

DERLEME REVIEW

Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Nutrisyonel Tedavi

Nutritional Therapy in Dry-form (Non-Neovascular) Age Related Macular Degeneration

Mehmet ÇITIRIK*, Çağrı İLHAN**, Mehmet Yasin TEKE*

* Doçent Doktor, SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

** Asistan Doktor, SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 06.03.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ÇITIRIK / SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59 06230 Altındağ/Ankara Tel./Phone: +90 312 362 3222 Faks/Fax: +90 312 312 4827 E-posta/E-mail: mcitirik@hotmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral görmeden sorumlu makülanın dejeneratif bir hastalığıdır ve 55 yaş üstünde körlüğün önde gelen sebebidir. YBMD patogeneğinde çevresel ve sistemik faktörlerle etkileşen, genetik yatkınlığı da içeren birçok faktörün önemli olduğu bilinmektedir. Günümüzde kuru tip YBMD de tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu tedaviler içerisinde nutrisyonel tedavi ön plana çıkmaktadır. Bu derlemede, kuru Tip YBMD de nutrisyonel tedavi ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, kuru tip, non-neovasküler, nutrisyon, tedavi.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive degenerative disorder of the macula in which central vision becomes impaired and leading cause of blindness in adults older than 55 years. Multiple factors have been proposed for the pathogenesis of AMD including genetic susceptibility interacting with environmental and systemic health factors. Nowadays, treatment options for dry-form AMD are limited. Among these treatments, nutritional therapy is at the forefront. This review mentions about the nutritional therapy in dry-type AMD.

Keywords: Age-related macular degeneration, dry-form, non-neovascular, nutrition, treatment.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral görmeden sorumlu makülanın dejeneratif bir hastalığıdır ve 55 yaş üstünde körlüğün önde gelen sebebidir.^[1] Amerika ve Avrupa'da tüm körlüklerin % 54'ü ve tüm dünyada körlüklerin ise %5 i YBMD ile ilişkilidir. YBMD prevalansı önümüzdeki yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından %6,5 olarak tahmin edilmektedir.^[2] Şu anki insidansı 11 milyon olan bu hastalığın ABD'ye yıllık maliyeti 1 milyar doların üzerindedir ve bu oranın 2050 li yıllarda 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir.^[2]

YBMD, ciddi bir halk sağlığı problemidir ve yaşam süresi arttıkça sıklığı artmaktadır. YBMD'nin erken ve geç dönem olmak üzere 2 tipi vardır. Erken tip subretinal depozitler (druzen) ve pigment epitel değişiklikler ile karakterize iken geç tip georafik atrofi (coğrafik atrofi-GA) ve yaş tip (neovasküler) YBMD olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Druzen ve coğrafik atrofi kuru tip YBMD olarak isimlendirilir ki ciddi görme kaybı ile giden bu durumun etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kuru tip YBMD'nin patofizyolojisinde multifaktöriyel sebeplerden yaşlanma, genetik anomaliler, sistemik problemler, çevresel faktörler, sigara kullanımı gibi etkenlerin rol oynadığı

düşünülmektedir.^[2] Coğrafik atrofi, dünya üzerinde 5 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Genellikle, görme keskinliğini etkilemeden önce görme fonksiyonunu bozmaktadır.

Progresyonun foveaya ilerlemesi, görme keskinliğinde kısa zamanda dramatik bir düşüş oluşturabilmektedir.^[3] GA, anti-VEGF ajanlar onay almadan önce, YBMD hastalarının yaklaşık %20 sindeki geri dönüşümsüz, ciddi görme kaybindan sorumluydu. Anti-VEGF ajanlar günümüzde YBMD'nin yaş tipinde ve koroid neovaskülarizasyonunda kullanılmaktadır. Anti-VEGF ilaçların sürekli ve uzun süreli kullanımı da geç dönemde GA ya neden olmaktadır. GA için henüz kabul edilmiş bir tedavi yoktur. Bu nedenle progresyonu yavaşlatacak tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.^[3]

Avrupa'daki YBMD prevalansını saptamak için 7 Avrupa ülkesinde yapılan 7 merkezli çalışma olan EUREYE çalışması 4753 kişi ile tamamlanmıştır.^[4] Bu çalışmanın sonucuna göre 65 yaş ve üzerindeki Avrupalı nüfusun yaklaşık %50'sinde 1-4 derece YBMD mevcut iken popülasyonun %3.32'sinde geç dönem YBMD mevcuttur. Coğrafik atrofi prevalansı %1,2, neovasküler YBMD prevalansı %2,3 ve bilateral YBMD prevalansı %1,4 olarak tespit edilmiştir.^[4]

SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR

Serbest radikaller ve hastalıklar arasındaki ilişki son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir ve enerji üretimi için kullanıldığında, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır ve serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımını sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir.^[5] Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilmektedir.^[5] Serbest radikaller mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynaktan da üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında yararları da vardır.^[5] Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Düşük yoğunluktaki serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte hücre içi depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır.^[5]

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla ya da atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar.^[6] Oluşan radikaller çok reaktiftir ve stabil değildir. Diğer moleküllere elektron verebildiklerinden ya da onlardan elektron alabildiklerinden dolayı vücutta indirgeyici veya yükseltgeyici olarak davranırlar. Serbest radikallerin önemli bir kısmını oluşturan reaktif oksijen türleri (ROS), serbest radikallerin dış orbital yörüngesinde paylaşılmamış bir elektron bulunduran oksijen atomu ile karakterizedir.^[6] İnsanlar; ultraviyole (UV), radyasyon, mikroplar, alerjenler, artan ozon, artmış parsiyel oksijen basıncı, inflamasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve yaşlanma gibi vücutta ROS üretimini artıran çok çeşitli çevresel stres faktörlerinin varlığında yaşarlar.^[6] Çiftleşmemiş bir elektron veya elektronsuz oksijen ara ürün taşıyıcı metabolit olarak tanımlanabilen ROS, diğer bileşikler okside eder ve onları serbest radikallere çevirerek sıklıkla birçok yeni serbest radikal oluşturan zincir reaksiyonlarını başlatabilir.^[6] Reaktif oksijen türlerinin en çok bilinenleri süperoksit anyonu (Oy), hidroksil (OH), hidrojen peroksit (H₂O₂), alkoksil radikali (RO), peroksil radikali (ROO), hipokloröz asit (HOCl) ve singlet oksijen ('O₂) gibi radikal olmayan yani oksijen merkezli serbest radikallerdir. Bu yapılardan özellikle ilk üçü oldukça önemlidir. Serbest radikaller öncelikle yağlarda lipid peroksidasyonu yapar ve liziz ortaya çıkartır. Protein ve karbonhidrat hasarı da meydana getirir. Ayrıca, oksidatif stres ile DNA hasarı ve sonuçta fotoreseptör harabiyeti meydana getirebilir.

