



## Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Yeni Tedavi Yaklaşımlarında Polifenoller

Akif Hakan KURT<sup>1</sup>, Cansu Kara ÖZTABAĞ<sup>2</sup>, Abdulgani KAYMAZ<sup>3</sup>

### ÖZ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bir retina hastalığıdır. Gözün retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerinin nörodejenerasyonu sonucu görme kaybı ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. 65 yaş üstü kişilerde geri dönüşü olmayan görme bozukluğunun önde gelen sebepleri arasında yer alan, YBMD'nin prevalansı hızla artmasına karşın, oluşan görme kaybının etkin bir tedavisi yoktur. Güncel çalışmalar ile, YBMD'nin farmakoterapisi hala istenen düzeyde olmasa da antioksidan tedaviler ile hastalığın seyri yavaşlatılmaktadır. Bir çok meyve ve sebze bulunan polifenollerin antikanser, anti-inflamatuar, antiapoptotik özelliklerinin yanı sıra antioksidan özelliğe de sahip olması YBMD'nin önlenmesi için bir umut olmuştur. Son zamanlarda, polifenollerin YBMD'nin önlenmesinde rolü olduğuna işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır. Güçlü antioksidan özelliğe sahip polifenollerin oksidatif hasara karşı doğrudan reaktif oksijen türlerini (ROS) süpürme dışında, kronik inflamasyon ve apoptotik yollar üzerinden nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir. Bu derleme yazısında polifenollerin YBMD gibi retina hastalıklarının önlenmesinde ki rolü ve etkin tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan; nöroprotektif; oksidatif stres; polifenoller; yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

### Polyphenols in New Treatment Approaches in Age-Related Macular Degeneration

#### ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a retinal disease that affects millions of people world wide. It is a multi factorial disease characterized by vision loss as a result of neurogeneration of the retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptors of the eye. Although the prevalence of AMD, which is one of the leading causes of irreversible visual impairment in people over 65 years of age, is increasing rapidly, there is no effective treatment for vision loss. With current studies, although the pharmacotherapy of AMD is still not at the desired level, the course of the disease is slowed down by antioxidant treatments. The fact that polyphenols found in many fruits and vegetables have antioxidant properties as well as anticancer, anti-inflammatory, anti-apoptotic properties has been a hope for the prevention of AMD. Recently, studies have been published indicating a role for polyphenols in the prevention of AMD. Studies showing that polyphenols with strong antioxidant properties have neuroprotective effects on chronic inflammation and apoptotic pathways, in addition to direct ROS scavenging against oxidative damage, also support this view. In this review article, the role of polyphenols in the prevention of retinal diseases such as AMD and effective treatment approaches are discussed.

**Keywords:** Antioxidant; neuroprotective; oxidativestress; polyphenols; age-related macular degeneration.

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.B.D., Bolu, Türkiye

2 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sınır Bilimleri A.B.D., Bolu, Türkiye

3 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.B.D., Bolu, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Akif Hakan Kurt, e-mail: [hakankurt@ibu.edu.tr](mailto:hakankurt@ibu.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received: 22.06.2022. Kabul Tarihi / Accepted: 26.08.2022

## GİRİŞ

YBMD, fotoreseptör ve RPE hücrelerinin nörodejenerasyonu ve görme kaybı ile karakterize multifaktöriyel bir retina hastalığıdır. Dünya çapında yaklaşık 200 milyon insanı etkiler, katarakt ve glokomdan sonra üçüncü sırada yer alan körlük nedenidir. YBMD, sanayileşmiş ülkelerde 65 yaş üstü kişilerde geri dönüşü olmayan görme kaybının en önemli nedenidir (1). Hastalık, tüm körlük vakalarının yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır (2). Daha da önemlisi, prevalansının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1).

