

Yaşa Bağlı Katarakt ve Glokomda Mikronütrisyonun Rolü

The Role of Micronutrition in Age-related Cataract and Glaucoma

Berrin UZUNOVALI¹, Ayşe ÖZTÜRK ÖNER²

ÖZ

Oksijen metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid, protein, DNA gibi hücresel yapılara zarar verirler. Tüm hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden zengin olduğu için oksidasyondan kolayca hasarlanır. Antioksidanlar, oksijenin bu zararlı etkilerine karşı savaşır, serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutarlar. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, reaktif oksijen parçalarının neden olduğu hücresel hasardır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu başta olmak üzere yaşa bağlı katarakt ve glokom gibi birçok hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Bu derlemede antioksidanların yaşa bağlı katarakt ve glokom gelişimindeki yeri literatür taramasıyla tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı katarakt, glokom, oksidatif stres, mikronütrisyon.

ABSTRACT

Free radicals which are ocured by oxigen metabolism damage cellular structure such as lipid, protein and DNA. All cell membranes are rich in polyunsaturated fatty acids. Therefore they are easily damaged by oxidation. Antioxidants fight harmful affects of oxygen, control the free radicals, work on a fine balance between the formation and elimination of reactive oxigen spieces (ROS). When this balance fails, oxidative stress occurs. Oxidative stress is a cellular damage caused by ROS. It is responsible for pathogenesis of many diseases such as age-related macular degeneration, age-related cataract and glaucoma. In this review, the role of antioxidants in the development of age-related cataract and glaucoma is discussed by scanning literature.

Key Words: Age-related cataract, glaucoma, oxidative stress, micronutrition.

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

Geliş Tarihi - Received: 27.01.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 08.07.2015
Glo-Kat 2015;10:312-316

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

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

GİRİŞ

Normalde oksijen metabolik tepkimeler sonucunda suya dönüşerek tam redükte olur, inkomplet redükte olduğunda stabil olmayan reaktif oksijen parçaları (ROS) oluşur. Serbest radikal olarak bilinen bu moleküller lipit, protein, DNA gibi hücrelere zarar verirler. Tüm hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden zengin olduğu için oksidasyondan kolayca hasarlanır. Antioksidanlar, oksijenin bu zararlı etkilerine karşı savaşırlar, serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutarlar. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Sigara, alkol, çok yağlı besin tüketimi, güneş ışığı, hava kirliliği, kronik inflamasyon, aşırı demir yüklenmesi, aşırı fiziksel egzersiz, kimyasal atıklar gibi etkenler de serbest radikallerin üretimini artırır. Yaşlanmanın doğal seyrinde de serbest radikallerin rol oynadığını unutmamak gerekir. Reaktif oksijen parçaları, mitokondriyi hasara uğratar ve mitokondriyal disfonksiyon da hücre içinde apoptozisi başlatır.¹

İnsan gözünde ışık ve oksijenle en sık temas eden kısımlar lens ve retinadır. Göz, diğer insan dokuları içinde en fazla konsantrasyonda lutein ve zeaksantin içerir. Lutein besinlerle alındıktan sonra gastrointestinal sistemden yağ ile birlikte absorbe olur ve lipoproteinlerle taşınır.² Kolesterol varlığında lutein hücre zarındaki satüre yağ bölgelerinden ayrılır, karetonoidden zengin yapıları oluşturmak üzere ansatüre fosfolipitler içinde birikir.³ Dokuya özel lutein konsantrasyonu diyetle alıma bağlıdır.^{4,5} Reaktif oksijen parçaları, retinada rod dış segmentinde ekstramitokondriyal oksidatif fosforilasyon ürünü olarak ortaya çıkar. Retinanın oksijen kullanımının artması sonucu ortaya çıkan oksijen radikalleri fotoreseptör apoptozisini başlatır.^{6,7} Luteinin retinada başlıca görevi oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini retinadan uzaklaştırmak, selektif olarak mavi ışığı absorbe ederek retinayı fotoreseptör hasarına karşı korumaktır.⁸