Antioksidanlar, ortamdaki oksijeni alıkoyarak diğer bir substratın oksidasyonunu azaltan/engelleyen yani oksidasyona karşı mücadele ederek oksidasyon reaksiyonlarının başlamasına veya ilerlemesine mani olan bileşiklerdir.^[5] Tüm hayvansal ve bitkisel organizmalar serbest radikallerin etkilerini önlemek için endojen antioksidan sistemlere sahiptirler. Bu sistemler enzimatik olan ve olmayan diye iki kısma ayrılmaktadır. Canlı organizma, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz

(GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), bilirubin ve ürik asit gibi antioksidan defans sistemi ile ana kaynağı diyet olan C vitamini, E vitamini ve karotenoidler gibi eksojen antioksidanlara sahiptir.^[7]

Antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini farklı şekillerde gösterirler.^[7] Örneğin alfa tokoferol (Vit E), lipid peroksil radikallerini temizler. Askorbik asit (Vit C) membranlarda radikalleri temizler ve radikal aracılı hasarı durdurur. Glutatyon gibi antioksidan moleküller ise direk olarak ROS konsantrasyonunu azaltırlar.^[7] Süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirirler. Bazı maddeler ise geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkilerini gösterirler. Bu yolla ferritin, demir ile; seruloplazmin ise bakır ile uyarılan oksidatif stresi engellerler.^[7] Aslında, insanlar vitaminleri sentez edemediklerinden besinlerle almak zorundadırlar ve bitkisel besinler antioksidanların doğal kaynaklardır. Bitkisel besinlerde bulunan başlıca antioksidan bileşikler, vitaminlerin yanı sıra fenolik veya polifenolik bileşiklerdir. Özellikle, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan flavonoidler güçlü antioksidan özelliğe sahip moleküllerdir.^[6]

Vücutta ön plana çıkan 3 enzim serbest radikalleri zararsız maddelere inaktive etmektedir. Bunlar: Süperoksit dismutaz, Katalaz ve Glutatyon peroksidazdır. Her üçü de fotoreseptörlerde ve retina pigment epitelinde (RPE) bulunurlar. Bu enzimlerin işlevlerini yerine getirmeleri için kofaktörlere ihtiyacı vardır. Bunlar ise, selenyum, demir, riboflavin, çinko, bakır ve manganezdır. Süperoksit dismutaz için çinko, bakır ve manganez, Katalaz için demir ve Glutatyon peroksidaz için, selenyum ile riboflavin gereklidir. YBMD gelişiminde sistemik risk faktörlerinin dışında, gerekli besinlerin diyetle alınamaması da risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.^[8,9] Besinlerdeki bazı vitamin ve mineraller, retina antioksidan savunma sisteminin parçasıdır. Antioksidan vitaminlerin YBMD patogeneziindeki önemi gün geçtikçe artmaktadır.^[8,9] Vitamin C, E, karotenoidler gibi antioksidanların, retinanın yapısında ve retinanın fizyolojisinde yer alması YBMD ile ilişkisini düşündürmektedir. Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Retinada fotoreseptör hasarı, foto-oksidasyon veya lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallerle oluşabilir. Bunun sonucunda okside maddelerin sağlıklı dokularda birikmesi hücre ölümüne, RPE fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta makülayı tutan dejenerasyona yol açar.^[8,9] Antioksidanlar, bu zararlı maddelerin oluşumunu engeller, azaltır veya kompanze ederler. Retinanın oksidatif strese karşı oluşan savunma sistemleri, endojen antioksidan enzimler ve diyet kaynaklı olan nonenzimatik eksojen antioksidanlardan oluşur.^[8,9] Endojen antioksidan enzimler glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalazdır. Diyetle alınması gereken eksojen kaynaklı antioksidanlar ise vitamin C (askorbik asit), vitamin D, vitamin E (alfa tokoferol), selenyum, çinko, bakır ve magnezyum eser mineralleri ile alfa karoten, beta karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin karotenoidleridir.^[8,9]

MAKÜLA PİGMENTLERİ VE KURU TİP YBMD FİZYOpatolojisine KISA BİR BAKIŞ

Maküla pigmentleri, lutein, zeaksantin ve zeaksantin steroizomeri olan mezozeaksantin'den meydana gelen karotenoidlerdir.^[10,11] Bu pigmentlerinin bilinen en önemli işlevleri; filt-

re edici etkileri ile kromatik aberasyonları azaltmak, retinayı mavi ışığın oluşturduğu fototoksik etkilerden korumak ve aktif antioksidan görevi yürütmektir.^[10,11] Maküla pigmentleri, serbest radikal önleyici olarak doğrudan ve mavi ışığı filtre ederek dolaylı yoldan retinayı fotokimyasal hasardan korurlar.^[10,11] Maküla yer alan üç karotenoid benzer moleküler boyutlarıyla stereoizomerdirler, fakat maküladaki dağılımları birbirinden farklılıklar göstermektedirler.^[11] Lutein ve zeaksantin foveolada en yüksek konsantrasyona ulaşmakla birlikte, bu bölgede zeaksantin dominanttır. Merkezden uzaklaştıkça zeaksantin miktarı luteinden daha hızlı düşer ve perifoveal bölgede lutein daha dominant hale gelir. Lutein ve zeaksantin makülada yoğunlaşmakla birlikte tüm retinada bulunmaktadır.^[11] Maküla pigmentleri vücudumuzda sentezlenmezler, diyetle dışarıdan alınırlar.^[11] Karotenoidler diyetle alındığında, vücut yağ düzeyi, oksidatif stres, diyetteki yağ miktarı, vücuttaki mevcut yağ depoları ve cinsiyet gibi faktörler serum düzeylerini etkiler.^[11] İleri yaş grubunda beslenme ile ilgili yetersizlikler %18-40 oranında görülebildiğinden, yaşa bağlı maküla pigment azalmasının bir nedeni diyetle ilişkili olarak gözükmektedir ve yaşa bağlı bu azalma, yaşla birlikte fotoreseptörlerin ve aksonlarının kaybına paralel olmaktadır.^[11] Maküla pigment dansitesi; yaş, cinsiyet, genetik farklılıklar, iris rengi, beslenme alışkanlığı ve sigara kullanımına göre değişkenlikler gösterebilmektedir.^[11]

Güncel araştırmalara göre kuru tip YBMD patogenezinde oksidasyon ve inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Makülada en erken YBMD bulgusu olarak druzen ve RPE değişiklikleri fark edilir.^[12] Bruch membranı ve RPE arasındaki fokal birikintilere druzen denmektedir. Druzen; metabolit transportunun bozulması sonrası ortaya çıkan ve parçalanamayan materyaldir. Birikim sonrası RPE'deki hücrelerin bütünlüğünün bozulması, fotoreseptörlerin ölümü, atrofi ve merkezi görme kaybı meydana gelir. Druzen içeriğinde başlıca apolipoprotein E, immünglobulinler, amiloid P, kompleman C5, C5b-9n (membran atak kompleksi-MAC), fibrinojen, trombospontin, vitronektin yer almaktadır.^[12]

Vücutta iki organ ultraviyoleye diğerlerinden daha çok maruz kalmakta olup bu organlar cilt ve retinadır. Kuru tip YBMD'de hayat boyu serbest radikallere ve çevresel toksinlere maruz kalma sonucu retinada oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Ayrıca fizyolojik görme işlemi sırasında da oksidatif maddeler ortaya çıkmaktadır. Retina iskemiye çok hassas olup burada oksijen yıkımı fazladır. Ayrıca yaşlanma ile retinaya otofloresans özelliğini veren madde olan lipofussin düzeyi RPE'de artmaktadır. Lipofussin içindeki en önemli florofor bir retinoid olan A2E molekülüdür. A2E ışığa duyarlılaştırıcı etkiye sahiptir ve mavi ışık kaynaklı apoptozise aracılık eder. A2E'nin kompleman sistemini uyardığı gösterilmiştir. A2E, belli mekanizmalar ile RPE üzerinde toksik etki ile hücre ölümü ve atrofiye yol açar.^[12] Bununla birlikte, YBMD olgularında, koryopakillarisin temasta olduğu bruch membranı arka yüzünde makrofajlar, dev hücreler, fibroblastlar ve nadiren de lenfositler gösterilmiştir. Ayrıca, bruch membranında biriken bir materyal olan inflamazom, immün sistemin bir komponenti olup kronik inflamatuvar cevaba ve ileri YBMD progresyonuna yol açmaktadır.^[12]

KURU TİP YBMD TEDAVİSİ

Kuru tip YBMD'nin hala etkin bir tedavisi olmadığı gibi bu

hastalık için mutlak etkin bir profilaksi de yoktur. Kuru tip YBMD'nin önlenmesi ve ilerlemenin yavaşlatılabilmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu durumda özellikle beslenme ve nutrisyonel tedavi ön plana çıkmaktadır.