YBMD'de kişi görme alanının merkezi kısmında görme kaybı ya da bulanık görme sonucu yüz tanıma, araba kullanma, okuma gibi günlük aktivitelerde zorlanır. YBMD, erken, orta ve geç aşamalara bölünmüştür. Geç YBMD, sırayla iki türe ayrılır: kuru tip (atrofik) YBMD ve ıslak tip (neovasküler, eksüdatif) YBMD. Hastaların % 90'ında kuru tip, % 10'unda ise yaş tip YBMD görülür (3). Kuru tip YBMD, retina altında büyüyen ve sızıntı yapan kan damarları ile karakterize olan ıslak (neovasküler) makula dejenerasyonuna ilerleyebilir. Genellikle akut veya giderek kötüleşebilen pigment epitelyum dekolmanı (PED), RPE yırtığı, disk form skar ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonların daha hızlı gelişmesine yol açar. Bu semptomlar, ciddi distorsiyon, retina kanaması ve sıvı birikimi nedeniyle büyük bir merkezi skotom veya kör noktayı içerir. Kuru tip YBMD için etkin bir tedavi yoktur, ancak ilerlememesi için önlemler alınabilmektedir ve sadece bir gözde geç kuru tip YBMD varsa diğer gözün korunması sağlanabilir (4). Hastalığın tanı ve takibinde her bir gözü bağımsız olarak test etmeleri gerekmektedir. Bozulma veya kuru tip YBMD'den ıslak tip YBMD'ye ilerleme gösterebilecek bir skotom varlığı gözlemlendiğinde ilerlemeyi önleyici tedavilere başvurmak gerekmektedir (5). ıslak tip YBMD ise, YBMD'nin neden olduğu akut körlüğün %90'ını oluşturur. Makulanın altında gelişen anormal kan damarlarının büyümesi ile karakterizedir. Koroidde VEGF tarafından anormal yeni kan damarlarının oluşumu, bruch membranı ve RPE tabakasının bütünlüğünün bozulması, subretinal kanamaya, sıvı birikmesine ve son olarak YBMD'nin ileri formunda görme bozukluğuna yol açar (3,6).

Yaş, YBMD gelişimi için ana risk faktörüdür; ancak sigara kullanımı, güneş ışığına maruz kalma, artmış vücut kitle indeksi, alkol tüketimi, hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş katarakt cerrahisi, iris pigmentasyonu, lipidprofil bozukluğu genetik faktörler ve oksidatif stres başlıca risk faktörleridir (7).

YBMD patogenezinin temelindeki mekanizmalar yeterince tanımlanamamıştır. Ancak, oksidatif stresin RPE hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olduğu ve ekstraselüler debris birikimi ve drusen oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda da bruch membranından besin geçişinin etkilenerek RPE'de atrofi meydana geldiği ve koroid tabakasında da koroidal neovasküler membranın (KNV) oluştuğu tahmin edilmektedir (7). Benzer şekilde oksidatif hasar, lipofuksin birikimi, kronik inflamasyon ve apoptozun da YBMD patogenezinde rol oynayan önemli biyolojik yollardan olduğu bilinmektedir (8).

Mevcut farmakoterapinin kesin bir çözüm getirmemesinin yanı sıra şiddetli görme kaybının da dahil olduğu komplikasyon riskleri taşıması ve başarılı tedavilerde bile,

YBMD semptomlarının sıklıkla geri döndürülemediğinden, mevcut tedaviye alternatif veya ilave yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Daha etkili, yan tesirleri daha hafif ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilen ilaçlar üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. ROS YBMD'nin ilerlemesinde yapısal değişikliklere ve hasara yol açmaktadır (9). Bu hasarların önlenmesi ve serbest radikallerin temizlenmesi için çeşitli antioksidanların etkin olacağı düşünülmektedir. Güçlü antioksidan özelliğe sahip polifenollerin oksidatif hasara karşı doğrudan ROS süpürme dışında, kronik inflamasyon ve apoptotic yollar üzerinden nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir. Bu derleme yazısında polifenollerin YBMD gibi retina hastalıklarının önlenmesindeki rolü ve tedavisinde yeni bir hedef olabileceğine yönelik görüşler güncel literatürler ışığında irdelenecektir.

## Yaş Bağlı Makula Dejenerasyon ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, retina hastalıklarının gelişmesinde ve hızlanmasında önemli rollere sahiptir. ROS, vasküler reaktivite ve nöron fonksiyonu dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik eylemi düzenleyen önemli hücre içi sinyal molekülleridir. Bununla birlikte, aşırı ROS oluşumu, vasküler endotelial disfonksiyon, nöron dejenerasyonu ve retinadaki iltihaplanma ile ilişkilendirilmiştir. ROS, hücrel molekülleri doğrudan değiştirebilir ve işlevlerini bozabilir, RPE'de, endotel hücrelerinde ve retina ganglion hücrelerinde, fonksiyonel ve morfolojik bozukluklara yol açabilir (9).