GLOKOMDA MİKRONÜTRİSYONUN ROLÜ

Glokom karakteristik görme alanı kayıplarının eşlik ettiği, optik nöropatiyle seyreden bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde en önemli risk faktörü olarak yüksek göz içi basıncı (GİB) gösterilmektedir. Glokomun medikal ve cerrahi tedavisinin ana hedefi GİB'nin düşürülmesidir.⁹ Göz içi basıncı düşürülmesine rağmen görme kaybının ilerlemesi glokom gelişiminde başka faktörlerin de rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Bu konuda da oksidatif stres suçlanmaktadır. Glokom etiopatogenezinde oksidatif hasarın rolü ROS üretimiyle ilgilidir.¹⁰ Reaktif oksijen parçalarının temel etkisi protein, lipit gibi makromoleküller ve birçok DNA reaksiyonuyla indüklenen hasar verici değişikliklerle olmaktadır. Retina gangliyon hücrelerini de içeren sinir sistemi lipitlerden zengin olduğu için oksidatif hasara daha duyarlıdır.¹¹

Humör aközde oksidatif stresin tanımlanması glokomun oluşum mekanizmasını anlamamıza yardımcı olacaktır. Böylece hem hastalıktan korunmada hem de tedavide oksidatif hasar hedef alınabilecektir. Kırk glokomlu hastadan katarakt cerrahisi sırasında alınan humör aközde ve kan örneklerinde malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasitesinin (TAC) ölçüldüğü bir çalışmada glokom hastalarında kan ve humör aköz MDA seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek tespit edilirken kontrol grubunda TAC seviyesi hem humör aközde hem de kanda glokom hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.¹² Malondialdehit fiziksel ve/veya kimyasal oksidatif stresin indüklediği peroksidatif hücre zarı hasarının belirteci olarak kullanılmaktadır.

Humör aközde superoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim seviyeleri ve vitamin C ve E gibi nonenzimatik antioksidan seviyelerinin ölçüldüğü 30 PAAG, 30 primer açı kapanması glokomu (PAKG) ve 30 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada PAAG ve PAKG olan kişilerde kontrol grubuna göre SOD ve GPx seviyelerinde belirgin artış görülmüştür. Katalaz aktivitesinde gruplar arasında fark yokken vitamin C ve E seviyeleri PAAG ve PAKG hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir.¹³ Benzer bir çalışmada da PAAG hastalarında kontrol grubuna göre GPx, SOD ve MDA seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur.¹⁴ Reaktif antioksidan potansiyelin ölçüldüğü bir başka çalışmada ise humör aköz reaktif antioksidan potansiyel değeri glokom hastalarında kontrol grubuna göre %64 daha düşük bulunmuştur.¹⁵

Psödoeksfoliasyon sendromu (PEX) tüm dünyada açık açılı glokomun en önemli nedenidir. Psödoeksfoliasyon sendromu patogenezinde düşük dereceli kronik inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stres gibi hücresel strese yol açan durumlar rol oynamaktadır. Beyazyıldız E ve ark.,¹⁶ glokomu olmayan exfoliatif sendromlu hastaların humör aközünde total oksidan durum, total antioksidan kapasite (TAC) ve oksidatif stres indeksine (OSI) baktıkları çalışmalarında ortalama total oksidan durum ve OSI, PEX olan kişilerde kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunurken TAC, PEX'li grupta daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eksfoliatif sendromda oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğu, oksidatif stresin hastalığın patogenezinde ve komplikasyonlarının oluşumunda rol oynayabileceği yapılan bir başka çalışmada da vurgulanmıştır.¹⁷ Otuz iki PEX, 32 psödoeksfoliatif glokomlu (PG) ve 32 kontrol grubundan alınan serumlarda TAC seviyesi PEX ve PG hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşükken total oksidan durum, OSI ve total tiyol seviyeleri çalışma grupları arasında farklılık göstermemiştir.¹⁸