SAĞLIKLI BESLENME VE NUTRİSYONEL TEDAVİ

Beslenme, dünya üzerinde yaşayan tüm canlıların yaşamlarını idame ettirebilmeleri için gereken besin öğelerini dışardan alma eylemidir. Beslenme bir ihtiyaçtır ve ancak yeterli ve dengeli yapılmış bir beslenme sağlıklı yaşam ve yaşlanmada en önemli destektir.^[13] Gerek yaşam süresini uzatmada gerekse sağlığımızı korumada her yaş grubu ve dönemine özgü beslenme ihtiyaçlarımız farklılık göstermektedir.^[13] Kabul edilen önemli bir görüş, nörodejeneratif hastalıklarda ihtiyacımızın üzerinde kalori almamamız gerektiğidir. Kalori kısıtlanması ve fizik aktivitenin (spor) birlikteliğinin oluşturduğu kontrollü stres etkisiyle, vücudun daha ciddi saldırılara karşı adaptif yanıtı güçlenmektedir. Ayrıca kalori kısıtlanması, mitokondrial işlevlerde rahatlatma, oksidatif strese azalma, hücre sağ kalımında artış, nöroenez ve sinaptik plastisite de olumlu etki yapmaktadır.^[13]

Beslenmemizin büyük bir kısmının hayvansal ve bitkisel ürünler oluşturmaktadır. Hayvansal gıdalarda bulunan antioksidanların etkisi de ihmal edilmeyecek kadar fazladır. Fakat bitkisel besinlerdeki antioksidan içerik oldukça zengin ve çeşitli olarak göze çarpmaktadır. Bütün bitkilerde bulunan flavonoidler, meyve ve sebzelerin doğal yapılarında yer alırlar. Bu bileşikler, antioksidatif, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal bir takım özelliklere sahip olup pek çok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Diyetin tüm vücutta yaşlanma sürecini etkilediği bilinen bir durumdur. Aynı şekilde yaşlanma ile birlikte beslenme eksikliği retinayı da oksidatif hasara yatkın hale getirmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde beslenme ve besin takviyesinin önemi ön plana çıkmaktadır.

Kuru tip YBMD'nin nutrisyonel tedavisi birkaç başlık altında toplanabilir. Bunlar; vitamin ve mineraller, karotenoidler ve çoklu doymamış yağ asitleridir.

A) Vitamin ve Mineraller

Vitaminler ve mineraller birçok hastalığın tedavisinde profilaktik olarak veya tedavi edici olarak giderek artan bir biçimde kullanılmaktadır. A, C, E vitamini ve ilişkili bileşikler, pek çok hastalığının tedavisinde kendine yer bulmaktadır. Bu vitaminler, hem antioksidan hem de düzenleyici olarak ön plana çıkmaktadır. Normal veya patolojik metabolik süreçlerde ve UV maruziyeti sonrasında ortaya çıkan zararlı serbest oksijen radikalleri moleküller DNA, proteinleri ve membran fosfolipidlerine zarar vererek olumsuz etki yapmaktadır. Vitaminlerde yer alan antioksidanlar ise bu serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedir.

1- Vitamin E:

Serbest radikaller ile savaşma ve membrandaki doymamış yağ asitlerini oksidasyona karşı korumada rolü olan ve hücre duvarlarında oksidatif zinciri en güçlü şekilde engelleyen antioksidandır.^[14] Yapılan birçok çalışmada antioksidan özelliğinin çok alfa tokoferolde gözlemlendiği, bunu da düşük dansiteli li-

poproteinleri (LDL) oksidasyona karşı koruyup, serbest oksijen radikali oluşumunu azaltması ile sağladığı belirtilmiştir. Lipid peroksidasyonu esnasında oluşan radikaller ortamda alfa tokoferolle birleşir ve bir molekül alfa-tokoferol 100 molekül doymamış yağ asidini peroksidasyondan koruyabilir. E vitamini bir hidrojen atomu vererek peroksitleri nötrleştirir. E vitamini bitkisel yağlar, yeşil yapraklı sebzeler (salatalık, lahanası, ıspanak vs.) ve kuru yemişlerde (fındık, fıstık, ceviz, badem, yer fıstığı vs) mevcut olup daha çok buğday, tereyağı, pamuk yağı, keten tohumu ve zeytinyağında bulunur.^[14]

E vitamininin YBMD progresyonu veya riskine karşı koruyucu etkisi net değildir. E vitamini konsantrasyonu yaşla birlikte azalır. Plazma E vitamini düzeyleri YBMD riski ile ters orantılı olarak bildirilmiştir. Diyetle E vitamini alımı (C vitamini, beta-karoten ve çinko ile birlikte) YBMD riskinde azalmaya neden olurken bu etkide c vitamini ve/veya çinkonun etkisi de tartışılmaya devam etmektedir.^[15]

2- Vitamin C:

Serbest radikalleri tutmada görev alan suda çözünen bir vitamindir. Radikallerin zararlı etkisinden elektron verip dehidroaskorbik asite dönüşerek korumakta, böylece yağ ve benzeri maddelerin oksidasyonunu engellemiş olmaktadır.^[14] Ayrıca oksitlenmiş alfa tokoferolün tekrar alfa tokoferole dönüşmesini sağlayarak birçok hastalığın oluşmasını veya ilerlemesini engellemektedir. Ancak C vitamini süperoksit radikali oluşumuna sebep olmasından dolayı bir pro-oksidan olarak da görülebilmektedir. C vitamini özellikle domates, kırmızıbiber, yeşilbiber, maydanoz, lahanası, ıspanak, tere, karnabahar, brokoli, brüksel lahanası, yeşil fasulye gibi sebzelerde ve kuşüzümü, kivi, greyfurt, limon, portakal ve çilek gibi meyve ile turuncgillerde çok oranda bulunmaktadır.^[14]

Gözde özellikle lens ve siliyer cisimde bol oranda C vitamini (askorbik asit) bulunmaktadır. YBMD olgularında C vitaminin tek başına kullanımıyla ilgili kontrollü prospektif çalışma yoktur ve tek başına YBMD seyrini etkilediğine dair kanıt da bulunmamaktadır. Ancak E vitamini ve çinko ile birlikte kullanımında faydalı etkisi ifade edilmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda düşük C vitamini plazma seviyesinin yüksek YBMD riski ile olduğu ifade edilmiş iken yüksek seviyenin koruyucu etkisi gösterilmemiştir.^[16]

3- Vitamin A ve Beta Karoten:

A vitaminin ön maddesi aktivitesine sahip olan karotenin, serbest radikalleri tutması ve DNA'yı peroksidasyona karşı koruması gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Antioksidan özelliği konjüge çift bağlı yapılarına serbest radikallerin bağlanması ve etkisiz hale gelmelerinden kaynaklanmaktadır. Beta karoten havuç, kayısı, mango, kırmızıbiber, karalahana, ıspanak ve brokolide bol miktarda bulunmaktadır.^[14]

YBMD olgularıyla yapılan çalışmalarda hastalığın progresyonuna beta karotenin olumlu etkisinin olmadığı, hatta yüksek doz beta karoten alımının yaş tip YBMD'ye dönüşüm riskini 2 kat arttırdığı ve ayrıca sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin beta karoten kullanımı ile arttığı da vurgulanmaktadır.^[17,18]

4- Vitamin D:

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığının etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının % 95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamininin deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D3), besinlerle alınan

formu ergokalsiferol (vitamin D2)'dir. D vitamini metabolitlerinin antihipertrofik ve antiproliferatif etkileri bildirilmiştir. Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini açısından zengindir.^[19]

D vitamininin kronik inflamatuvar hastalıklarda olumlu etkisi vardır ve anjiyogenezi inhibe eder. YBMD olgularını içeren 7752 kişi ile yapılan bir çalışmada serumda D vitamini yüksek olan kişilerde erken YBMD sıklığının azaldığı ifade edilirken geç YBMD ye etkisinin olmadığı belirtilmiştir.^[20]

5- Çinko:

Çinko, organizma için esansiyel bir mineral olup her gün belirli bir miktar alınması gerekmektedir.^[20] Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Hücre içi bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Ispanak, mantar, yeşil bezelye, bamya ve kuşkonmaz gibi sebzeler, kaju, badem, yerfıstığı gibi kuru yemişler ve kırmızı et, tavuk, süt, yoğurt, peynir ve kabuklu deniz ürünleri gibi diğer hayvansal gıdalar önemli miktarda çinko içerirler. Ayrıca buğday tanesi ve tam buğday ekmeği de önemli oranda çinko içerir.^[21]

Çinko insan gözünde düzeyi en yüksek olan eser elementtir. Gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve oksidatif strese koruyucu rolü bulunmakta olup antioksidan olarak görev yapmaktadırlar.^[20] Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutaz ve katalazın yapısında yer alır ve bu enzimlerin aktivasyonu için kofaktördür.