YBMD'nin patogenezinin bruch membranı ile nöroretina arasındaki RPE'de başladığı düşünülmektedir. RPE hücreleri, yüksek metabolik hız nedeniyle ROS üretmeye eğilimlidir. Ayrıca, bu hücreler demir iyonlarının birikmesi, güneş ışınları ve sigara dumanının bir sonucu olarak ROS'a maruz kalırlar (9,10).

Yaşlanma, RPE'de yaşa bağlı fizyolojik değişikliklere yol açan ana faktördür (9). RPE'nin metabolik ve otofaji işlevi, RPE'de yüksek metabolik talebi belirler. RPE'nin yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle mitokondri ile zenginleştirilmiş bir dokudur. Sonuç olarak, ROS YBMD'nin ilerlemesinde yapısal değişikliklere ve hasara yol açar (9). Bu hasarların önlenmesi ve serbest radikallerin temizlenmesi için antioksidanların etkin olacağı düşünülmektedir.

## YBMD Tedavisi

YBMD'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, erken tanı ile hastalığın seyrinin yavaşlatılması ve semptomların şiddetinin azaltılarak yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Ancak başarılı tedavilerde bile, YBMD semptomları sıklıkla geri dönmektedir. Son yıllarda majör duyarlılık genlerinin tanımlanması, hastalık patogenezinde kompleman aracılı inflamasyonun ve oksidatif stresin rolünün olabileceğinin anlaşılması ile yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için alta yatan mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Kuru YBMD'nin tedavisinde FDA onaylı tek tedavi şekli olan formülasyonunda, C, E vitaminleri, lutein, çinko, bakır, zeaksantin ve beta karoten bulunan besin takviyesi önerilmektedir (11). Yaş bağli göz hastalıkları çalışması (AREDS) formülasyonu ağır tip YBMD'yi geliştirme riski yüksek olan bireylerde ilerlemeyi yavaşlatmaktadır. ıslak

tip YBMD'nin ana tedavisi göz içine uygulana anti-vaskülerendotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonundan oluşmaktadır. Gözdeki yüksek VEGF seviyesi, ıslak tip YBMD'deki hasarın çoğuna neden olan anormal kan damarlarının oluşumuyla bağlantılıdır. Anti-VEGF ajanlar, hastalık süreciyle mücadele etmek ve sızdıran anormal kan damarlarının zararlı etkilerini azaltmak için kullanılır. Ayrıca bu ajanların birçok hastada görmeyi etkin bir şekilde stabilize ettiği, hatta görme keskinliğini artırdığı bilinen bir gerçektir (12). Ancak uygulanan göz içi enjeksiyon tedavilerinin, retina dekolmanı, yapısal göz hasarı, göz enfeksiyonu, katarakt gelişiminin hızlanması ve şiddetli görme kaybının da dahil olduğu komplikasyon riskleri mevcuttur (6).

Fotodinamikterapi (FDT), lazer fotokoagülasyon tedavisi de YBMD de kullanılan tedaviler arasında yerini almaktadır. Fotodinamikterapi sırasında, gözdeki anormal kan damarlarını yok etmek için enjekte edilen ışığa duyarlı ilaç ve lazer kombinasyonu kullanılır. Lazer fotokoagülasyon tedavisinde ise, sızıntıları gidermek amacıyla argon lazer kullanılarak anormal kan damarlarına ışın uygulanır. Yaş tip YBMD'nin tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisi bugün için ancak foveadan oldukça uzak, sınırları belirgin neovasküler lezyonlarda seyrek olarak kullanılmaktadır (13).

