61 ± 0.53 mg/L olarak bulunurken, kullananlarda 1.87 ± 0.52 mg/L şeklinde bir ortalama değer elde edildi. Değerler arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi (P=0.27).

β -Karoten: Kullanmayanlarda 49.74 ± 43.24 µg/dL kullananlarda ise 87.38 ± 69.64 µg/dL’lik ortalama değerler elde edildi ve değerler arası anlamlı farklılık olmadığı görüldü (P=0.1).

Çinko (Zn): Vitamin almayanlarda 98.29 ± 41.07 µg/dL, alanlarda ise 99.25 ± 13.46 µg/dL’lik ortalama değerler elde edildi. P=0.95 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir değer farklılığının olmadığı görüldü.

Glutasyon-Px: Almayanlarda ortalama 316.88 ± 56.49 U/L, alanlarda 373.75 ± 96.63 U/L olarak bulundu. İstatistiksel farklılık tespit edilemedi (P=0.07).

Superoksit dismutaz (SOD): SOD değer ortalamaları sırası ile; vitamin almayanlarda 415.62 ± 108.77 ng/mL, alanlarda ise 365.87 ± 127.88 ng/mL olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (P=0.32).

Katalaz: Vitamin almayan hasta grubunda ortalama 57.85 ± 32.13 kU/L iken, alan hasta grubunda 41.43 ± 25.77 kU/L olarak bulundu. Her ikisinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (P=0.22).

Total antioksidan kapasitesi (TAK): Vitamin almayanlarda ortalama 2.05 ± 0.27 mmol/L, alanlarda ise 1.94 ± 0.16 mmol/L değerlerinde bulundu. Her iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (P=0.32).

Kolesterol: Almayanlarda 215.82 ± 43.95 mg/dL iken, alanlarda bu oran 215.62 ± 48.72 mg/dL olarak bulundu ve anlamlı bir değer farklılığı görülmedi ($P=0.96$).

Trigliserid: Vitamin almayanlarda 168.82 ± 86.74 mg/dL'lik bir ortalama değer llrken alanlarda 142.12 ± 84.27 mg/dL'lik bir değer elde edildi. Ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($P=0.47$).

HDL: Dışarıdan vitamin almayanlarda 44.64 ± 11.94 mg/dL iken, alanlarda bu ortalama 44.12 ± 10.17 mg/dL olarak lld. Her iki ortalama arasında anlamlı bir değer farklılığı tespit edilemedi ($P=0.91$).

LDL: Vitamin almayanlarda 137.00 ± 43.90 mg/dL'lik bir değer ortalaması elde edilirken vitamin alanlarda 144.12 ± 38.37 mg/dL'lik bir ortalama elde edildi. Her iki ortalama değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($P=0.69$).

Bu sonuçlar toplu olarak TABLO-10'de gösterilmiştir.

b) Kontrol Grubunun Karşılaştırması

Kontrol grubunda 5 hastanın düzenli olarak vitamin kullandığı görülürken 20 hastanın dışarıdan herhangi bir vitamin preparatı almadığı görüldü.

Bu açıdan her biyokimyasal parametre ile ilgili sonuçlarımız aşağıdaki şekildedir:

E Vitamini: Vitamin kullanmayanlarda ortalama 8.82 ± 3.09 mg/L, kullananlarda 8.62 ± 1.13 mg/L şeklinde değerler elde edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.887$).

C Vitamini: Dışarıdan vitamin preparatı almayanlarda 0.68 ± 0.14 mg/dL ortalama değer elde edilirken kullananlarda bu oran 0.75 ± 0.08 mg/dL olarak gerçekleşti ve istatistiksel anlam bulunamadı ($P=0.28$).

A Vitamini: Vitamin almayanlarda ortalama 2.15 ± 0.98 mg/L iken alanlarda ortalama 1.25 ± 0.42 mg/L şeklinde oldu. Bu ortalamalar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($P=0.05$).

β -Karoten: Almayanlarda 38.93 ± 29.00 μ g/dL, alanlarda 60.02 ± 47.00 μ g/dL düzeylerinde bulundu. Bu değerler ilk bakışta belirgin olarak farklı gibi görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.21$).

Çinko (Zn): Almayan hastalarda ortalama değer 106.8 ± 30.05 μ g/dL iken alanlarda bu değer 99.00 ± 12.10 μ g/dL olarak bulundu. İstatistiksel farklılık saptanmadı ($P=0.58$).

Glutasyon-Px: Vitamin preparatı almayanlarda 402.35 ± 65.87 U/L, alanlarda 420.00 ± 95.15 U/L şeklinde ortalama değerler elde edildi. Anlamli istatistiksel farklılık görülmedi ($P=0.62$).

Superoksit dismutaz (SOD): Ortalama değerler, preparat almayanlarda 405.94 ± 150.08 ng/mL, alanlarda ise 530.60 ± 244.61 ng/mL olarak saptandı. Her iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık görülmedi ($P=0.16$).

Katalaz: Vitamin kullanmayanlarda 65.25 ± 48.27 kU/L, kullananlarda 31.60 ± 13.91 kU/L düzeylerinde elde edildi ve **istatistiksel olarak anlamli farklılık olduğu** görüldü ($P=0.13$).

Total Antioksidan Kapasitesi (TAK): Vitamin kullanmayan ve kullananlarda sırası ile 2.24 ± 0.28 mmol/L, 2.27 ± 0.37 mmol/L şeklinde ortalama değerler elde edilse de bu durum anlamli bulunmadı ($P=0.84$).

Kolesterol: Vitamin kullanmayanlarda ortalama 208.85 ± 34.42 mg/dL, kullananlarda ise ortalama 221.8 ± 42.63 mg/dL düzeylerinde bulundu $P=0.47$ değeri ile istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmadı.

Trigliserid: Kullanmayanlarda 205.05 ± 107.5 mg/dL, kullananlarda 177.2 ± 69.34 mg/dL düzeylerinde ölçüldü ve istatistiksel bir farklılık görülmedi ($P=0.59$).

