

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSI OLGULARINDA
ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE ATHEROSCLEROTIC
RISK FACTORS IN AGE RELATED MACULAR
DEGENERATION PATIENTS

Dr. Elif Damar GÜNGÖR*
Dr. Fatma YÜLEK**
Dr. Yasin TOKLU**
Dr. Nagihan UĞURLU**
Dr. Hasan Basri ÇAKMAK**
Dr. Şaban ŞİMŞEK***

* Özel Emre Göz Merkezi, Çorum
** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göz Kliniği
*** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göz Kliniği

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Fatma YÜLEK
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Kliniği, Bilkent, Ankara
Tel:312-2912525
E-posta: fatmayulekt@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) olgularında aterosklerotik risk faktörlerinin hastalık üzerindeki muhtemel rolünü araştırmak.

Metod: Çalışmaya YBMD tanılı 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, refraksiyon muayenesi için başvuran 30 hasta ile oluşturuldu. Tüm hastalardan, kan lipid kolesterol düzeylerini tayin etmek için, antekübital venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerde lipid profili için kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) düzeyleri belirlendi. Sigara kullanımı, hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) varlığı ile geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ve miyokard infarktüsü (MI) ile ilgili anamnez alındı.

Bulgular: Yaşa bağlı makula dejeneresansı olan olgularla (18'i erkek 12'si kadın, yaş ortalaması 70,3±7.06) kontrol grubu (18'i erkek 12'si kadın, yaş ortalaması 68,06±6.8) arasında yaş ortalaması (p=0.21) ve cinsiyet dağılımı (p=0.79) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Diyabet (p=0.09) ve hipertansiyon (p=0.59) varlığı, MI (p=0.77), SVO (p=0.55) öyküleri ve sigara kullanımı sıklığı (p=0.17) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

İki grup arasında LDL, HDL, ve total kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p değerleri 0.23, 0.19, 0.16).

Tartışma: Çalışmamızda değerlendirilen ve aterosklerozda başlıca risk faktörlerini teşkil eden serum lipid profili, sigara kullanımı, HT ve DM varlığı, MI ve SVO olay öyküsü açısından YBMD grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak olgu sayısının bu tip bir epidemiyolojik çalışma için az olması ve lokal doku lipoprotein reseptöründeki genetik varyasyonlar sonucu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Makulopatiler, yaşa bağlı, ateroskleroz, lipidler

ABSTRACT

Purpose: To investigate the possible role of atherosclerotic risk factors in age related macular degeneration (AMD) patients.

Materials and Method: Thirty patients diagnosed as AMD were included in the study. The control group was made up with the patients who referred for refractive examination. To assess the blood cholesterol levels, antecubital venous blood samples were obtained from all of the patients. Cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) levels in the samples were determined for lipid profile. Anamnesis for cigarette smoking, hypertension and for the presence of diabetes mellitus, previous cerebrovascular event (CVE) and myocardial infarction (MI) were obtained.

Results: There was no statistically significant difference between patients with SMD (18 male 12 female , mean age: 70,3±7.06) and the control group (18 male 12 female, mean age:68,06±6.8) in terms of age (p=0.21), distribution of sex (p=0.79), presence of diabetes mellitus (p=0.09) hypertension (p=0.59) and history of MI (p=0.77), of CVE (p=0.55) and frequency of smoking (p=0.17).

The LDL, HDL and total cholesterol levels were not also significantly different between the groups. (the p levels : 0.23, 0.19, 0.16 respectively).

Conclusion: The risk factors for atherosclerosis; i.e. serum lipid profile, cigarette smoking, presence of diabetes and hypertension and history of MI and CVE were not found to be significantly different in patients with SMD as compared to the control group. However the small number of cases for such an epidemiological study and the genetic variations in lipoprotein receptors in local tissue may affect the results.