Çinko; retinol bağlayıcı protein transkript düzeyinin artışı, plazma retinol düzeyinin azaltılması, retinolün retina taşınmasının kolaylaştırılması (retinol bağlayıcı protein), çinko bağımlı retinol dehidrogenazın aktivasyonu (rodopsin rejenerasyonu), fotoreseptörlerden sinaptik iletinin kolaylaştırılması, serbest radikallerin bağlanması ve rodopsinin stabilizasyonu gibi görevler üstlenmektedir.^[21] Çinkodaki azalma yaşlanan retinadaki oksidatif hasar şansını artırır. RPE hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile YBMD arasında korelasyon saptanmıştır. İnsan hücrelerinde yaş ilerledikçe dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothionein ve katalaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. YBMD progresyonu açısından bakılınca tek başına çinko kullanımında %21 oranında azalma, çinko ile birlikte antioksidan kullanımında ise %25 oranında azalma olduğu bildirilmektedir.^[18] Blue Mountains Eye Study nin 10 yıllık sonuçlarına göre fazla çinko (15,8 mg/gün) tüketenlerde YBMD gelişimi veya ilerlemesinde önemli oranda azalma olduğu ifade edilmektedir.^[17]

6- Bakır:

Bakır, organizmada bulunan ve bazı enzimlerin yapısında yer alan esansiyel bir eser element olup birçok protein için kofaktördür. Bakır, mitokondrial enerji jenerasyonunda (sitokrom-c-oksidad), demir homeostazında, serbest oksijen detoksifikasyonunda, konnektif doku formasyonunda, dopamin ve melanin biyosentezinde rol oynar. Ayrıca süperoksit dismutaz için kofaktördür.^[22] Kırmızı et, karaciğer, kabuklu deniz ürünleri, soya, fasulye, karalahana, kaju, fındık, kuru erik, kuru

üzüm, kuru incir, kurutulmuş şeftali ve keçi peyniri önemli oranda bakır içerir.^[22]

Çinko ile bakır arasında bir ilişki vardır ve sürekli çinko takviyesi kullanımı, vücutta bakır emilimini bozup bakır eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle çinko kullanan olgularda bakır takviyesi de önem kazanmaktadır. Bakır alımının yetersizliğinde vücutta antioksidan denge bozulmakta, buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve hücre tahribi artmaktadır. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin miktarı bakır yetersizliğinde azalmakta, dolayısıyla vücudun antioksidan savunma sistemi çökmektedir.^[23]

7- Selenyum:

Selenyum vücut dokularında oksidatif hasarı önleyen bir antioksidan enzim olan glutatyon peroksidazın kofaktörüdür. Antioksidan etkisi, immün fonksiyonları arttırması, yüksek selenyum varlığında metabolitlerinin hücre toksisitesini sağlaması selenyum önemli kılmaktadır.^[23] Kümes hayvanları, deniz ürünleri, kırmızı et, soğan, sarımsak, kırmızıbiber, brezilya kestanesi, yulaf ve esmer pirinç önemli oranda önemli miktarda selenyum minerali içermektedir.

Selenyum, glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olduğundan yetersizliğinde antioksidan özellik azalmaktadır. Selenyum kullanımı ile YBMD progresyonunda azalma ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.^[24]

B) Karotenoidler:

Karotenoidler sebze meyvelerde yaygın olarak bulunan sarı, turuncu ve kırmızı renkteki pigmentlerdir. Suda erimezler ve genel olarak bitkisel yağda erirler. Doğada en yaygın olarak bulunan pigment maddeleri karotenoidlerdir. Karotenoidler isimlerini ilk kez izole edildikleri havucun Latince isminden (Dautus Carrota) almışlardır. Günümüzde bilinen karotenoid madde sayısı yaklaşık 600 kadardır.

Karotenoidler, alifatik zincir yapısında olup metil grupları eklenmiş, konjuge çift bağları bulunan doymamış olan fizyolojik antioksidanlardır.^[23] Serumda 20 den fazla çeşit karotenoid bulunurken retinada 3 karotenoid çeşit yer almaktadır. Bunlar lutein, zeaksantin ve zeaksantin steroizomeri olan mezozeaksantindir. Lutein ve zeaksantin; yumurta sarısı, karalahana, ıspanak, brokoli, bezelye, brüksel lahanası, kıvırcık salata, portakal biberi, kivi, üzüm ve kabakta bol miktarda mevcuttur. Mısırsı ise özellikle zeaksantinden zengindir.

Maküla pigmentleri olan lutein, zeaksantin ve mezozeaksantin retinanın iç pleksiform tabakasında bulunurlar. Bu pigmentlerin 3 önemli işlevi vardır. Optik filtre edici etki ile kromatik aberasyonu azaltarak doğal güneş gözlüğü görevi görürler, retinayı kısa dalga boylu ışık etkisinden korurlar ve aktif antioksidan etkiye sahiptirler. Lutein ve zeaksantin mavi dalga boyunu absorbe eder (430-490 nm). Luteinin absorpsiyonu 445 nm, zeaksantin absorpsiyonu 460 nm dir. Bu iki pigment, makülanın periferine göre foveada 100 kat fazla oranda bulunmaktadır. Maküla pigmentlerinin etkilerini test etmek için yapılan çalışmalarda 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin günlük takviyesi verilmiştir. Günlük 6 mg lutein ve zeaksantin ileri YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir ve günlük tipik Amerikan diyetinde 1-3 mg lutein ve zeaksantin bulunmaktadır. Bu nedenle dışardan ilave alımına gerek vardır.

Maküla pigmentlerinin daha iyi anlaşılmasından sonra bu pigmentlerin ölçümü ve yaşla değişimi ile ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır.

EDCC (Eye Disease Case-Control Study Group) Çalışması:

Bu çalışma 1994 yılında yapılan yaşları 55-80 arası olan 876 katılımcıyı içeren bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Diyetle alınan lutein, zeaksantin, beta-karoten, vitamin A, C, ve E yaş tip YBMD ye dönüşüme etkisi araştırılmıştır. Karotenoid alım düzeyi en yüksek olan grupta yaş tip YBMD gelişme riskinin %43 daha az olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca lutein ve zeaksantin kombinasyonunun, YBMD riski azalması ile çok güçlü bir ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir.^[25]

AREDS-1 (The Age-Related Eye Disease Study) Çalışması:

YBMD olgularında görme keskinliği kaybını önlemek ve yaş tip YBMD'ye dönüşümü engellemek için ilk olarak 2000 yılında çok merkezli AREDS-1 çalışması yapılarak antioksidan vitamin ve çinko alımının kuru tip YBMD progresyonuna etkisi araştırılmıştır.^[19] Toplam 11 merkezde yaşları 55-80 yaşları arasında olan 4767 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada olgular 4 gruba kategorize edilmiştir. Kategori 1 deki olgular YBMD bulanmayan plasebo grubundan oluşturulmuştur. Kategori 2, bir gözde erken düzeyde YBMD olan hastalar; Kategori 3 bir gözde orta düzeyde YBMD olan olgular ve Kategori 4, bir gözde ileri düzeyde YBMD olan olguları kapsamıştır. Birinci grup plasebo alırken ikinci grup yalnız antioksidan vitamin almıştır. Üçüncü grup yalnız çinko alırken dördüncü grup hem antioksidan vitamin hem de çinko tedavisi (Vit C: 500 mg, Vit E: 400 IU, Betakaroten: 15 mg, Çinko: 80 mg, Bakır: 2mg) almıştır. Gruplar YBMD progresyonu ve görme kaybı açısından 6,3 yıl takip edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırılınca görme keskinliği kaybı riskinde azalma ikinci grupta %15, üçüncü grupta %17 ve dördüncü grupta %27 olarak rapor edilmiştir. Yine plasebo ile karşılaştırılınca YBMD'de ileri bir evreye doğru gelişim riskinde azalma ikinci grupta %17, üçüncü grupta %21 ve dördüncü grupta %25 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, çinko ve antioksidan kombinasyonunun kullanımı, orta YBMD'nin yaş tipe dönüşümünü 5 yıl içerisinde %25 oranında azaltmıştır. Dolayısıyla orta ileri düzeyde YBMD si olan olgulara, antioksidan, vitamin ve çinko kullanımı önerilmektedir. Fakat beta karoten kullanımı sonrası özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin arttığı da vurgulanmıştır.^[19] Sadece fundus fotoğraflarıyla takip yapıp başka tetkik kullanılmaması çalışmanın sınırlamalarından biridir.

LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) Çalışması:

2004 yılında yapılan plasebo kontrollü, çift kör, randomize olarak düzenlenen bu çalışmada atrofik YBMD'si olan 90 hastada bir gruba sadece 10mg/gün lutein, diğer gruba 10 mg/gün lutein ve antioksidan vitamin/mineral desteği verilmiştir. 12 ay takip sonunda lutein grubunda %36, lutein ve antioksidan verilen grupta %43 oranında maküla pigmenti optik yoğunluğu artarken, plasebo grubunda maküla pigmenti optik yoğunluğu azalmıştır. Ayrıca lutein verilen grupta 5,4 harf, lutein ve antioksidan verilen grupta 3,5 harf görme artışı saptanırken, plasebo grubunda görme keskinliği azalmıştır. İlaç verilen her iki grupta da kontrast duyarlık 12 ay sonunda artış göstermiş, plasebo grubunda ise azalma tespit edilmiştir.^[26,9]

POLA (Plasma lutein and Zeaxanthin and Other Carotenoids) Çalışması:

2006 yılında 60 yaş üstü olan 899 katılımcıda plazma karotenoid düzeyi ölçülerek plazma lutein ve zeaksantin ile diğer ka-

rotenoidlerin yaşa bağlı makülopati ve katarakt riski ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Plazma zeaksantin düzeyleri yüksek olan hastalarda, yaşa bağlı makülopati ve YBMD gelişme riskinin %93 oranında azaldığı belirtilmiştir. Total plazma lutein ve zeaksantin düzeyleri yüksek olan hastalarda riskin %73 oranında azaldığı, yaşa bağlı makülopati ve katarakta karşı koruma için ksantofillerin, özellikle de zeaksantin koruyucu bir rolünün olduğu beyan edilmiştir.^[27]

Waterford Çalışması:

2007 yılında 828 kişi ile yapılan bu çalışmada maküla pigmenti optik yoğunluğu ölçülmüştür. İleri yaşlarda maküla pigmentinde rölaf bir eksiklik olduğu, hastalık başlamadan birkaç dekad önce bu eksikliğin belirginleştiği tespit edilmiştir. Maküla pigmenti optik yoğunluğunun yaş, sigara, kadın cinsiyeti ve ailede YBMD varlığı ile azaldığı; tüm YBMD hastalarında azalmış olarak tespit edilen maküla pigmenti optik yoğunluğunun, besinlerle lutein alımı sonucunda arttığı rapor edilmiştir.^[28,9]

Blue Mountains Göz Çalışması (Blue Mountains Eye Study):

İlk sonuçları 2007 yılında yayınlanan 49 yaşın üstünde olguları içeren toplum tabanlı bu çalışmada başlangıçta 3654 katılımcı dahil edilmiştir.^[17] Sonra, hem 5. hem de 10. yılda tekrar değerlendirilme yapılarak her ikisinde değerlendirilebilen hasta sayısı: 2454 olarak ifade edilmiştir.^[17,29] Diyetle alınan lutein, zeaksantin, beta-karoten, vitamin A, C, ve E nin YBMD oluşumunda uzun dönemde etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek miktarda lutein ve zeaksantin alımı yaş tip YBMD riskinde %65 azalma sağlamaktadır. Ayrıca yüksek miktarda çinko alımı, YBMD'nin tüm evreleri için %44; erken evre YBMD için %46 risk azalmasına neden olmaktadır.^[17,29]

CARMA (Carotenoids and Co-antioxidants in Age-related Maculopathy) Çalışması:

2008 yılında 433 katılımcıyla yapılan randomize ve çift-kör bir klinik çalışma olup, en azından bir gözde herhangi bir düzeyde YBMD olan olgularda plaseboya karşı antioksidan takviyesinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lutein ve zeaksantin kullanımı YBMD'ye progresyonu azaltmakta ve maküla pigment yoğunluğunda artışa neden olmaktadır.^[30]

LUNA Çalışması:

2009 yılında 108 olgu üzerinde yapılan bir çalışma olup lutein (12 mg) ve zeaksantin (1 mg) alımı durdurduktan sonra artmış maküla pigmenti yoğunluğunun ne kadar süre devam ettiği araştırılmıştır. Maküla pigment yoğunluğunun analizi, takviye döneminde ve takviyenin kesilmesinden 3, 6 ve 9 ay sonra gerçekleştirilmiştir. Lutein ve zeaksantin katkısının maküla pigment yoğunluğunda 0,5 derece artışa neden olduğu ortaya konmuştur. Lutein ve zeaksantin kesilmesinden 6 ay sonra maküla pigment yoğunluğunda hafif bir azalma olduğu belirlenmiştir.^[31]

C) Çoklu doymamış yağ asitleri (PolyUnsaturated Fatty Acids-PUFA):

Doğada 40'ı aşkın yağ asidi mevcuttur. Yağ asitlerinin fiziksel, kimyasal ve besleme özellikleri; molekülündeki karbon atomu sayısı, karbon atomları arasında çift bağ sayısı ve karbon atomlarının pozisyonu ile belirlenmektedir. Fiziksel özellikler açısından yağ asitleri ele alındığında, karbon sayısı 10'a kadar olan bütün doymamış yağ asitlerinin oda sıcaklığında sıvı özellikte

olduğu, suda erimediği ve uçucu bir nitelik kazandığı belirtilmektedir. Daha uzun karbon zincirine sahip olan yağ asitleri ise katıdır. Katı ve sıvı yağlar, yağ asidi zincirlerinden oluşur. Doymamış yağ asitleri molekül dizilişlerinde karbon atomları arasında çeşitli sayıda çift bağ içermektedirler. Zincir yapıdaki yağ molekülleri farklı uzunluk, farklı sayı ve farklı bağ yapıları ihtiva ederler. Bunlardan bir çift bağ olanlar tekli doymamış yağ asitleri olarak bilinir. Eğer birden çok çift bağ içerirlerse çoklu doymamış yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Bunların molekül dizilişlerinde karbon atomu sayısı 18-20 arasında ve 2-4 adet çift bağa sahip olduklarından bu yağ asitlerine çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA-polyunsaturated fatty acids), 20 den fazla karbon atomu ve 4 den fazla sayıda çift bağ içeren yağ asitlerine ise aşırı doymamış yağ asitleri (HUFA-highly unsaturated fatty acids) adı verilmektedir. Zincir uzunluğu, sayısı ve çift bağın pozisyonu yağın biyolojik özelliklerini belirlemektedir.^[32]