HDL: Vitamin kullanmayanlarda ortalama 46.7 ± 7.2 mg/dL, kullananlarda ise 55.4 ± 14.43 mg/dL olarak elde edildi. Anlamli farklılık görülmedi ($P=0.63$).

LDL: Kullanmayanlarda 121.45 ± 26.46 mg/dL, kullananlarda ise 130.8 ± 42.02 mg/dL'lik ortalama değerler elde edildi. Anlamli farklılık görülmedi ($P=0.53$).

Sonuçlar toplu olarak TABLO-11'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Oksidatif hasar, serbest radikaller adı verilen reaktif oksijen mediatörleri ile meydana gelen bir doku hasarlanmasıdır. Bu durum oksijen dolu bir dünyada yaşamamız ve onu kullanmamızın kaçınılmaz bir sonucudur. Bu reaktif moleküller normal aerobik metabolizma sonucunda veya ışığın etkisiyle meydana gelebilir. İşte insan organizması bu tür oksidatif mekanizmalara karşı kompleks yapıda antioksidan savunma mekanizmaları ile karşı koymaya çalışır. Bu savunma mekanizmaları katalaz, glutatyon-Px, superoksit dismutaz gibi endojen mekanizmalar olabileceği gibi antioksidan potansiyeli olan E, C ve A vitaminleri ile β -karoten çinko ve selenyum gibi eksojen olarak alınan ve antioksidan özelliği olan maddelerle de gerçekleşmektedir. Savunma mekanizmalarının bir şekilde zayıflaması veya yetersiz kalması sonucunda hücrede strüktürel ve fonksiyonel kayıp meydana gelmekte ve bunun sonucunda da doku hasarlanması oluşmaktadır.

Yaşla yakından ilgili olarak gelişen birçok hastalıkta olduğu gibi YBMD patogenezinde de bugün için bu tür bir oksidatif hasarın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Yani oksidatif strese karşı etkinliği azalmış antioksidan mekanizmalar nedeniyle YBMD'nin meydana gelebileceği öne sürülmektedir. Çünkü retinada yüksek miktarlarda poliansatüre yağ asidi içeren fotoreseptör hücre membranları bulunmakta ve bu poliansatüre yağ asitleri yüksek oranda oksidasyona uğrama kapasitesine sahiptirler. Buna ilave olarak retinanın yüksek metabolik aktiviteye, bununla ilişkili olarak da yüksek oksijen konsantrasyonuna sahip olması ve de ışık ile direkt temas halinde bulunması nedeniyle de oksidatif hasarlanma potansiyeli artmaktadır.

Bu konuda ilgili olarak yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek kan antioksidan indeksleri varlığında (C vitamini, E vitamini, karotenler v.b) YBMD'nin oluşma riskinde azalma olduğu yönünde bulgular vardır.⁶⁹ Ayrıca YBMD hastalarındaki antioksidan indekslerinin kontrol gruplarına göre daha az olduğunu belirten çalışmalar da bunu desteklemektedir.^{70, 71} Bu bulgular eksudatif YBMD'nin patogenezinde oksidatif hasarın rol aldığını gösterir niteliktedir. Ancak bu bulgular klinik çalışmalarla desteklenememiştir.

Bütün bunlara dayanarak yaptığımız çalışmada gerek endojen (katalaz, SOD, glutatyon-Px) gerekse eksojen olan (vitaminler) antioksidan maddelerin hasta ve kontrol grupları arasındaki olası farklılıklarını ortaya koymaya çalıştık. Ayrıca bu sonuçlara indirekt olarak etki edebilecek veya YBMD'nin patolojisinde rol alabileceğini düşündüğümüz klinik (diabet, hipertansiyon, alkol, sigara, aile öyküsü) ve biyokimyasal farklılıkları (trigliserid, kolesterolü HDL, LDL) da ortaya koymaya çalıştık.

Hasta grubundaki glutatyon-Px düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük düzeylerde bulduk ($P=0.01$). Bu sonucumuz bir başka çalışma ile de desteklenmiş görülmektedir.⁷¹ Ancak geniş tabanlı olarak yapılmış olan farklı bir çalışmada glutatyon-Px düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek bulunduğu ve glutatyon-Px'ın YBMD için spesifik bir endikatör olarak kabul edilmesi gerektiği de belirtilmektedir (POLA study).⁷² Bizim sonucumuzu destekleyen çalışma toplam 28 hasta ile oluşturulmuş. Bunların 17'sini hasta, 11'ini ise kontrol grubu oluşturmuş. POLA çalışmasına bakıldığında ise çalışmaya toplam 2584 hasta dahil edilmiş olduğu görülmektedir. Yani çalışmaya daha fazla deneğin dahil edilmesi genel popülasyon hakkında daha iyi bilgi veriyor gibi görülmektedir. Bunların dışında, çalışmalar arası değer farklılığı biyokimyasal analizlerde kullanılan yöntem farklılığından kaynaklanabilir. POLA çalışmasında ELİSA Bioxitech pl-Gpx-EIA (OXIS International SA) kullanılmışken biz Paglia ve Valentine'nin yöntemlerine göre ölçümlemimizi gerçekleştirdik. Glutatyon-Px değerleri açısından kontrol ve hasta grupları arasında benzer ilişki elde edilmiş olan çalışmada bizim biyokimyasal yöntemimize benzer bir yöntem kullanılmıştır (Beutler'in tanımladığı, 340nm'de NADPH'in oksidasyonunun takibi). O nedenle gerçek farklılıktan söz edebilmek yani bu çalışmayı karşılaştırabilmek için aynı yöntem ve yaklaşık aynı sayıda hasta gerekli gibi görülmektedir.

SOD ve katalaz sonuçlarımıza baktığımızda ise hasta ve kontrol grubu arasında bir ilişki saptayamadık. Monica A. DA. ve ark.⁷³ YBMD hastaları ve kontrol gruplarında yaptığı ve sadece antioksidan enzimleri göz önünde bulundurduğu çalışma da bizim bu sonuçlarımızı destekledi. Ancak benzer şekilde Hindistan'dan yapılmış olan bir çalışmada YBMD hastalarında istatistiksel olarak belirgin şekilde düşük ($P<0.0001$) SOD ve katalaz değerleri bulunmuştur⁷³. Bu değer farklılıkları yine kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklanabileceği gibi irksal özellik farklılıklarından kaynaklanıyor da olabilir.