Nitrik oksit sentaz oküler hipertansiyonda retinal hücre ölümü patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen bir enzimdir ve salınımı nötral sfingomyelinaz/seramid yoluyla kontrol edilmektedir. Nitrik oksit sentaz salınımı, GİB artışı sağlanan fare modelinde belirgin olarak artmakta ve nötral sfingomyelinaz inhibisyonuyla belirgin olarak azalmaktadır.¹⁹

Antioksidatif ve nöroprotektif etkisi olan proantosyanidin retina gangliyon hücre kültüründe hidrojen peroksidin indüklediği hücre ölümünü belirgin olarak azalttığı görülmüştür.²⁰ Tahıl, kahve ve kakaoda bulunan maltolun ise oksidatif stress altındaki retina gangliyon hücrelerine etkisinin araştırıldığı Hong ve ark.,²¹ yapmış olduğu bir çalışmada fare retina gangliyon hücreleri izole edilip hidrojen peroksitle maruz bırakılmıştır. Maltolün hidrojen peroksitle indüklenen oksidatif stresi azalttığı ve glokom gibi oksidatif stres kaynaklı hastalıklara karşı nöroprotektif olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. İki yıl boyunca oral antioksidan desteğinin PAAG hastalarındaki etkisini araştırmak için 117 PAAG hastası üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba omega-3 içeren oral antioksidan ve ikinci gruba omega-3 içermeyen oral antioksidan verilirken üçüncü gruba oral antioksidan verilmemiştir. İki yıl takip sonunda peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ve maküla gangliyon hücre kompleksi kalınlığında gruplar arasında herhangi bir fark görülmemiştir ve kısa süreli oral antioksidan desteğinin PAAG tedavisinde etkisinin olmadığı düşünülmüştür.²²

Glokomda diyetel risk faktörleri üzerine yapılan iki epidemiyolojik çalışmada glokom hastalığı ile antioksidan ve vitamin alımı arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.^{23,24} Wang ve ark.,²⁵ 2005-2006 yılları arasında glokomu olan ya da olmayan 40 yaş ve üzerinde 2912 kişiyi 30 gün boyunca aldıkları diyetel destekler açısından sorguladılar ve bu kişilerin serum A, C ve E vitamini seviyelerini ölçtüler. Glokom prevelansı ile ne diyetel desteğin ne de serum vitamin A ve E seviyeleri arasında ilişki bulunamamışken düşük ve yüksek doz vitamin C'nin glokomda sıradışı olarak azaldığı ancak glokom prevelansı ile korele olmadığı görülmüştür.

Yuki ve ark.,²⁶ normal tansiyonlu glokomu olan kişilerde normal kişilere göre serum vitamin C seviyelerinin daha düşük olduğunu vitamin A ve E seviyeleri arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir. Karatonoidler, vitaminler ve flavonoidler gibi antioksidan özelliği olan besinler veya omega yağ asitleri ve magnezyum gibi kan akımını arttıran besinlerin diyetel alımının primer açık açılı glokom (PAAG) üzerine etkisinin araştırıldığı Roterdam çalışmasında 55 yaş ve üzeri 3502 kişinin besin alımı sorgulanmıştır. Ortalama 9.7 yıl takip sonunda %2.6 kişide PAAG gelişmiş olup düşük retinol ve vitamin B1 ve yüksek magnesium alımı artmış PAAG riski ile ilişkiliymiş gibi görülmüştür.²⁷

Ko ve ark.,²⁸ yapmış olduğu deneysel bir çalışmada ise bir grup fareye vitamin E'den zengin diyet verilirken bir grup fareye vitamin E verilmemiştir. Cerrahi olarak her iki grup farede GİB artırılmış, beş hafta sonra retina gangliyon hücreleri sayılmıştır. Retina gangliyon hücre ölümü vitamin E verilmeyen grupta daha fazla görülmüştür.

Yu ve ark.,²⁹ vitamin E'nin transforming-growth factor beta2 (TGF-beta2) üzerine etkisini kültüre edilmiş insan trabeküler ağındaki hücresel değişikliklerini araştırmışlar ve TGF-beta2'nin vitamin E takviyesi ile azaltılabileceğini göstermişlerdir.