Key words: Maculopathies, age-related, atherosclerosis, lipids

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), batı toplumlarında görme kaybının önemli nedenlerinden- dir.¹ Bu hastalığın nedeni bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rolü olabileceği tahmin edilmektedir.² Bazı epidemiyolojik çalışmalar, YBMD'nin, sigara³, hipertansiyon⁴, artmış kolesterol⁵ gibi ateroskleroz ile ortak risk faktörlerine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ateroskleroz arterlerin intima tabakasında plazmadan taşınan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin(LDL) birikmesi ve oksidasyonu sonucu gelişmektedir.⁶ İlerleyen yaşla birlikte göze ait sklera, kornea gibi konnektif dokuların yanı sıra ince bir konnektif doku tabakası olan bruch membranında da lipid birikimi olduğu gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ Lipid birikiminin patogenezi henüz anlaşılammıştır. Ancak YBMD ve aterosklerozun risk faktörleri ve patogenezindeki benzerlikler biriken lipidlerin plazma kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda YBMD olan hastalarda serum lipid düzeylerine bakılıp hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), sigara kullanımı ile geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) ve serebrovasküler olay (SVO) öyküsü sorgulanarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu YBMD saptanmayan olguların verileri ile karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, YBMD tanılı 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, refraksiyon muayenesi için başvuran ve fundus muayenesinde retinal pigment epitel değişikliği, drusen, geografik atrofi, retinal hemoraji, eksuda, pigment epitel dekolmanı, retinal skar gibi YBMD bulguları saptanmayan 30 poliklinik hastası ile oluşturuldu. Tüm olgularda hipertansiyon ve DM gibi sistemik

hastalıklar, sigara kullanımı, geçirilmiş MI ve SVO öyküleri sorgulandı. Tüm olgulardan, kan lipid düzeylerini tayin etmek için, sabah aynı saatte açlık antekübital venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerde lipid profili için kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri belirlendi. İstatistik yöntemi olarak karşılaştırmada students-t testi ve Ki kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Yaşa bağlı makula dejeneresansı olan olguların 18'i erkek 12'si kadın, yaş ortalaması 70,3±7.06 idi. Olguların 23'ünde yaş tip, 7'sinde kuru tip SMD bulunmaktaydı. Kontrol grubunun 18'i erkek, 12'si kadın olup, yaş ortalaması 68,06±6.8 idi.

İki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de ve sistemik hastalıkları Tablo 2'de izlenmektedir. Gruplar arasında yaş ortalaması (p=0.21) ve cinsiyet dağılımı (p=0.79) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Diyabet (p=0.09) ve hipertansiyon (p=0.59) varlığı, MI (p=0.77), SVO (p=0.55) öyküleri ve sigara kullanımı sıklığı (p=0.17) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

İki grup arasında LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri (Tablo 3) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p değerleri 0.23, 0.19, 0.16).

TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun erken evreleri retina pigment epiteli (RPE) altı ve Bruch membranında lipidden zengin birikimlerin gelişmesiyle karakterizedir.¹¹ Önemli üç birikim; bazal laminalar birikimler, bazal lineer birikimler ve drusendir.¹² Bu birikimlerin nasıl oluştuğu bilinmemektedir ancak yaşla birlikte

birikim görülme sıklığı artar. Yaşlanmayla birlikte ve YBMD'da Bruch membranında artan miktarda esterifiye olmamış ya da esterifiye kolesterol, peroksidede lipidler gibi değişik lipidlerin biriktiği gösterilmiştir.¹³ Yüksek yağ içerikli diyet, oküler mavi ışığa maruziyet ile RPE altı birikimlerin (özellikle bazal laminer birikimlerin) artışı gösterilmiştir.¹⁴

Bilindiği gibi aterosklerotik damar hastalıkları, plazmadaki LDL'nin arter intimasında birikerek damar duvarını kalınlaştırması ile başlar. Apolipoprotein B100 lipoproteinleri subendotelyal matrikste birikir ve okside olur. Oksidasyon ürünleri inflamasyonu tetikleyip plak oluşumuyla neticelenen bir süreci başlatır.¹⁵ YBMD' da druzen ve bazal depozitlerde okside apoB100 birikimi ve inflamatuvar medyatörler olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Retina pigment epiteli altındaki anormal lipid metabolizmasının nedeni bilinmemektedir. Ancak yapılan histopatolojik çalışmalar bruch membranında biriken lipidlerin çoğunlukla esterifiye kolesterolden oluştuğunu göstermektedir.¹¹ Esterifiye kolesterolün kaynağı %64 oranında esterifiye kolesterol taşıyan LDL olduğundan, bruch membranında biriken lipidin kaynağının da serum lipidleri olduğu düşünülmektedir.