Kan C vitamini düzeylerini ise kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulduk ($P=0.001$). Bu durum bizim beklediğimizin aksine YBMD ile antioksidanların arasındaki ilişkinin tam tersi bir sonuçtur. Ancak yapılmış olan çalışmalarda da kesin bir ilişki bugün için saptanamamaktadır. C vitamini düzeyleri ile YBMD oluşumu arasında bizim beklediğimiz şekilde ters bir orantının olduğunu belirten bir klinik çalışma olduğu gibi⁵⁰, aralarında herhangi bir ilişkinin bulunmadığını belirten başka çalışmalar da vardır.³¹ Bu çalışmalar ile bizim sonuçlarımız arasındaki farklılık hasta sayılarından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü yukarıdaki çalışmalardan biri yaklaşık 300 hasta ile gerçekleştirilmişken diğer çalışma yaklaşık 2500 katılım ile gerçekleştirilmiştir. Bunların dışındaki olası bir neden ise çalışmaların yapıldığı ülke hastaları ile bizim hastalarımızın

arasındaki beslenme farklılıkları olabilir. Çünkü beslenme farklılığı uzun vadede kan vitamin ve antioksidan değerlerini etkilemiş olabilir. O nedenle kendi toplumumuz içinde eşit parametrelili çalışmaların yapılması bu farklılığı ortadan kaldıracak ve daha uygun sonuçlar verebilecektir.

E vitamini sonuçlarımızı yorumlayacak olursak. Plazma E vitamini düzeyleri ile YBMD arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için yapılmış olan en geniş kapsamlı çalışma POLA çalışmasıdır ve bu çalışmada plazma E vitamini düzeyleri ile YBMD arasında çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.07$).⁷⁵ Çalışmamızda bizim göz önünde bulundurduğumuz P değerine göre bu durum istatistiksel olarak anlamsızdır. Yani biz de bu geniş kapsamlı çalışmaya benzer bir sonuç elde etmiş durumdayız. Benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da E vitamini düzeyleri, diyetdeki lipid içeriğinden yakından etkilendiğinden dolayı, ülkeler arası yemek alışkanlıkları kan düzeylerini etkileyebilecek önemli bir faktördür. O nedenle toplumumuzda benzer çalışmaların yapılması daha uygun bir kıyaslamaya olanak tanyacaktır.

Plazmadaki A vitamini ile ilgili olarak POLA çalışmasında olduğu gibi bizde anlamlı bir düzey farklılığı ortaya konyamadık.⁷⁵

Serumdaki β -karoten düzeyleri ile ilgili olarak yüksek düzeylerinin YBMD'deki riski azaltıcı etkinliğinin olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi⁶¹, BMES gibi herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar da vardır⁷¹. Bizim de istatistiksel bir farklılık bulamayışımız bu durumu destekler niteliktedir. Zaten karotenler, gıdalardaki miktarlarında, sindirim ve absorpsiyonlarında önemli derecelerde değişiklikler göstermesi nedeniyle çalışmalarda kıyaslanmaları oldukça zorluk oluşturmaktadır.

Çinko SOD'da konfaktör olarak görev alırken katalaz aktivitesinin düzenlenmesinde de rol almaktadır. İşte bu fonksiyonları açısından bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında farklılık olması gerektiği düşünülür. Biz de buradan yola çıkarak anlamlı bir sonuç çıkacağını en çok öngördüğümüz parametreydi. Ancak gerek BDES⁵⁸ gerekse EDCC⁶¹ gibi geniş katılımlı çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde biz de herhangi bir ilişki saptayamadık. Bu negatif korelasyonlu sonuçlar YBMD patogenezinde çinkonun rol almadığını düşündürmemelidir. Çünkü yukarıda belirtildiği gibi çinko antioksidatif mekanizmaların birçok basamağında rol almaktadır. Bu bakıma, yukarıdaki çalışmalar ve bizim çalışmamız gibi birçok antioksidatif parametreyi içeren çalışmalar değil de tek parametre olarak çinkonun kullanıldığı bir çalışma olası bir ilişkiyi belki ortaya daha iyi koyabilecektir.

Endojen veya eksojen antioksidan maddeler dışında YBMD sürecini dolaylı yoldan etkileyebileceğini düşündüğümüz lipid profili (total kolesterol trigliserid, HDL, LDL) sigara

içimi, hipertansiyon, diyabet ve alkol tüketimi, aile anamnezi yönünden hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda ise istatistiksel bir farklılığa rastlayamadık.

Ayrıca gerek hasta gerekse kontrol grubunda düzenli olarak vitamin alınımının biyokimyasal değerlerde değişikliğe neden olup olmadığına baktığımızda, gerek kontrol gerekse hasta gruplarında vitamin alanlar ile almayanlar arasında istatistiksel olarak önemli bir değer farklılığına rastlanmadı. Tek farklılık kontrol grubunda vitamin kullanmayanlarda kullananlara göre katalaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($P=0.013$) yüksek çıkmasıydı. Vitamin alanlarda yüksek katalaz düzeyleri çıkmış olsaydı vitaminlerin enzimlerle direkt veya indirekt olarak etkileşebildiği göz önünde tutularak bir yorumda bulunulabilirdi. Farklı çalışmalarda da buna benzer bir sonuca rastlamadığımız ve de beklenenin tam tersi bir sonuç olduğu için herhangi bir yorumda bulunamıyoruz.

Retinadaki metabolik süreci ve antioksidan düzeylerini şu an için direkt olarak kolaylıkla ortaya koyamadığımızdan (kadavrular ve deney hayvanları hariç) kan değerleri ile bu bölgenin biyokimyasal yapısını açıklamaya çalışıyoruz. Kan düzeyleri ise bugün için biyokimyasal parametrelerin ölçümündeki metod ve analiz farklılıkları, hastaların çok uzun vadelerdeki beslenme ve ilaç alımı ile ilgili alışkanlıkları, irksal özellikleri ve bilmediğimiz birçok faktör nedeniyle etkilenebiliyor ve bu durumda bazı antioksidanların kan düzeyleri ve diğer araştırılan faktörler ile YBMD arasında bir ilişki yokmuş gibi görülebiliyor.