Hastaların ilaçlar yanında destekleyici tedaviye de sıcak baktığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Glokom hastalarının 1/9'unun tedavi için vitamin desteğini içeren alternatif ilaçları aldığı görülmüştür.³⁰

Oksidatif stresin glokom oluşumu üzerine etkilerinin araştırılması glokom patogenezine ışık tutacaktır. Çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

YAŞA BAĞLI GELİŞEN KATARAKT VE MİKRO-NÜTRİSYON

Yaşa bağlı gelişen katarakt görme bozukluğu ve körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir.³¹ Prevelansı yıllar içinde artmakta olup, 2020 yılına kadar 30.1 milyon Amerikalı'nın etkileneceği öngörülmektedir ve tedavisi ekonomik olarak büyük bir yük haline gelmektedir. Son yıllarda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine rağmen yüksek tedavi maliyeti sağlık problemi olmaya devam etmektedir.³² Yaşa bağlı katarakt gelişimini engellemek ya da geciktirmek için neler yapılabilir sorusu sıkça gündeme gelmektedir.

Lens opasitesi, oksidatif stresin direkt sonucu olarak yaşla birlikte ortaya çıkmaktadır. Yaşlanma lens proteinlerinin ROS ile hasarına yol açar.³³ Lensin glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimler ve vitamin C, E ve bazı karatonoidler gibi antioksidan defans sistemi vardır. Bu antioksidanlar vücutta sentezlenmez, diyetle alınmalıdır. Lutein ve zeaksantin lenste biriken önemli karatonoidler olup fototoksik mavi ışığı filtrelerken ROS'u nötralize eder.³⁴

Gale ve ark.,³⁵ yapmış olduğu bir çalışmada plazmasında yüksek konsantrasyonda lutein bulduran kişilerde arka subkapsüler katarakt riski daha düşük bulunmuştur. Jouni ve ark.,³⁶ yaşları 61-80 arasında değişen 1689 kişiyi takip ettikleri bir çalışmada plazma lutein ve zeaksantin oranlarının kataraktla ilişkisini araştırmışlar ve oluşan 113 katarakt vakasından 108 vakanın nükleer katarakt olduğunu tespit etmişlerdir. Yüksek plazma lutein ve zeaksantin konsantrasyonunun yaşa bağlı nükleer katarakt oluşum riskini azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

Age Related Diseases Study 2 (AREDS 2)'de Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 70 merkezde yapılan randomize çift maskeli çalışmada 50-85 yaşlarında 4203 katılımcıda yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişim riski araştırılmıştır. On mg lutein, 2 mg zeaksantin ve 1000 mg omega 3 yağ asitleri kombinasyon ve tek tek olarak plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ikincil olarak lutein ve zeaksantin katarakt cerrahisi üzerine etkisi araştırılmıştır ve istatistiksel olarak katarakt cerrahisine gidiş oranına etkisi görülmemiştir.³⁷ Yapılan bir başka çalışmada ise kan lutein ve zeaksantin oranı yüksek olan kişilerde nükleer katarakt riski belirgin olarak azalmakta iken arka subkapsüler kataraktla ilişkisi bulunamamıştır.³⁸

Katarakt ve meyve-sebze alımı arasındaki ilişkinin 65 yaş üstü 599 İspanyol üzerinde araştırıldığı bir çalışmada yüksek doz meyve, sebze, vitamin C ve E gibi antioksidan alımının katarakt ve katarakt cerrahisi prevalansını belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir.³⁹ Women's Health Study (WHS) meyve ve sebze alımı ile katarakt arasındaki ilişkinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışma olup 10 yıl takip sonucunda 50 mg gümüşü beta-karoten, gümüşü 600 IU vitamin E ve aspirin verilen 45 yaş ve üzeri 39.876 bayandan 2067'sinde katarakt gelişmiş, bunların 1315 vaka-sında katarakt cerrahisi yapılmıştır. Beta karoten 2.1 yıl sonunda sonlandırılmış ve katarakta etkisi görülmemiştir. Düşük miktarda antioksidan alan grupla kıyaslandığında yüksek miktarda alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az katarakt gelişimi görülmüştür.⁴⁰