Çoklu doymamış yağ asitlerinden linoleik asit (Omega-6) ve alfa-linolenik asit (Omega-3) esansiyel yağ asitleridir. Vücutta sentezlenemediklerinden gıdalarla dışardan vücuda alınmaları gerekir. Omega-3 yağ asidi olarak bilinen alfa-linolenik asit enzimatik desaturasyon işlemi ile eikosapentaenik asit (EPA) ve dokosaheksaenik asit (DHA)'in sentezlenmesinde görev alır. EPA ve DHA anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-agregan özelliklere sahip olan bir grup eikosanoidin (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler) öncüleridir. Linoleik asitin (Omega-6) bir ürünü olan araşidonik asit ise, proinflammatör ve protrombik etkilerden sorumlu diğer bir eikosanoid grubunun öncüsüdür. Omega-3 ve omega-6 birbirinin zıt yönünde etki gösterirken etkinlik açısından birbirine ihtiyaç duyarlar. Vücuttaki omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin birbirine oranı çok önemlidir. İdeal beslenmede gıdalarda bulunması istenilen omega-6/omega-3 oranı 5:1 ile 10:1 arasında olmalıdır.^[32] Sardalya, somon, ton balığı, uskumru, yağlı balıklar, ceviz, keten tohumu, badem, fındık, fıstık, kabak çekirdeği, ay çekirdeği, soya fasulyesi, lahana, ıspanak, brokoli, marul, semiz otu, keten yağı, doğal kanola yağı, yumurta, kırmızı et ve tavuk omega 3 bakımından zengindir. Ayçiçeği, mısır, soya ve tahıl ürünleri omega 6 bakımından zengindir. Omega 3 ve 6 nin dengeli olarak yer aldığı ürünler ise kolza yağı, ceviz yağı, soya yağı ve zeytinyağıdır.

DHA, retinada, fotoreseptör dış membranlarındaki başlıca yapısal lipiddir. Işık iletimi sırasında konformasyonel rodopsin değişiklikleri için uygun ortam oluştururken rodopsin rejenerasyonunda da rol oynar. Retinada kan akımını düzenler, hücre ölümünü engeller ve daha az lipofussin oluşumuna neden olur. Antiapoptotik, antioksidan, antianjiyojenik, ve antiinflamatuardır. EPA ise vasküler endotelial büyüme faktörüne spesifik olan tirozin kinaz reseptör aktivasyonunu ve ekspresyonunu baskılar (anti-VEGF). Omega-3 yağ asitleri tüketimi ve YBMD ilişkisini inceleyen klinik kanıtların büyük bölümü epidemiyolojik verilerdir. Özellikle omega 3 yağ asitlerinin yaş tip YBMD'ye karşı koruyucu olduğu, bitkisel yağların fazla alınmasıyla YBMD riskinin yükselmesine karşılık, balık yağı omega-3 yağ asiti alımı ile bu riskin azaldığı gösterilmiştir. Zengin omega 3 ve omega 6 kaynağı olması nedeniyle haftada 1-2 kez yağlı balık tüketimi önerilmekte; haftada 1-2 kez balık yemenin, YBMD riskini azalttığına dikkat çekilmektedir.^[9] EUREYE çalışma verilerinin 2008 yılında yayınlanan verilerine göre haftada bir defadan daha az yağlı balık tüketimine kıyasla haftada

bir defa tüketim, yaş tip YBMD riskinde %50 azalma ile ilişkili bulunmuştur.^[33] Blue Mountains Eye Study nin 10 yıllık sonuçlarına göre omega-3 alımı fazla olanlarda yaş tip YBMD gelişme riski %37 azalırken, haftada bir porsiyon balık tüketenlerde risk %31 azalmakta ve haftada 1-2 porsiyon kabuklu kuruyemiş tüketen katılımcılarda ise risk %35 azalmaktadır.^[29] AREDS-2 çalışmalarında da PUFA'nın etkileri araştırılmış ve bu sonuçlara aşağıda değinilmiştir.

AREDS-2 Çalışması:

2006 yılında, NIH Ulusal Göz Enstitüsü temelinde AREDS'in ilk çalışmasını yapan aynı araştırma grubu, AREDS formülasyonunu iyileştirip iyileştiremeyeceklerini belirlemek için AREDS-2 adlı ikinci bir çalışmaya başlamışlardır. AREDS-2, maküla ksantofillerin (lutein ve zeaksantin) ve/veya uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin oral yoldaki desteğinin etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmış, çok merkezli, randomize, çift körlü bir çalışmadır. Çalışmanın diğer bir amacı, anemi riskini düşürmek için azaltılmış çinko dozunun (80 yerine 25 mg) ve/veya beta-karoten içermeyen AREDS besin takviyesinin YBMD'ye ilerleme ve katarakt riskine etkisi olup olmadığını değerlendirmektir. Kayıt Haziran 2008'de başarıyla sonuçlanmış ve katılımcılar beş ila altı yıl arasında takip edilmiştir.^[34]

Toplam 70 merkezde yaşları 55-80 yaşları arasında olan 4203 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada olgular 4 gruba kategorize edilmiştir. Kategori 1 deki olgular YBMD bulanmayan plasebo grubundan oluşturulmuştur. Kategori 2, bir gözde erken düzeyde YBMD olan hastalar; Kategori 3 bir gözde orta düzeyde YBMD olan olgular ve Kategori 4, bir gözde ileri düzeyde YBMD olan olguları kapsamıştır. Birinci grup AREDS-1 besin desteği alırken (Vit C: 500 mg, Vit E: 400 IU, Beta-karoten: 15 mg, Çinko: 25 mg, Bakır: 2mg) ikinci grup lutein ve zeaksantin almıştır. Üçüncü grup yalnız omega-3 alırken dördüncü grup hem lutein ile zeaksantin hem de omega-3 tedavisi (Lutein: 10 mg, zeaksantin: 2 mg, DHA 350 mg, EPA: 650 mg) almıştır.^[34]

Gruplarda yer alan olgular YBMD progresyonu ve görme kaybı açısından 5 yıl takip edilmiştir. 5 yıllık ortalama takip sonucunda primer ve sekonder analiz yapılmıştır. Primer analize göre lutein/zeaksantin, Omega 3 ve lutein/zeaksantin ile birlikte Omega 3 grupları arasında ileri evre YBMD'ye progresyon riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çinko desteğinin 80 mg'dan 25 mg'a indirilmesi sonuçlar açısından fark oluşturmazken sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırmamak için beta karoten yerine lutein/zeaksantin tercih edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Sekonder analize göre lutein/zeaksantin alan grupta yaş tip YBMD'ye progresyon riskinde %11'lik azalma belirlenmiştir. Beta-karoten almayan, lutein/zeaksantin alan gruptaki hastalarda YBMD'de progresyon açısından %18'lik; yaş tip YBMD'ye ilerleme açısından %22'lik bir risk azalması tespit edilmiştir. Ayrıca diyetle lutein/zeaksantin alımının en düşük olduğu grupta, lutein/zeaksantin verilmesi ile ileri evre YBMD'ye progresyon riskinde %26'lık bir azalma belirlenmiştir.^[34]

Çalışmanın sonuçlarının yayınlanması sonrası çalışmanın başlangıç hipoteziyle ilgili kısıtlılıklar olduğu belirlenmiş ve bu noktalara dikkat çekilmiştir. Bunlardan biri, plasebo gurubu yerine, AREDS-1 çalışmasında ileri evre YBMD'ye progresyonda %25 risk azalmasına neden olduğu kanıtlanan AREDS

1 formülasyonunun kontrol gurubu olarak kullanılmasıdır. Diğer, çalışma hipotezinin lutein/zeaksantin, Omega 3 ya da lutein/zeaksantin/Omega 3 kollarından herhangi birinin kontrol gurubuna karşı üstün sayılabilmesi için ilave bir %25'lik risk azalmasını göstermek üzere tasarlanmasıdır. Bir diğeri de, YBMD de 5 yıllık progresyon riskinin %43 olmasıdır. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların ABD standartlarına göre bile normal popülasyondan daha iyi eğitilmiş ve beslenme durumları çok iyi olan kişilerden oluşması çalışmanın sonuçlarının tüm popülasyonlara genellenememesine de neden olmuştur. Hastaların çalışma öncesi beslenme alışkanlıkları açısından bakılınca en yüksek DHA ya da EPA tüketimi bildirmiş olan hastaların başlangıçtaki YBMD evreleme skoru en az tüketim bildirenlere göre daha düşüktür.