Ancak YBMD'nın olası patogenezi incelediğimizde, antioksidanlar ile YBMD arasında bir ilişkinin olması gerektiği ve bunun da kandan bir şekilde kolay ve kesin bir şekilde tespit edilebilmesi gerektiği de ortadadır.

ÖZET

Eksudatif tipte YBMD ile kan antioksidan düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek amacıyla yapılmış olan bu çalışmaya 25'i hasta ve 25'i kontrol grubu olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. Hasta grubu kliniğimiz retina birimi arşivleri taranarak oluşturulurken, kontrol grubu ise yine kliniğimiz polikliniğine başvuran hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubuna 60 yaşın üzerinde bulunan, makulada YBMD şüphesi uyandıracak retinal patolojisi bulunmayan, tashihli veya tashihsiz olarak 10/10 gören hastalar dahil edildi.

Makular alanda YBMD dışında KNV'a neden olabilecek oküler histoplazmozis, patolojik miyopi, koroidal rüptür gibi patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Standart sorularla her iki grubun anamnezi alındı ve yaş, diabet, hipertansiyon, vitamin alımını, alkol kullanımı, sigara içimi ile ilgili bilgiler edinildi. Hasta ve kontrol grubu yaş açısından birbirleriyle eşleştirildi.

Her iki grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tespit edildi, goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı değerleri ölçüldü, ön segment muayeneleri yapıldı. Daha sonra bilateral olarak %1'lik tropikamid ile dilate edildiler ve 90D'lik Volk lensi fundus muayeneleri yapıldı. Hasta grubundaki YBMD derecesini belirlemek için santral 50°'lik makula merkezli renkli fundus fotoğrafları alındı. Tam oftalmolojik muayene tamamlandıktan sonra en az 8 saatlik bir açıklıkla gelen hastalardan kan antioksidan değerleri, lipid ve kolesterol profili için venöz kan alındı ve ilk 24 saat içinde incelenmek üzere Biyokimya A.D.'na gönderildi. Alınan kanlarda antioksidan vitamin ve elementler olan E vitamini, C vitamini, A vitamini, β-karoten, Çinko, glutatyon-Px, SOD, katalaz ile antioksidanların total düzeyleri hakkında bize bilgi veren total antioksidan kapasitesi bakıldı. Lipid profili için kolesterol, trgliserid, HDL ve LDL düzeylerine bakıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda; biyokimyasal değerler için student-t test, klinik bulgular arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için ise Odds oranı kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki bütün veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Ayrıca düzenli olarak dışardan alınan vitaminlerin biyokimyasal değerleri etkileyip etkilemediğini incelemek için kontrol ve hasta grubu kendi aralarında olmak üzere vitamin alanlar ile almayanların biyokimyasal değer ortalamaları karşılaştırıldı.

Hasta grubuna 13 erkek (%52) ve 12 kadın (%48) dahil olurken, kontrol grubuna 9 erkek (%36) ve 16 kadın (%64) dahil oldu. Hasta grubunun yaşları 53-86 (72.2±6.9) arasında değişirken, kontrol grubunun yaşları 61-81 (70.18±6.0) arasında değişti. Yaşlar eşleştirilmiş

olarak alındı. Yani aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildi ($P=0.26$). Biyokimyasal parametrelerden glutasyon-Px düzeyleri YBMD'deki olası etiyojolojiyi destekler şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük düzeylerde bulundu ($P=0.01$). C vitamini düzeyleri ise $P=0.001$ olacak şekilde hasta grubunda anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ve bu duruma neden olabilecek kesin bir faktör belirlenemedi. Çünkü normal beklenti C vitamini düzeylerinin hasta grubunda düşük olması yönündeydi.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bir diğer sonuç ise kontrol grubunda düzenli vitamin alanların katalaz düzeyleridir. Düzenli vitamin almayanlara göre daha yüksek bulundu ($P=0.013$). Benzer sonuca varan bir çalışma görülemediği ve vitamin alan hasta grubunda böyle bir sonuç görülmediği için bu durum ile ilgili olarak kesin bir yorumda bulunulamadı.

Bunların dışındaki parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir farklılık oluşturan bir değere rastlanmadı.

İki grup arasında çok az sayıda parametrede anlamlı bir değer farklılığının saptanması YBMD etiyojisinde oksidan ve antioksidan etkileşiminin önemsiz olduğunu düşündürmemelidir. YBMD etiopatogenezinde çok önemli bir rol oynadığı kuvvetle düşünülen bu ilişkiyi ortaya koyabilmek için daha geniş tabanlı, daha az parametrelili ve uzun vadeli çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Hasta	YAŞ	CİNS	Sigara Önce (+)	Sigara Şu An (+)	Alkol	Aile Hikayesi	Hipertansiyon	Vitamin Alınımı	GİB (mmHg)	Diabet
1	68	E	+	-	-	-	+	-	R16-L18	-
2	71	K	+	+	-	-	+	+	R14-L15	+
3	75	E	-	-	-	-	+	-	R15-L14	-
4	73	E	-	-	-	-	+	+	R16-L16	-
5	66	K	-	-	-	-	-	-	R16-L18	-
6	85	E	-	-	-	-	+	+	R17-L18	-
7	70	K	-	-	-	-	+	+	R19-L19	-
8	74	K	-	-	-	-	+	+	R18-L17	-
9	75	K	-	-	-	-	-	-	R15-L14	-
10	66	K	-	-	-	-	+	-	R16-L19	-
11	75	E	+	-	-	-	-	+	R19-L19	-
12	80	E	+	-	-	-	+	+	R12-L10	+
13	67	K	-	+	-	-	+	-	R15-L16	+
14	76	K	-	+	-	-	+	-	R16-L16	-
15	86	K	+	-	-	-	-	-	R18-L18	-
16	70	E	+	-	-	-	+	-	R19-L18	-
17	68	K	+	-	-	-	+	-	R15-L16	-
18	68	E	+	-	-	-	+	-	R18-L20	-
19	53	E	-	-	-	-	+	-	R18-L19	-
20	72	E	+	-	-	-	+	-	R15-L14	-
21	71	K	+	-	-	-	+	-	R14-L14	-
22	63	K	+	-	-	-	+	-	R13-L10	-
23	78	E	-	-	-	-	+	+	R18-L18	-
24	76	E	+	-	-	-	+	-	R16-L15	-
25	79	E	+	-	-	-	-	-	R18-L14	-