NHANES II çalışmasında serum vitamin C seviyesinde her 1 mg/dl artışın katarakt ekstraksiyonu riskini %26 azalttığı görülmüştür.⁴¹

Fransa'da yapılan POLA çalışmasında 60-95 yaşları arasında 2584 kişide plasma retinol seviyesi ile katarakt arasındaki ilişki araştırılmış ve yüksek plasma retinol seviyesinin katarakt riskini azalttığı görülmüştür.⁴² Ava Grace ve ark.,⁴³ yapmış olduğu bir başka çalışmada 1992-1994 yılları arasında yaşları 49 ve üzeri olan 3654 kişinin 10 yıl boyunca antioksidan besin (beta-karoten, çinko, vitamin , C, E) alımı ile katarakt oluşumu arasındaki ilişki takip edilmiştir. Yüksek vitamin C alımının nükleer katarakt riskini azalttığı, orta dozda kombine vitamin A, C, E, beta-karoten ve çinko alımının yine nükleer katarakt riskini azalttığı, antioksidan alımının kortikal veya subkapsüler katarakt gelişimi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Vitamin E, alfa-karoten, lutein ve zeaksantin yaşa bağlı katarakt gelişimi üzerine etkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır.^{44,45}

Çinko birçok makromolekül ve 300'den fazla enzimatik reaksiyonda esansiyel rol oynayan bir elementtir. Diyetle yetersiz alımında büyüme geriliği, nöropati, diya-re, dermatit, hipotansiyon ve hipertermi oluşabilir.^{46,47}

Magnezyum, lentiküler Ca⁺² ve Na⁺ konsantrasyonunun düşük seviyede kalmasını sağlayan ve dolayısıyla kristal lensin denatürasyonu geciktiren bir elementtir. Son yıllarda magnezyum ve çinko yetersizliğinin farelerde yapılan çalışmalarda lensin oksidan-antioksidan dengesini bozduğunu ve serbest radikal oluşumunu artırarak katarakt gelişimini hızlandırdığına dair çalışmalar yapılmaktadır.⁴⁸⁻⁵¹

Yaşlanmanın da lentiküler antioksidan defans sistemi üzerine etkisi bir çok çalışmada araştırılmış olup oksidatif stresin yaşa bağlı katarakt gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür.^{52,53}

Antioksidan maddelerle katarakt oluşumu geciktirilebilir mi sorusu oksidatif stresin hastalığıdaki rolü fark edilince sıkça sorulmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda izotiyosiyanat,⁵⁴ antosiyanin,⁵⁵ antioksidan peptid SS3156, ebselen (glutatyon peroksidaz benzeri etki gösterir),⁵⁷ resveratrol,⁵⁸ alfa-kristal peptitler⁵⁹ (antiapoptotik proteinler) gibi maddeler antioksidan olarak kullanılmış ve katarakt gelişimini geciktirdiği görülmüştür.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar, glokom ve yaşa bağlı katarakt olan hastalarda serum ve humör aközde oksidan-antioksidan dengesinde belirgin olarak bozulma olduğunu göstermiştir. Oksidatif stresin bu hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde göz ardı edilemeyecek kadar önemli bir yeri olduğu aşıkardır. İleri kapsamlı çalışmalar gelecekte bu hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılmasına ve dolayısıyla tedavisine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liu CY, Lee CF, Wei YH. Role of reactive oxygen species-elicited apoptosis in the pathophysiology of mitokondrial and neurodegenerative diseases associated with mitokondrial DNA mutations. *J Formos Med Assoc* 2009;108:599-611.
2. Loane E, McKay G.J, Noalan J.M. Apolipoprotein E genotype is associated with macular pigment optical density. *Investig. Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2636-43.
3. Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004;150:57-83.
4. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, et al. Macular pigment and percentage of body fat. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3940-50.
5. Riso P, Porrini M. Determination of carotenoids in vegetable foods and plasma. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:47-54.
6. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitokondrial aerobic metabolism in retinal rod outer segments: New perspectives in retinopathies. *Med Hypotheses* 2012;78:423-7.
7. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitokondrial tricarboxylic acids cycle in retinal rod outer segments. *Biochimie* 2011;93:1565-75.
8. Nilsson S.E, Sundelin S.P, Wihlmark U, et al. Aging of cultered retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol* 2003;106:13-6.
9. Allingham RR, Damji K, Freedman S, et al. Shields' Textbook of glaucoma. Chapter 10, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2005;191-6.
10. He Y, Leung KW, Zhang YH, et al. Mitochondrial coplex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1447-58.

11. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:490-513.
12. Nucci C, Di Pierro D, Varesi C, et al. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma. *Mol Vis* 2013;19:1841-6.
13. Goyal A, Srivastava A, Sihota R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res* 2014;39:823-9.
14. Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2010;35:295-301.
15. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2004;137:62-9.
16. Beyazyıldız E, Cankaya AB, Beyazyıldız O, et al. Disturb oxidant/antioxidant balance in aqueous humor of patients with exfoliative syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58:352-8.
17. Erdurmuş M, Yağcı R, Atış Ö, et al. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36:713-8.
18. Demirdöğen BC, Ceylan OM, Işıkoğlu S, et al. Evaluation of oxidative stress and paraoxonase phenotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Lab* 2014;60:79-86.
19. Aslan M, Başaranlar G, Unal M, et al. Inhibition of neutral sphingomyelinase decreases elevated levels of inducible nitric oxide synthase and apoptotic cell death in ocular hypertensive rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;280(3):389-98.
20. Wang H, Zhang C, Lu D, et al. Oligomeric proanthocyanidin protects retinal ganglion cells against oxidative stress-induced apoptosis. *Neural Regen Res* 2013;8:2317-26.
21. Hong S, Lizuka Y, Lee Taekjune, et al. Neuroprotective and neurite outgrowth effects of maltol on retinal ganglion cells under oxidative stress. *Mol Vis* 2014;20:1456-62.
22. Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Garrido-Fernandez P, et al. A two year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma: an open-label, randomized, controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2014;28.
23. Kang JH, Pasquale LR, Willett W, et al. Antioxidant intake and primary open angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003;158:337-46.
24. Coleman AL, Stone KL, Kodjebacheva G, et al. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1081-9.
25. Wang SY, Singh K, Lin SC. Glaucoma and vitamin A, C and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye* 2013;27:487-94.
26. Yuki K, Murat D, Kimura I, et al. Reduced serum vitamin C and increased uric acid levels in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:243-8.
27. Wishal DR, Roger CW, Jessica KJ, et al. Nutrient intake and risk of open angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:385-93.
28. Ko ML, Peng PH, Hsu SY, et al. Dietary deficiency of vitamin E aggravates retinal ganglion cell death in experimental glaucoma cells. *Curr Eye Res* 2010;35:842-9.
29. Yu AL, Morniere J, Welge-Lüssen U. Vitamin E reduces TGF-beta 2-induced changes in human trabecular meshwork cells. *Curr Eye Res* 2013;38:952-8.
30. Wan MJ, Daniel S, Kassam F, et al. Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2012;21:79-82.
31. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: Magnitude and temporal trends 1990-2010. *Ophthalmology* 2013;120:2377-84.
32. Congdon N, Vingerling JR, Klein BE, et al. Eye diseases prevalence Research Group. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:487-94.
33. Rao GN, Khanna R, Payal A. The global burden of cataract. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:4-9.
34. Yeum KJ, Shang FM, Schalch WM, et al. Fat soluble nutrient concentrations in different layers of human cataractous lens. *Curr Eye Res* 1999;19:502-5.
35. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, et al. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age related cataract. *Ophthalmology* 2001;108:1992-8.
36. Jouni K, Jari A, Sudhir K. Plasma lutein and zeaxanthin and the risk of age related nuclear cataract among the elderly Finnish population. *British Journal of Nutrition* 2012;108:148-54.
37. The Age-related Eye Disease Research Group 2. Randomized trial of Lutein/Zeaxanthin for the treatment of age-related cataract. AREDS 2 Report no.4. *Jama Ophthalmol* 2013;119:1439-52.