Bu hipotezden yola çıkarak çalışmamızda YBMD olan hastalarla kontrol grubu arasında serum lipid düzeylerini karşılaştırdık. İki grup arasında HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını gördük. Plazma lipid düzeyi ile YBMD ilişkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda serum lipid profili ile YBMD arasında ilişki saptanmamıştır.^{4,16,17} Her üç çalışmada total kolesterol seviyesinin YBMD ile ilişkili olmadığı görülürken Van Leeuwen ve arkadaşları yüksek HDL seviyesinin YBMD ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir.¹⁶ Spesifik olarak HDL seviyesinin YBMD ile ilişkisini değerlendiren çalışmalardan çıkan sonuçlar da uyumsuzdur. Klein ve Hyman'ın HDL seviyesi ile YBMD'nin tipleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmaların ilkinde HDL seviyesinin kuru tip YBMD ile ilişkili olduğu gösterilirken diğerinde yaş tip YBMD ile HDL arasında pozitif ilişki saptanmış, kuru tipte HDL seviyesinin ilişkili olmadığı gösterilmiştir.^{4,18} Konuyla ilgili en geniş çaplı araştırmalardan biri olan Blue Mountain Eye Study, yüksek HDL seviyesinin ileri evre YBMD ile ters olarak ilişkili olduğunu ve Eye Disease Case Control Study (EDCCS) ise yüksek kolesterol seviyelerinin

yaş tip YBMD riskini artırdığını göstermiştir.^{4,5} Yaylalı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise yaş tip YBMD olan olguların total kolesterol düzeyleri kuru tip YBMD olan olgularınkine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁹ Sezgin ve arkadaşlarının YBMD risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada YBMD ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanırken, diyabet varlığı, sigara ve alkol kullanımı YBMD ile ilişkili bulunmamıştır.²⁰ Aynı çalışmada serum HDL seviyesi YBMD olgularında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.²⁰

Bozulmuş glukoz toleransı, sigara kullanımı ve hipertansiyon ateroskleroz riskini artıran diğer faktörlerdir.²¹ Çalışmamızda ateroskleroz sonucu gelişen MI ve SVO öyküleri ile birlikte ateroskleroza ait bu önemli risk faktörleri her iki grupta sorgulandı ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli fark tespit edilmedi. Buna karşın literatürdeki geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar YBMD ile aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Blue Mountains Eye Study sigara kullanımının kuru tip YBMD riskini artırdığını, DM varlığının YBMD ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir.⁵ Rotterdam çalışmasında sigara içenlerde her iki tip YBMD riskinin arttığı kanıtlanmıştır.²³ Sistemik hipertansiyon, RPE depigmentasyonu ve yaş tip YBMD insidansını artırmaktadır.⁴ Çalışmamızın sonucunun diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla çelişmesi olgu sayımızın yeterli olmaması ile açıklanabilir.

Önceki benzer çalışma sonuçları ve yapmış olduğumuz çalışma YBMD de görülen lipid birikiminin kaynağını tam olarak açıklayamamaktadır. Çalışma sonuçlarındaki çelişkiler, kan lipid seviyesine ek olarak YBMD hastalarında lipid metabolizması ile ilgili bozuklukların da lipid birikimine sebep olabileceğini düşündürmektedir. Lipid metabolizması bozuklukları karaciğer ya da RPE düzeyinde olabilir. Diğer taraftan lipid düzeylerine ek olarak lipidlerin özellikleri de YBMD açısından önem taşıyabilir. Nitekim özellikle okside LDL düzeyinin doğal LDL'ye göre erken YBMD bulgularını geliştirdiği gösterilmiştir.²⁴ Sonuçta lipid metabolizmasının moleküler düzeyde anlaşılması, YBMD ve aterogenez ile bağlantılarının reseptör düzeyinde değerlendirilmesi bu konudaki soruları cevaplamaya yardımcı olacaktır.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	YBMD	Kontrol	p
Yaş	70,3±7,06	68,06±6,8	0.21
Cinsiyet	Kadın	12	0.79
	Erkek	18	