TABLO-3 Hasta grubuna ait klinik bulgular

TABLO-4 Kontrol grubuna ait klinik bulgular

Kontrol	YAŞ	CİNS	Sigara Önce (+)	Sigara Şu An (+)	Alkol	Aile Hikayesi	Hipertansiyon	Vitamin Alınımı	GİB (mmHg)	Diabet
1	67	K	-	-	-	-	+	+	R16-L17	+
2	81	K	-	-	-	-	+	-	R17-L17	-
3	62	K	-	-	-	-	-	-	R16-L18	-
4	68	K	-	-	-	-	+	+	R12-L14	-
5	61	E	+	+	+	-	-	-	R15-L16	-
6	70	K	-	-	-	-	+	-	R18-L17	+
7	69	E	+	-	-	-	+	-	R18-L16	+
8	70	K	-	-	-	-	+	-	R16-L16	-
9	66	E	+	+	-	-	-	-	R17-L18	-
10	66	K	-	-	-	-	+	+	R15-L15	-
11	65	K	-	-	-	-	-	+	R13-L15	+
12	75	E	+	-	+	-	-	-	R18-L18	-
13	80	E	+	-	-	-	-	-	R17-L15	-
14	71	K	-	-	-	-	+	-	R19-L16	-
15	71	E	+	+	-	-	+	-	R13-L14	+
16	64	K	-	-	-	-	+	-	R18-L19	-
17	81	K	+	+	-	-	-	-	R16-L16	-
18	80	K	-	-	-	-	+	-	R14-L17	-
19	66	K	+	-	-	-	+	-	R17-L18	+
20	74	K	-	-	+	-	+	-	R16-L16	-
21	63	K	-	-	-	-	-	-	R16-L14	-
22	71	K	-	-	-	-	+	+	R14-L14	-
23	75	E	+	+	+	-	-	-	R17-L19	-
24	65	E	-	-	-	-	+	-	R14-L12	+
25	71	E	+	-	+	-	+	-	R13-L14	-

TABLO-5

	Hasta Grubu (Gruptaki %)	Kontrol Grubu (Gruptaki %)	Odds Oranı	%95 güvenlik intervalindeki Odds oranı sınırları
Cinsiyet	13E (%52), 12K (%48)	9E (%36), 16K (%64)	0.5	0.1-1.6
Önce sigara içmiş olanlar	13 (%52)	10 (%40)	1.625	0.5-4.98
Şu anda sigara içenler	4 (%16)	5 (%20)	0.76	0.17-3.24
Alkol kullanımı	0 (%0)	5 (%20)	0.4	0.3-0.6
Aile hikayesi	0 (%0)	0 (%0)	-	-
Hipertansiyon	20 (%80)	16 (%64)	2.25	0.62-8.057
Vitamin kullanımı	8 (%32)	5 (%20)	1.882	0.5-6.8
Diabet	3 (%12)	7 (%28)	0.351	0.079-1.55

Hasta ve kontrol grubunun klinik veriler açısından karşılaştırması

TABLO-6

	Hastalarda Range	Kontrolde Range	Hasta Ortalama	Kontrol Ortalama	P değeri
YAŞ	53-86	61-81	72.2±6.9	70.1±6.0	0.26
E vit (mg/L)	4.5-15.2	4.4-15.5	8.76±2.83	8.78±2.78	0.97
C vit (mg/dL)	0.5-1.4	0.5-1.0	0.88±0.21	0.69± 0.13	0.001*
A vit (mg/L)	0.7-2.63	0.5-3.93	1.69±0.33	1.96±0.96	0.23
β-karoten (μg/dL)	7.7-196.8	11.7-141.0	61.79±54.61	43.32±33.45	0.162
Zn (μg/dL)	50-240	79-223	98.6±34.32	105.24±27.37	0.45
Glutasyon-Px U/L	223-579	282-570	335.08±74.73	405.88±70.68	0.01*
SOD (ng/mL)	148-588	148-851	399.04±115.18	431.9± 175.2	0.4
Katalaz (kU/L)	19.03-130.57	10.18-153.14	52.59±30.71	58.52±45.45	0.59
TAK (mmol/L)	1.55-2.51	1.76-2.96	2.01±0.2	2.25±0.29	0.05
Kolesterol (mg/dL)	163-325	151-271	216.08±44.5	211.4±35.6	0.68
Trigliserid (mg/dL)	36-387	74-450	160.28±85.13	199.48±100.4	0.14
HDL (mg/dL)	13-63	36-81	44.48±11.19	48.44±9.4	0.18
LDL (mg/dL)	73-254mg/dL	84-184	139.2±41.5	123.3±29.38	0.12

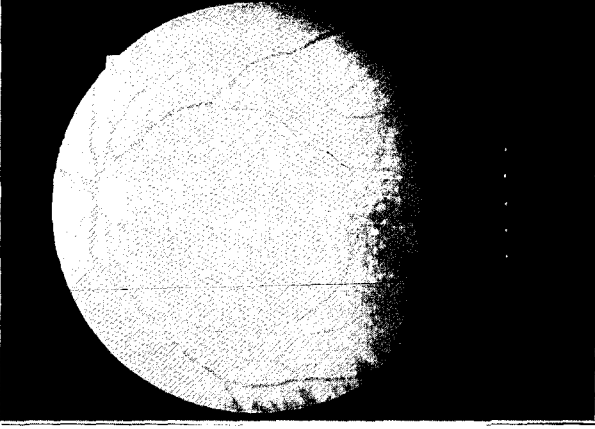
Hasta ve Kontrol grubuna ait biyokimyasal değer sınırları, ortalamaları ve P değerleri .