38. Xiao-Hong L, Rong-Bin Y, Rong L, et al. Association between lutein and zeaxanthin status and the risk of cataract. *Nutrients* 2014;6:452-65.
39. Maria Pastor-Valero. Fruit and vegetable intake and vitamins C and E are associated with a reduced prevalence of cataract in a Spanish Mediterranean population. *Ophthalmology* 2013;13:52.
40. Christen WG, Glynn RJ, Sperduto R, et al. Age related cataract in a randomized trial of beta-carotene in women. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:401-12.
41. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of self reported cataract among older Americans. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1207-11.
42. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Risk factors for cortical, nuclear and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies oculaires liées à l'âge. Am J Epidemiol* 2000;151:497-504.
43. Tan A.G, Mitchell P, Flood V.M, et al. Antioxidant nutrient intake and the longterm incidence of age-related cataract: the Blue Mountain Eye Study 1-4. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1899-905.
44. Cui YH, Jing CX, Pan HW. Association blood antioxidant and vitamins with risk of age-related cataract: meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:778-86.
45. Agte V, Tarwadi K. The importance of nutrition in the prevention of ocular disease with special reference to cataract. *Ophthalmic Res* 2010;44:166-72.
46. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003;5:399-411.
47. Taysi S, Cikman O, Kaya A, et al. Increased oxidant stress and decreased antioxidant status in erythrocytes of rats fed with Zn-deficient diet. *Bio Trace Elem Res* 2008;123:161-7.
48. Agarwal R, Iezhitsa I, Awaludin NA, et al. Effects of magnesium taurate on the onset and progression of galactose-induced experimental cataract: in vivo and in vitro evaluation. *Exp Eye Res* 2013;110:35-43.
49. Agarwal R, Iezhitsa IN, Agarwal P, et al. Mechanisms of cataractogenesis in the presence of magnesium deficiency. *Magnes Res* 2013;26:2-8.
50. Nagai N, Fukuhata T, Ito Y. Effect of magnesium deficiency on intracellular ATP levels in human lens epithelial cells. *Biol Pharm Bull* 2007;30:6-10.
51. Olofsson EM, Marklund SL, Behndig A. Enhanced age-related cataract in copper-zinc superoxide dismutase null mice. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:813-20.
52. Kui-Yi Xing, Marjorie F. Lou. Effect of age on the thioltransferase (glutaredoxin) and thioredoxin systems in the human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6598-604.
53. Chang D, Zhang X, Rong S, et al. Serum antioxidative enzymes levels and oxidative stress products in age-related cataract patients. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:587826.
54. Liu H, Smith AJ, Lott MC, et al. Sulforaphane can protect lens cells against oxidative stress: implication for cataract prevention. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5236-48.
55. Mok JW, Chang DJ, Joo CK. Antiapoptotic effects of anthocyanin from the seed coat of black soybean against oxidative damage of human lens epithelial cell induced by H₂O₂. *Curr Eye Res* 2014;39:1090-8.
56. Cai M, Li J, Lin S, et al. Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 protects cultured human lens epithelial cells against oxidative stress. *Curr Eye Res* 2014;13:1-8.
57. Aydemir O, Güler M, Kaya MK, et al. Protective effects of ebselen on sodium-selenite-induced experimental cataract in rats. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2160-6.
58. Zheng Y, Liu Y, Ge J, et al. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1 and HO-1 expression. *Mol Vis* 2010;16:1467-1474.
59. Nahomi RB, Wang B, Raghavan CT, et al. Chaperone peptides of alpha-crystallin inhibit epithelial cell apoptosis, protein insolubilization and opacification in experimental cataracts. *J Biol Chem* 2013;288:13022-35.