Bu sonuç da ilave desteğin ek fayda sağlamamasını doğrulamış olabileceği düşünülmektedir. DHA fotoreseptör membranının en önemli yapıtaşı olduğu için YBMD progresyonunda: DHA daha koruyucu olarak öne çıkmaktadır. Retinadaki EPA oranı sadece %0,1'dir. Hâlbuki AREDS-2 de DHA/EPA oranı kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi EPA lehine yüksek olarak alınmıştır. DHA ve EPA'nın YBMD progresyonu üzerinde etkisi olmaması üzerine yapılan yorumlarda AREDS-2'de denenen dozlar yeterli olmayabileceği, hem doz hem tedavi süresinin yeterli olmayabileceği, DHA/EPA oranının yanlış olabileceği, çalışma popülasyonunun başlangıç beslenmesi iyi düzeyde olduğu için sonuçların topluma genellenemeyeceği ortaya çıkmıştır.^[35]

AREDS çalışma gurubu, sonraki zamanlarda farklı ürünlerin farklı etkinliklerini raporlar halinde yayınlamıştır.

AREDS Rapor No: 20:

AREDS'de YBMD'nin başlangıçtaki şiddeti ile lipid alımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 60-80 yaşlarındaki 4519 AREDS katılımcısı değerlendirilerek besin sıklığı anketi ile tahmini lipid alımları tespit edilmiştir. Gruplar: 4 YBMD kategorisi ve kontrol grubundan oluşturulmuştur ve AREDS-1 deki tedaviyi almaktadır. Sonuç olarak anket soruları ile belirlenen yüksek miktarda DHA tüketimi ile yaş tip YBMD'de %46 oranında risk azalması rapor edilmiştir.^[36]

AREDS Rapor No: 23:

Diyetle omega 3 uzun zincirli PUFA ve balık tüketimi ile yaş tip YBMD ve merkezi coğrafik atrofi ilişkisi incelenmiştir. Bilateral druzeni olan hasta grubunda EPA, DHA ve DHA ile birlikte EPA tüketimi yüksek olanlarda merkezi coğrafi atrofi gelişme olasılığı %51 oranında daha düşük bulunmuştur.^[37]

AREDS Rapor No: 30:

Omega-3 PUFA alımında merkezi coğrafi atrofi ve yaş tip YBMD gelişme olasılığının düşük olup olmadığı araştırılmıştır. Omega-3 tüketimi (DHA, EPA veya DHA+EPA) en yüksek olan grupta düşük tüketim bildirenlere göre santral coğrafi atrofi veya yaş tip YBMD gelişme olasılığının %30 daha az olduğu belirlenmiştir.^[38]

NAT-2 Çalışması (The Nutritional AMD Treatment 2 study):

Yaş tip YBMD'nin önlenmesinde DHA ve EPA katkılı oral desteğin etkinliğini değerlendirmek için yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, paralel karşılaştırmalı ilk prospektif çalışmadır. Yaşları 55-85 arasında olan 263 hastaya rastgele 840 mg/gün DHA ve 270 mg/gün EPA balık yağı kapsülleri veya plasebo (zeytinyağı kapsülleri) 3 yıl süreyle verildi. 3 yıllık

Tablo 1: Piyasada bulunan nutrisyonel takviye edici ürünlerin 1 kapsülünün içerikleri

İçerik	Nutrof Total	Ocuvite Complete	Adrussen Mega	Macula-Z	Keyemax	Macuvit	Önerilen Doz
Omega 3	330 mg	300 mg	500 mg	440 mg			1000
Omega 3 DHA	66 mg	180 mg	140 mg	194 mg			350
Omega 3 EPA	132 mg	80 mg	185 mg	44 mg			650
Lutein	10 mg	5 mg	10 mg	10 mg	4 mg	6 mg	10 mg
Zeaksantin	2 mg	1 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Vitamin C	60 mg	90 mg	60 mg	80 mg	60 mg	60 mg	500 mg
Vitamin E	10 mg	15 mg	30 mg	12 mg	10 mg	18,7 mg	12 mg
Çinko	10 mg	7,5 mg	22,5 mg	10 mg	10 mg	13 mg	25 mg
Bakır	0,5 mg		1 mg	1 mg	0,5 mg	1,7 mg	2 mg
Selenyum	0,025 mg						0,025 mg
Resveratrol	1 mg						1 mg
Astaksantin			4 mg		1 mg		
Coenzyme Q10					10 mg		

takipte yaş tip YBMD gelişme riski ve zamanı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaş tip YBMD gelişme riski plasebodan farksızdır. Bununla birlikte DHA alımı ile eritrosit membranlarında yüksek DHA+EPA düzeyleri saptanan hastalarda yaş tip YBMD açısından %68 risk azalması belirlenmiştir.^[39] NAT2 çalışması sadece yüksek DHA-EPA seviyelerine ulaşabilmiş hastalarda omega 3 takviyesinin fayda sağladığını göstermiştir.

Chong Analizi:

YBMD'nin önlenmesinde diyetteki omega-3 yağ asidi ve balık alımıyla ilgili kanıtları sistematik olarak gözden geçiren bir meta-analizdir. Dokuz çalışma, 3203 YBMD vakası da dahil olmak üzere 88 974 kişiden oluşan bir örneklem üzerinden veri sağlanmıştır. Bu analize göre omega-3 yağ asitlerinin diyetle alınması, geç YBMD riskinde %38'lik bir azalmayı göstermektedir. Haftada en az iki kez balık alımı hem erken YBMD riskinde azalma (%24) hem de geç YBMD riskinde azalma (%33) ile ilişkili olarak bulunmuştur.^[40]

EK BESİN VE ÜRÜNLER

5 hafta boyunca **günlük bir yumurta** tüketiminin LDL, HDL veya trigliserid miktarını değiştirmeden lutein ve zeaksantin miktarını artırdıkları gösterilmiştir. Lutein ve zeaksantin kankeri temel taşıyıcı proteinleri LDL dir.^[41]

Kolesterol kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olduğu kadar YBMD'de de risk faktörüdür. 13-18 aylık **statin kullanımı** YBMD riskinde %57'lik azalma sağlamaktadır. Fakat oluşan lutein ve zeaksantin taşınma azlığının yaratacağı riskler için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir.^[41]

Resveratrol, serbest radikallerin sebep olduğu hücre zararlarını engellemeye yardımcı olabilen güçlü bir antioksidandır. Bitki türlerinden asma, dut, yaban mersini, yer fıstığı ve Antep fıstığında yüksek resveratrol bulunur. Asmalar ise diğer bitki türleri ile karşılaştırıldığında; yüksek resveratrol üretebilen kapasitesi ve taze veya işlenmiş ürünlerinin (sirke, kuru üzüm, pekmez vb.) yaygın tüketimi nedeni ile önem kazanmaktadır. Resveratrol, özellikle renkli üzüm çeşitlerinin kabuklarında

yüksek miktarda sentezlenmektedir. Isıya dayanıklı olması nedeniyle, birçok yiyecek çeşidinde aktif formunu (trans-resveratrol) koruyabilmekte, ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirilmekte ve hızla kana karışmaktadır.^[42] **Oral resveratrol** ve onun konsantresi olan **Longevinex** kullanımının YBMD olgularında olumlu etkisi ortaya konmuştur. Bu etkilerini; retinal mimarinin restorasyonu, lipofussin birikiminin azaltılması, koroid kalınlığını artırılması, maküla pigment yoğunluğunu artırılması ve retina-RPE-koroid hücresel sağlığını düzeltilmesi aracılığıyla sağladığı beyan edilmektedir.^[43] Dolayısıyla dışardan takviye ile alınan ürünlerde resveratrolun bulunmasının ilave katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.^[43]