*: İstatistiksel olarak anlamlı

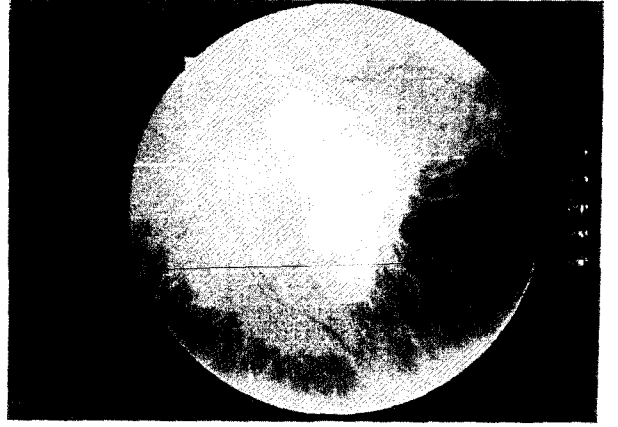
TABLO-7

	<u>Göz Sayısı (n=50)</u>	(%)
<u>Erken Dönem YBMD</u>		
Yumuşak drusen	9	18
<u>Geç Dönem YBMD</u>		
Skar	24	48
Geografik atrofi	3	6
Neovasküler membran	9	18
Normal	5	10
TOPLAM	50	100

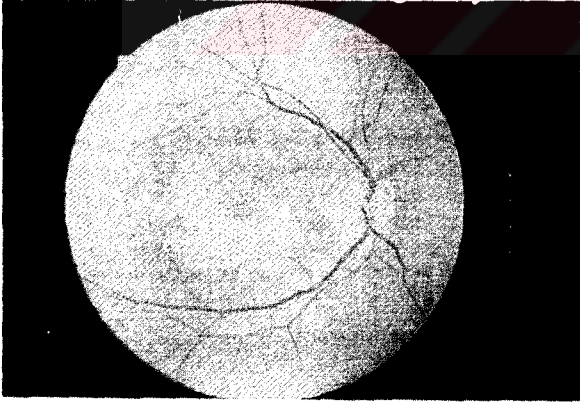
Hastalardaki YBMD derecesi ve gözlerdeki dağılımı.



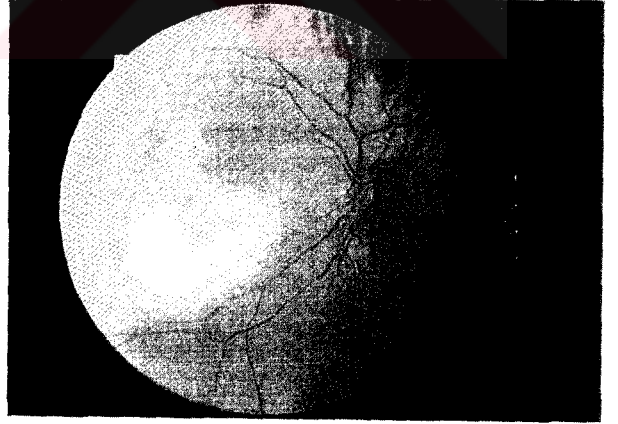
Resim 1: Yumuşak drusenler



Resim 2: Skar formasyonu



Resim 3: Geografik atrofi



Resim 4: Neovasküler membran formasyonu

Hasta	E Vit 6-18mg/L	C Vit 0.5-1.5mg/dL	A vit 0.3-1.1mg/dL	β -Karoten 10-80 μ g/dL	Zn 70-120 μ g/dL	Glutayon-Px 435-481U/L	SOD 142-168ng/mL	Katalaz 140-168K/U/L	TAK 1.3-1.8mmol/L	Kolesterol 100-200mg/dL	Trigliserid 130-150mg/dL	HDL >65mg/dL	LDL <130mg/dL
1	5.6	0.56	1.56	19.5	103	427	588	130.57	2.163	175	139	42	105
2	8.3	0.79	2.4	18.6	113	348	463	98	1.908	168	94	46	103
3	8.18	0.64	2.18	68.3	99	279	444	80.999	2.282	227	142	45	154
4	15.2	0.76	2.16	183.4	118	579	329	26.999	1.879	309	295	56	194
5	9.96	0.75	1.24	20	119	353	329	39.393	2.159	198	147	36	133
6	7.12	0.90	1.86	38.3	86	268	148	26.999	1.751	169	36	55	107
7	6.56	0.5	2.63	13.5	110	363	463	41.163	1.741	177	226	31	101
8	10.3	1.0	1.19	91	96	365	514	31.426	2.027	232	151	55	147
9	6.2	0.9	1.01	61.5	98	337	529	19.475	1.702	189	149	58	101
10	4.5	0.75	1.76	69	78	307	278	23.901	1.549	201	92	49	134
11	6.35	1.4	1.96	79	88	427	444	57.983	2.086	256	135	35	194
12	6.05	1.0	1.51	78.5	82	356	233	19.475	1.969	215	68	37	164
13	11.1	1.2	1.17	41	82	410	263	63.737	1.918	325	156	40	254
14	11.0	1.1	0.72	18	126	377	407	50.901	1.988	271	261	58	160
15	7.9	0.9	2.49	7.7	240	296	463	33.196	1.581	249	128	52	171
16	14.0	0.95	0.94	184	77	333	-	53.999	2.217	180	295	37	84
17	12.66	0.78	2.02	11.9	67	277	551	19.032	2.367	163	387	13	73
18	6.45	0.7	1.26	41.08	79	352	444	95.606	1.890	181	58	42	127
19	9.43	0.88	1.85	24.7	108	300	329	91.180	2.428	257	229	43	168
20	6.7	0.68	2.27	39.4	60	253	463	77.901	1.946	189	132	35	128
21	7.84	0.87	2.43	12.3	102	314	292	92.508	1.927	247	48	63	174
22	11.0	1.0	1.54	89.7	78	314	281	42.049	2.156	249	173	45	163
23	12.6	1.3	1.26	196.8	101	284	333	29.213	2.208	207	132	38	143
24	7.9	0.9	1.58	83.4	91	235	555	30.098	2.509	185	223	41	99
25	6.14	0.9	1.43	54.2	64	223	434	38.950	2.129	183	111	60	101