#### Antioksidanlar

Serbest radikallerin oluşmasını engelleyerek veya mevcut radikallerle savaşarak, oluşturabilecekleri hücre ve doku hasarını engelleyen maddelere antioksidan maddeler denir. Antioksidanlar bu korumayı serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona girerek ve otooksidasyon ve/veya peroksidasyonun ilerlemesini önleyerek gerçekleştirirler (14). Endojen ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere gruplara ayrılırlar. Endojen antioksidanlar kendi içerisinde enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak ayrılırken; ekzojen antioksidanlar ise vitamin ve ilaç olarak yararlanılanlar olarak gruplandırılırlar. Endojen antioksidanlardan, süperoksit dismutaz,  $O_2^-$  radikalinin, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve  $O_2$  dönüşümünü katalizlemektedir. Oluşan  $H_2O_2$ , katalaz veya glutatyon peroksidaz yardımı ile ortamdan uzaklaştırılır. Katalaz,  $H_2O_2$ 'in,  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüşümünü katalizlerken, glutatyon peroksidaz  $H_2O_2$ 'in indirgenmesinde rol oynamaktadır. Nonenzimatik antioksidanlara ise glutatyon, bilirubin, albümin, ürik asit, melatonin, koenzim Q10, transferrin, selenyum gibi örnekler verilebilir (14). Ekzojen antioksidanların vitamin olarak kullanılanlarına, Beta-karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C),  $\alpha$ -tokoferol (Vitamin E) ve folik asit (Vitamin B9) örnek verilebilir (15). Ekzojen aldığımız antioksidanların başında polifenoller gelir. Bitkiler, diyetimizde oldukça temel fonksiyonel gıdalar olarak kabul edilen polifenoller üretir. Polifenoller kimyasal yapılarına göre, flavanoidler, lignanlar, stilbenler ve fenolik asitler olarak sınıflandırılır. Polifenoller, organizmanın dış uyaranlardan korunmasında ve ROS'un ortadan kaldırılmasında hayati bir işlev görür (16).

#### YBMD'de Nöroprotektif Ajan Olarak Polifenoller

Diyet polifenolleri, antikanser, anti-inflamatuar, antiapoptotik ve antioksidan olmak üzere çeşitli mekanizmalar üzerinde etki göstermektedir. Polifenoller,

bazı vitaminler, indirgenmiş glutatyon ve diğer bileşiklerle birlikte, hücrenel antioksidan savunmanın önemli bir unsuru olan küçük moleküler ağırlıklı antioksidanların üyeleridir. Antioksidan özelliklerine ek olarak polifenollerin görme üzerindeki faydalı etkileri, muhtemelen bu bileşiklerin en yaygın olarak bilinen özelliğidir (17). Polifenolik bileşiklerin insan gözündeki biyoyararlanımı yeterince yüksek olmakla birlikte beçebildiği gösterilmiştir (18,19).

Çok sayıda polifenolün etki mekanizması, YBMD'nin görme ve oküler patolojisi ile ilgili in vitro ve in vivo modellerde değerlendirilmiştir. RPE dokusu, YBMD ile ilişkili oksidatif stres ve enfeksiyonda rol oynadığından, RPE'den türetilen ARPE-19 hücreleri, test edilen polifenollerin etkilerini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir model olarak kullanılmıştır (20-22).

Polifenollerden antioksidan özelliği bakımından en çok tercih edilenler arasında flavonoidler gelir. Bitki, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan bir flavonoid olan kuersetinin, serbest radikallerin doğrudan sekestrasyonu ve hücrenel hayatta kalma mekanizmalarının aktivasyonu yoluyla  $H_2O_2$  aracılı oksidatif stres altında ARPE-19 hücrelerinin canlılığını artırdığı, interlökinler (IL-6 ve IL-8) gibi proinflatuar belirteçlerin seviyelerini azalttığı (20-22). BAX, FADD ve kaspazlar gibi apoptozda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe ettiği ve BCL-2 protein'nin ise ekspresyonunu güçlendirdiği bilinmektedir (23).

Propolisin bileşenlerinden biri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) antimitojenik, antikanserojenik, antiinflatuar immünomodülatör ve antioksidan özelliklere sahiptir. 2017 yılında yaptığımız çalışma da CAPE ve CAPE-bevacizumab kombinasyonu ARPE-19 hücrelerinde  $H_2O_2$  tarafından oluşturulan oksidatif strese karşı apoptotik hücre ölümünü azaltarak nöroprotektif bir etki göstermiştir. Bu kombinasyon nöroprotektif etkisini VEGF ve apoptoz sinyal yolları üzerindeki, Bax, sitokrom c, Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (apaf-1) ve kaspaz-3 gen ekspresyonlarını azaltarak, Bcl-2 protein ekspresyonunu ise artırarak göstermiştir (24).