Coenzyme Q10 (CoQ10), membran fosfolipidlerini lipid peroksidasyonundan etkin bir şekilde koruyabilme, mitokondriyal membran proteinlerini ve DNA'yı oksidatif hasardan koruma özelliğine sahip etkili bir antioksidandır.^[44] Lipid peroksidasyonun önlenmesinde vitamin E ve karotenoidlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar, YBMD hastalarının doymuş yağ asitleri ile birlikte CoQ10 alımından fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, CoQ10'un YBMD'deki rolü net bir şekilde tanımlanmamıştır.^[44]

Astaxanthin, kabuklu deniz canlılarında, somonda ve sebze-lerde bulunan bir karotenoiddir. Astaxanthin'in antioksidatif, antiinflamatuvar, antikanser etkileri gösterilmiştir.^[45] Ayrıca luteine göre peroksil radikallere karşı daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.^[45] YBMD deki etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Lutein ve zeaksantin ile birlikte kullanımında faydalı olduğu bildirilmekte ama ilave katkısından bahsedilmemektedir.^[46] Farelerde deneysel oluşturulmuş koroid neovaskularizasyonunun supresyonunda Astaxanthin tedavisinin etkin olabileceği belirtilmektedir.^[45]

AREDS Rapor No 38'e göre YBMD' da risk taşıyan genetik polimorfizimli olgulardan CFH (complement factor H) ve ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2) geni taşıyanlarda, taşımayanlara göre AREDS takviyesinin istatistiksel olarak önemli ölçüde farkı olmadığı ve genetik analizlerin beslenme takviyesinde gerekli olmadığı gösterilmiştir.^[47]

Piyasada bulunan nutrisyonel takviye edici ürünlerin 1 kapsülünün içerikleri tablo 1 de gösterilmektedir.

SONUÇ

Özellikle genetik olarak riskli altında olan kişilere risk faktörlerinden mümkün olduğu kadar sakınma önerilmektedir. Kişiler, hipertansiyon gibi hastalıklarını tedavi ettirmeli, sigara içmemeli, açık havada güneş gözlüğü kullanmalı, temiz havada bol egzersiz yapmalı, meyve ve yeşil yapraklı sebzeden zengin sağlıklı bir diyet yapmalı, kabuklu kuruyemiş yemeye devam etmeli, haftada en az 1 kez balık yemeli ve günde 1 tane yumurta tüketmeye özen göstermelidir.

Şu anki bilgilerimize göre sağlıklı erişkinlerde YBMD'yi engellemek için rutin besin desteği verilmesini önermek için yeterli kanıt yoktur.

Orta derece YBMD veya bir gözünde ileri YBMD olan hastalara beslenme önerileri verilmeli ve/veya takviye ürünlerin kullanımı tavsiye edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-16.
- 2- Cousins SW. Role of Mitochondrial Dysfunction in Dry Age-Related Macular Degeneration. *Retina Today*. 2015; May/June: 83-86.
- 3- Roman K, Bressler N. Profile of a Potential Treatment for Geographic Atrophy. *Retina Today*. 2015; July/August: 92-96.
- 4- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soub-rane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(4): 529-35.
- 5- Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg*. 2016; 4(1): 50-59.
- 6- Koçyiğit A, Selek Ş. Eksojen antioksidanlar iki yönü keskin kılıçlardır. *Bezmieleme Science* 2016; 4 (2): 70-5.
- 7- Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2011; 9 (1) : 73-83
- 8- Age-Related Eye Disease Study Research Group.. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(10): 1417-36.
- 9- Yazar Z, Zıriğ Hİ. Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18 (4): 253-262.
- 10- Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, Vidal I, Wang W. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res*. 1997; 64(2): 211-8.
- 11- Koçak N, Kaya M, Kaynak S. Maküla pigment dansitesinin yaşa bağlı değişim analizi. *Türk J Ophthalmol* 2010; 40 (5): 260-265.
- 12- İnan UU. Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015; 8(1): 11-9.
- 13- Yıldız P, Dönderici Ö. Beyin Sağlığında Beslenmenin Etkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016; 38 (Özel Sayı 1): 8-12.
- 14- Okçu Z, Keleş F. Kalp-Damar Hastalıkları ve Antioksidanlar. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg*. 2009; 40 (1): 153-160.
- 15- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2005; 294 (24): 3101-7.
- 16- Yin J, Thomas F, Lang JC, Chaum E. Modulation of oxidative stress responses in the human retinal pigment epithelium following treatment with vitamin C. *J Cell Physiol*. 2011; 226(8): 2025-32.
- 17- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115(2): 334-41.
- 18- Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study: a clinical trial of zinc and antioxidants--Age-Related Eye Disease Study Report No. 2. *J Nutr*. 2000; 130 (5S Suppl): 1516S-9S.
- 19- Kızır V. D Vitaminlerin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *Journal of*

Clinical and Experimental Investigations. 2013; 4 (3): 398-404.

20- Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(5): 661-9.

21- Belgemen T, Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; 57 (3): 161-166.

22- Göral V. Wilson Hastalığı: 2010. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14 (2): 66-75.

23- Kasnak C, Palamutoğlu R. Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2015; 3(5): 226-234.

24- Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (6): CD000253.

25- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 1994; 272(18): 1413-20.

26- Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004; 75(4): 216-30.

27- Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schaalch W; POLA Study Group.. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(6): 2329-35.

28- Nolan JM, Stack J, O' Donovan O, Loane E, Beatty S. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res*. 2007; 84(1): 61-74.

29- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(5): 656-65.

30- Neelam K, Hogg RE, Stevenson MR, Johnston E, Anderson R, Beatty S, et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008; 15(6): 389-401.

31- Zeimer M, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D. [The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. The LUNA Study]. *Ophthalmologie*. 2009; 106(1): 29-36.

32- Karabulut HA, Yandı İ. Su ürünlerindeki omega-3 yağ asitlerinin önemi ve sağlık üzerine etkisi. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi* 2006; 23 (Ek 1/3): 339-342

33- Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(2): 398-406.

34- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(19): 2005-15.

35- Özdek Ş. AMD-Mikronütrisyon (micronutrition). <http://sengulozdek.com/amd-mikronutrisyon-micronutrition/>. Son ulaşım 19/02/2017.

36- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group.. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(5): 671-9.

37- SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(9): 1274-9.

38- Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(6): 1601-7.

39- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral docosahexaenoic acid in

the prevention of exudative age-related macular degeneration: The Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120(8): 1619-31.

40- Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(6): 826-33.

41- McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol*. 2016; 34(2): 276-85.

42- Keskin N, Noyan T, Kunter B. Resveratrol ile Üzümden Gelen Sağlık. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29(5): 1273-9.

43- Richer S, Patel S, Sockanathan S, Ulanski LJ 2nd, Miller L, Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients*. 2014;

6(10): 4404-20.

44- Qu J, Kaufman Y, Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(4): 1814-8.

45- Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, et al. Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(4): 1679-85.

46- Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, et al; Carmis Study Group. Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(2): 216-25.

47- Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Ratnapriya R, Edwards AO, Fritsche LG, Swaroop A, Abecasis GR; Age-Related Eye Disease Study Research Group. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2173-80.



Doç. Dr. Mehmet ÇITIRIK

Doç. Dr. Mehmet ÇITIRIK, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankasında Asistanlık eğitimini tamamlayarak, 2002 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde çalıştı. 2012 yılında Doçent oldu ve halen eğitim görevlisi olarak göreve devam etmektedir. 100 den fazla Ulusal ve Uluslararası makalesi bulunmaktadır. Türk Oftalmoloji Derneği Tıbbi Retina, Cerrahi Retina, Oküler Travma ve Temel Eğitim ve Mesleki Planlama birim üyesidir.