TABLO-8: Hasta grubuna ait biyokimyasal sonuçlar. (-): Ölçüm yapılamamış olan parametre

Kontrol	E Vit 6-18mg/L	C Vit 0.5-1.5mg/dL	A vit 0.3-1.1mg/dL	β -Karoten 10-80 μ g/dL	Zn 70-120 μ g/dL	Glutasyon-Px 435-481U/L	SOD 142-168ng/mL	Katalaz 140-168kU/L	TAK 1.3-1.8mmol/L	Kolesterol 100-200mg/dL	Trigliserid 130-150mg/dL	HDL >65mg/dL	LDL <130mg/dL
1	8.93	0.76	1.18	27	101	570	333	38.950	2.760	271	188	49	184
2	11.63	0.6	2.35	33	113	419	518	66.836	2.376	256	332	39	151
3	6.26	0.7	2.2	15.8	106	393	437	76.573	2.076	154	78	52	86
4	-	-	-	0.82	100	341	518	78.786	2.469	259	121	50	185
5	7.7	0.8	3.95	15.7	86	543	185	153.147	2.325	197	167	38	126
6	14.9	0.82	2.44	116	91	342	407	135.885	2.119	244	200	40	164
7	9.1	1.0	2.8	22.3	110	324	185	142.976	1.761	229	336	53	109
8	9.58	0.79	3.1	22.0	82	546	377	10.180	2.956	202	207	57	104
9	4.4	0.5	1.8	19.7	79	396	370	77.459	2.179	152	115	40	89
10	6.6	0.7	0.77	141	88	447	259	23.016	2.583	186	74	51	120
11	9.3	0.8	1.9	30.5	93	402	525	23.459	1.933	205	147	81	95
12	12.1	0.79	1.78	56.2	85	447	599	86.754	2.740	245	385	55	113
13	6.9	0.7	2.4	19.2	106	412	420	12.836	1.899	199	154	50	118
14	11.8	0.6	3.8	11.7	120	468	241	30.098	2.079	212	368	54	84
15	7.29	0.6	1.05	53.3	99	420	407	24.786	1.987	186	121	44	118
16	6.36	0.5	2.4	30.6	99	365	370	39.986	2.243	179	138	56	95
17	-	0.57	-	-	106	409	407	20.803	2.184	233	161	55	146
18	7.8	0.6	1.6	54.2	95	332	-	14.606	2.174	188	116	38	127
19	15.5	0.68	3.5	16.3	125	354	407	61.524	2.351	259	450	40	129
20	5.6	0.5	0.59	31.8	223	367	444	132.344	2.420	253	155	51	171
21	5.99	0.6	0.66	19	112	391	777	53.114	2.686	221	169	44	143
22	9.11	0.65	1.02	42.2	119	337	685	52.672	1.938	264	243	50	165
23	8.6	0.55	1.9	63	104	414	148	23.016	2.100	223	133	42	154
24	6.94	0.95	1.36	40.3	104	423	500	23.901	2.125	151	112	36	93
25	9.3	0.79	1.22	99.6	91	282	514	118.180	2.115	194	204	50	109

TABLO-9: Kontrol grubuna ait biyokimyasal sonuçlar (-): Ölçüm yapılamamış olan parametreler

TABLO-10

	Vitamin Kullanmayanların Ortalama Değerleri	Vitamin Kullananların Ortalama Değerleri	P değeri
E vit (mg/L)	8.62±2.66	9.06±3.35	0.72
C vit (mg/dL)	0.85±0.16	0.95±0.29	0.25
A vit (mg/L)	1.61±0.53	1.87±0.52	0.27
β-karoten (µg/dL)	49.74±43.24	87.38±69.64	0.1
Zn (µg/dL)	98.29±41.07	99.25±13.46	0.95
Glutasyon-Px U/L	316.88±56.49	373.75±96.63	0.07
SOD (ng/mL)	415.62±108.77	365.87±127.88	0.32
Katalaz (kU/L)	57.85±32.13	41.43± 25.77	0.22
TAK (mmol/L)	2.05±0.27	1.94±0.16	0.32
Kolesterol (mg/dL)	215.82±43.95	215.62±48.72	0.96
Trigliserid.. (mg/dL)	168.82±86.74	142.12±84.27	0.47
HDL (mg/dL)	44.64±11.94	44.12±10.17	0.91
LDL (mg/dL)	137.00±43.90	144.12±38.37	0.69

Hasta grubunda düzenli vitamin kullanmayanlar ile kullananların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

TABLO-11

	Vitamin Kullanmayanların Ortalama Değerleri	Vitamin Kullananların Ortalama Değerleri	P değeri
E vit (mg/L)	8.82±3.09	8.62±1.13	0.887
C vit (mg/dL)	0.68±0.14	0.75±0.08	0.28
A vit (mg/L)	2.15±0.98	1.25±0.42	0.05
β-karoten (µg/dL)	38.93±29.00	60.02±47.00	0.21
Zn (µg/dL)	106.8±30.05	99.00±12.10	0.58
Glutasyon-Px U/L	402.35±65.87	420.00±95.15	0.62
SOD (ng/mL)	405.94±150.08	530.60±244.61	0.16
Katalaz (kU/L)	65.25±48.27	31.60±13.91	0.013*
TAK (mmol/L)	2.24±0.28	2.27±0.37	0.84
Kolesterol (mg/dL)	208.85±34.42	221.8±42.63	0.47
Trigliserid (mg/dL)	205.05±107.5	177.2±69.34	0.59
HDL (mg/dL)	46.7±7.2mg	55.4±14.43	0.63
LDL (mg/dL)	121.45±26.46	130.8±42.02	0.53

Kontrol grubunda düzenli vitamin kullanmayanlar ile kullananların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