Süper meyve olarak adlandırılır kızcık suyu, hipolipidemik, antibakteriyel, antiinflatuar, antioksidan ve antikanser özellikleri dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahiptir (25). Fenolik içeriğe sahip kızcık suyunun, mavi ışığa maruz kalmanın neden olduğu oksidatif stres altında ARPE-19 hücrelerinde koruyucu etki gösterdiği gösterilmiştir (26).

Narenciye meyvelerinde bulunan bir polimetoksile flavonoid olan Nobiletin, ARPE-19 hücrelerinde  $H_2O_2$  ile oluşturulan oksidatif hasarda apoptotik hücre ölüm yolağının düzenlenmesinde görev alan kaspaz-3/7'nin aktivitesini inhibe etmiştir. Buna ek olarak hücre büyümesi, motilitesi, sağkalımı ve apoptozunu içeren PI3K/AKT sinyal iletim yolağının anahtar düzenleyicisi olan Akt fosforilasyonunu önemli ölçüde arttırmıştır (27). Yeşil çayın aktif bir fenolik bileşeni olan

(-) epigallokateşingallatin (EGCG), ARPE-19 hücrelerini UVA kaynaklı hücre hasarı modelinde, hem normal hem de patolojik koşullar altında çoğalma, farklılaşma, apoptoz ve stres tepkileri gibi çok çeşitli hücrenel süreçleri düzenleyen mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve hücre inflamasyon yolları üzerinde etkili

siklooksijenaz-2'nin (COX-2) ekspresyonunu azaltarak nöroprotektif etki yaptığı gösterilmiştir (28).

Kurkumin, zincir kırıcı bir antioksidan ve lipofilik bir bileşendir. YBMD ile ilgili hücresel büyüme ve farklılaşma (VEGF, FGF, TGF), apoptotik hücre ölüm (PI3K/Akt) ve inflamasyon yolları (COX-2) üzerindeki etkileri yoluyla nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (29). Buna ek olarak, ARPE-19 hücrelerin de yapılan bir diğer çalışmada, Nükleer faktör-Kappa B aktivitesini ve interlökin-1 gen ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği, süperoksit dismutaz dahil olmak üzere oksidatifbiyobelirteçlerin ekspresyon seviyelerini azaltarak ve antioksidan süreci kontrol eden spesifik mikroRNA'ları modüle ederek antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (30,31).

Courtaut ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada, polifenollerce zenginleştirilmiş bir antioksidan olan resveratrol etken maddesi ile omega-3 yağ asitlerinin kombinasyonunun, ARPE-19 hücrelerinde oluşturulan YBMD modelinde apoptotik hücre yollarından olan MAPK yolağının bozulması, hücresel büyüme yolları üzerinde etkili VEGF-R2 ve VEGF'yi kodlayan genin transkripsiyonunun bozulması yoluyla retina hücreleri için VEGF-A salgılanmasını azaltarak YBMD'ye karşı koruyucu etki yaptığını göstermişlerdir (32).

## SONUÇ

Sonuç olarak, tüm bu ipuçları ve bilimsel veriler polifenollerin tedavisinde tek başına veya kombine olarak YBMD'nin tedavisine yönelik yeni ve araştırmaya değer bir alan olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalardan elde edilecek yeni verilerin polifenollerin YBMD tedavisindeki rolünü netleştirmeye sonrasında ise klinikte kullanılmaları ile ilgili etkin tedavi seçenekleri sunmaya önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. 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. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117: 513-9.
3. 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(1): 7-21.
4. Abdelsalam A, Priore LD, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol*. 1999; 44 (1): 1-29.
5. Parmet S, Lynn C, Glass RM. Age-related macular degeneration. *JAMA*. 2006; 295(20): 2438.
6. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*. 1988; 2(5): 552-77.

7. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 1640-2.
8. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(4): 598-614.
9. Gordo A, Cutler H, Pezzullo L. An estimation of the worldwide economic and health burden of visual impairment. *Global Public Health*. 2012; 7(5): 465-81.
10. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Welmer AK, Grande G, Fratiglioni L, Dekhtyar S. Psychological correlates of multimorbidity and disability accumulation in older adults. *Age and ageing*. 2019; 48(6): 789-96.
11. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review.. *Clinical interventions in aging*. 2017; 12: 1313.
12. Brown D, Heier JS, Boyer DS, Freund KB, Kaiser P, Sarraf JEK. Current best clinical practices-management of neovascular AMD. *J VitreoRetinal Dis*. 2017; 1(5): 294-7.
13. Karaçorlu SA, Karaçorlu M. Makula hastalıkları. P: Aydın P, Akova YA. editörler. *Temel Göz Hastalıkları: Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p. 559-73.*
14. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010; 459(6): 923-39.
15. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990; 280: 1-8.
16. Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. Health benefits of polyphenols: A concise review. *journal of food biochemistry*. 2022; e14264.
17. Kalt W, Hanneken A, Milbury P, Tremblay F. Recent research on polyphenolics in vision and eye health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010; 7(58): 4001-7.
18. Kalt W, Blumberg JB, McDonald JE, Vinqvist-Tymchuk MR, Fillmore SAE, Graf BA, et al. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008; 56(3): 705-12.
19. Matsumoto H, Nakamura Y, Tachibanaki S, Kawamura S, Hirayama M. Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003; 51(12): 3560-3.
20. Cao X, Liu M, Tuo J, Shen D, Chan CC. The effects of quercetin in cultured human RPE cells under oxidative stress and in Ccl2/Cx3cr1 double deficient mice. *Exp Eye Res*. 2010; 91: 15-25.

21. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016; 10: 84-9.
22. Weng S, Mao L, Gong Y, Sun T, Gu Q. Role of quercetin in protecting ARPE19 cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced injury via nuclear factor erythroid 2 like 2 pathway activation and endoplasmic reticulum stress inhibition. *Mol Med Rep.* 2017; 16: 3461-8.
23. Wang Y, Kim HJ, Sparrow JR. Quercetin and cyanidin-3-glucoside protect against photooxidation and photodegradation of A2E in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2017; 160: 45-55.
24. Dinc E, L Ayaz L, Kurt AH. Protective effect of combined caffeic acid phenethyl ester and bevacizumab against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human RPE cells. *Curr Eye Res.* 2017; 42(12): 1659-66.
25. Zhao S, Liu H, Gu L. American cranberries and health benefits - an evolving story of 25 years. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2018 ; 100(14): 5111-6.
26. Chang CH, Chiu HF, Han YC, Chen IH, Shen YC, Venkatakrisnan K, et al. Photoprotective effects of cranberry juice and its various fractions against blue light-induced impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Pharmaceutical Biology.* 2016; 55(1): 571-80.
27. Liu L, Wu XW. Liu L, Wu XW. Nobiletin protects human retinal pigment epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage. *J Biochem Mol Toxicol.* 2018; 32: e22052.
28. Chan CM, Huang JH, Lin HH, Chan CM, Huang JH, Lin HH, et al. Protective effects of (-)-epigallocatechin gallate on UVA-induced damage in ARPE19 cells. *Molecular Vision.* 2008; 14: 2528-34.
29. Radomska-Leśniewska DM, Osiecka-Iwan A, Hyc A, Gózdź A, Dąbrowska AM and Skopiński P. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases. *Cent Eur J Immunol.* 2019; 44: 181-9.
30. Zhu W, Wu Y, Meng YF, Wang JY, Xu M, Tao JJ and Lu J. Effect of curcumin on aging retinal pigment epithelial cells. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 5337-44.
31. Howell JC, Chun E, Farrell AN, Hur EY, Caroti CM, Iuvone PM and Haque R. Global microRNA expression profiling: curcumin (diferuloylmethane) alters oxidative stress-responsive microRNAs in human ARPE-19 cells. *Mol Vis.* 2013; 19: 544-60.
32. Courtaut F, Aires V, Acar N, Bretillon L, Guerrero IC, Chhuon C, et al. Resvega, a nutraceutical omega-3/resveratrol supplementation, reduces angiogenesis in a preclinical mouse model of choroidal neovascularization. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(20): 11023.