YBMD:Yaşa bağlı makula dejeneresansı

Tablo 2. Olguların sistemik hastalık ve diğer risk faktörlerinin dağılımı

	YBMD	Kontrol	p
Hipertansiyon öyküsü (n)	20	18	0.59
Diyabet öyküsü (n)	3	8	0.09
Myokard enfarktüsü öyküsü (n)	8	9	0.77
Serebrovasküler olay öyküsü (n)	2	1	0.55
Sigara kullanım öyküsü (n)	18	11	0.17

YBMD:Yaşa bağlı makula dejeneresansı

Tablo 3. Olguların lipid parametreleri

	YBMD	Kontrol	p
Total kolesterol (mg/dL)	194,1±28,0	208,0±41,9	0.16
LDL (mg/dL)	114,7±25,4	123,9±32,8	0.23
HDL (mg/dL)	47,3±14,2	43,0±10,1	0.19

YBMD:Yaşa bağlı makula dejeneresansı

KAYNAKLAR

- Hawkins BS, Bird A, Klein R, West SK. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 26.
- Edwards AO, Malek G. Molecular genetics of AMD and current animal models. *Angiogenesis* 2007; 10: 119–132.
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005; 19:935–944.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2003;110:1273-80.
- Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114: 1143–1150.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14: 11–16.
- Broekhuysse RM. Lipids in tissues of the eye. VII. Changes in concentration and composition of sphingomyelins, cholesterol esters and other lipids in aging sclera. *Biochim Biophys Acta* 1972;280:637–645.
- Ashraf F, Cogan DG, Kruth HS. Apolipoprotein A-I and B distribution in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3574–3578.
- Gaynor PM, Zhang WY, Salehizadeh B, Pettiford B, Kruth HS. Cholesterol accumulation in human cornea: evidence that extracellular cholesteryl ester-rich lipid particles deposit independently of foam cells. *J Lipid Res* 1996;37:1849–1861.
- Malek G, Li CM, Guidry C, Medeiros NE, Curcio CA. Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits of human eyes with age related maculopathy. *Am J Pathol* 2003; 162: 413–425.
- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44:1–29.
- Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:27.
- Spaide RF, Ho-Spaide WC, Browne RW, Armstrong D. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. *Retina* 1999;19:141–147.
- Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Alexandridou A, Sall J, Dubovy S, Csaky K. The role of aging, high fat diet

- and blue light exposure in an experimental mouse model for basal laminar deposit formation. *Exp Eye Res* 2002;75:543–553.
15. Olofsson SO and Boren J, "Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Int Med* 2005;258:395–410.
 16. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingling JR et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750–752.
 17. Abalain JH, Carre JL, Leglise D et al. Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels? *Clinica Chimica Acta* 2002;326:97–104.
 18. Hyman L, Schachat AP, He Q, and Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration: Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351–358.
 19. Yaylalı Arı S, Akçakaya Ardagil A, Acar H, Sönmez A, Aydın N, Erbil H. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Gelişiminde Serum Kan Lipid Profilinin Rolü. *Retina-Vitreus* 2007;15:189-192.
 20. Sezgin S, Birinci H, Birinci A, Öge İ, Erkan D. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri. *Retina - Vitreus* 2003; 11 : 159-163.
 21. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
 23. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy (the Rotterdam Study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2237–2241
 24. Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA, Olson L, Kenealy SJ, Hauser M, Gilbert JR, and Pericak-Vance MA. Functional Candidate Genes in Age-Related Macular Degeneration: Significant Association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:329–335.