*: İstatistiksel olarak anlamlı

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 A J. 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. Albert DM, Jakobiec FA. Age related macular degeneration: Coroidal neovascularisation. In: Bressler NM et al, eds. *Principles and practices of ophthalmology*. USA: W.B. Saunders Company, 1994:834-851
4. Stamper RL, Grossniklaus HE, Kincaid MC. Pathogenezis dynamics of age-related macular disease at the choroid-retinal pigment epithelium-photoreceptor complec. In: Loeffler KU et al, eds. *Macular disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:345-74.
5. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalance of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
6. Uludoğan G, Meridi M, Őengör T, Erker H. 117 gözde yaşı bağlı makula dejenerasyonu. *T Oft Gaz.* 1992;22:376-380.
7. Thomas J.W. Stockermans. Treatment of age-related macular degeneration. *Clinical Eye and Vision Care* 2000;12:15-35.
8. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
9. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Survey of Ophthalmology* 1999;44:1-29.
10. Slamovits TL. Macular disease. In: Heckenlively JR et al, eds. *Retina and vitreous*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1995:15-43.
11. Starita C, Hussian AA, Patmore A, Marshal J. Lokalizasyon of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:762-767.
12. Sarks SH, Arnold JJ, Killinigsworth MC, et al. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age-related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:358-368.
13. Spaide RF, Ho Spaide WC, Browne RW, Armstrong D. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. *Retina* 1999;19:141-147.
14. Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, Marshall J. Hydrodynamics of ageing in Bruch's membrane: implications for macular disease. *Exp Eye Res* 1996;62:565-572.

15. Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 1990;109:211-217.
16. Sarks SH. Council Lecture: drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:117-130.
17. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
18. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Eye Dam Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514-518.
19. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988;63:381-389.
20. Borish ET, Prior WA, Venuugopal S, et al. DNA synthesis is blocked by cigarette tar-induced DNA single-strand breaks. *Carcinogenesis* 1987;8:1517-1520.
21. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987;1:441-445.
22. Davis KJA. Oxidative damage and repair: Chemical, biological and medical aspects. 99.91 Oxford/New York, Pergamon Press 1991, pp 99-109.
23. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91(Suppl) 1991:12-21.
24. Ames BN, Gold LS. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mutat Res* 1991;250:3-16.
25. 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 Ophthalmology* 2000;45:115-134.
26. Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, et al. Light history and age-related changes in retinal light damage. *Invest Ophthalmol* 1998;39:1107-1116.
27. Stone WL, Farnsworth CC, Dratz EA. A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Exp Eye Res* 1979;28:387-397.
28. Witting LA. Lipid peroxidation in vivo. *J Am Oil Chem Soc* 1965;42:908-913.
29. 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;33:3497-3499.
30. Van Kuijk FJ, Buck P. Fatty acid composition of the human macula and peripheral retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3493-3496.
31. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye* 1995;9:262-274.

32. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:601-607.
33. Putting BJ, Van Best JA, Vrensen GF, 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.
34. Gottsch JD, Pou S, Bynoe LA, Rosen GM Hematogenous photosensitisation. A mechanism for the development of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1674-1682.
35. Tate DJ Jr, Miceli MV, Newsome DA. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1271-1279.
36. Harman D. The aging process. *Prot Natl Acad Sci USA*, 1981;78:7124-7128.
37. Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994;263:1128-1130.
38. Leske MC, Wu SY, Hyman L, et al. Biochemical factors in the lens opacities. Case-control study. The Lens Opacities Case-Control Study group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1113-1119.
39. Leske MC, Cylack LT Jr, He Q et al. Antioxidant vitamins and nuclear opacity: The longitudinal study of cataract. *Ophthalmology* 1998;105:831-836.
40. Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, et al The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1580-1588.
41. 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;128:700-710.
42. 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;273:273-278.
43. 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;148:204-214.
44. The Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-109.
45. Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. *Exp Eye Res* 1999;68:693-702.

46. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermafrodite fertility. *Genetics* 1988;118:75-86.
47. Smith W, Mitchell P, Webb K, et al. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;196:761-767.
48. Edge R, Mc Garvey DJ, Truscott TG. The carotenoids as anti-oxidants-a review. *J Photochem Photobiol* 1997;B41:189-200.
49. Packer L. Antioxidant action of carotenoids in vitro and in vivo and protection against oxidation of human low-density lipoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1993;691:48-60.
50. 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;36:182-191.
51. Kritchevsky SB, Muldoon MF. Oxidative stress and aging: still a hypothesis. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:873-875.
52. 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;113:1518-1523.
53. Dlecourt C, Cristol JP, Leger CL, et al. Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Ophthalmology* 1999;106:215-222.
54. Robinson WG Jr, Kuwabara T, Bieri JG. Deficiencies of vitamin E and A in the rat. Retinal damage and lipofuscin accumulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:1030-1037.
55. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
56. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743-748.
57. Seddon J, Ajani U, Sperduto R. Dietary fat intake and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(Suppl):2003.
58. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195-200.
59. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193-1196.
60. Smith W, Mitchell P. Alcohol intake in age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:743-745.
61. Sarks JP, Sarks SH, Killinworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1999;8:269-283.

62. Macular Photocoagulation Study. Age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984;98:376-377.
63. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:503-512.
64. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age related macular degeneration: The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
65. Mc Cormick DB, Green HL. Vitamins In: Burtis CA, Ashwood ER, editors: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia W.B. Saunders Company. Second Edition, 1994;1313.
66. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization on erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1967;70:158-169.
67. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry* 1988;34(3):497-500.
68. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and reference range. *Clinica Chimica Acta* 1991;196:143-152.
69. West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Müller D, Bressler S, et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994;112:222-227.
70. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L, Keen CL, Morse LS. Low glutathion reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1994;78:791-794.
71. Prashar S, Pandav SS, Gupta A, Nath R. Antioxidant enzymes in RBS as a biological index of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;71:214-218.
72. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1384-1390.
73. Monica A De La Paz, Jian Zhang, Irwin Fridovich. Red blood cell antioxidant enzymes in age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 1996;80:445-450.