

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olan ve Olmayan Hastalarda Serum Eser Element Düzeyinin Karşılaştırılması

The Comparison of Serum Levels of Trace Elements in Patients With and Without Age Related Macular Degeneration

¹Hüseyin Ortak, ¹Selim Demir, ²Durali Mendil

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim
Dalı. Tokat.

²Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Kimya
Bölümü. Tokat.

Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin
Ortak

Tel: +903562129500/
1082;

Fax: +903562133179

E-mail:

huseyin.ortak@hotmail

.com

Özet

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan ve olmayan hasta grubunda serum bakır ve kurşun düzeyini araştırmak ve bu elementlerin makuler dejenerasyon fizyopatolojisindeki yerini ortaya koymak.

Gereç ve yöntemler: Toplam 26 yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastası ve 28 kontrol olgu çalışmaya dahil edildi. Kan serumu örneklerindeki bakır ve kurşun miktarları grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometri (A Perkin Elmer AAnalyst 700) kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Olguların yaş ortalamaları sırası ile hasta ve kontrol grubunda 64.0±5.5 yıl ve 65.9±5.2 yıl olarak hesaplandı (p=0.144). Serum bakır düzeyi hasta grubunda 22.20±1.05 µmol/l ve kontrol grubunda 13.71±0.74 µmol/l olarak bulundu (p=0.001). Serum kurşun düzeyi hasta grubunda 29.66±1.25 µmol/l ve kontrol grubunda 0.02±0.45 µmol/l olarak ölçüldü (p=0.001).

Sonuç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastaların serumlarında hem kurşun hem de bakır yüksek bulundu. Bu hastalığın patogenezinde artmış olan bu eser elementler oksidatif stresi artırarak önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Makula, dejenenerasyon, eser element

Abstract

Aim: To evaluate serum level of copper and lead in patients with and without age related macular degeneration, and reveal to between association of these elements and pathophysiology of macular degeneration.

Material and methods: In the study, 26 patients with age-related macular degeneration and 28 healthy controls were included. Amounts of lead and copper in blood serum samples was measured using graphite furnace atomic absorption spectrometry (Perkin Elmer Analyst A 700).

Results: The mean age of the study patients and control groups, was 64.0±5.5 years and 65.9±5.2 years, respectively (p=0.144). Serum levels of copper in the patient group and control group was 13.71±0.74 µmol/l and 22.20±1.05 µmol/l, respectively (p=0.001). Serum levels of lead in patients group and the control group was 29.66±1.25 µmol/l and 0.02 ± 0.45, respectively (p = 0.001).

Conclusion: Serum levels of copper and lead in the patients with age-related macular degeneration were higher. These trace elements in the pathogenesis of this disease, which is increased by increasing oxidative stress may play an important role.

Key Words: Macula, degeneration, trace element

Giriş

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) endüstrileşmiş ülkelerde en sık körlük nedenlerinden biridir (1). Hastalık patogeneziyle ilişkili olarak hücrel ve moleküler düzeyde pek çok çalışma sunulmuş olsa da kesin nedeni bilinmemektedir. YBMD genel olarak kuru (dry) ve yaş (wet) tip olmak üzere ikiye ayrılır. Yaş tip hastalık grubunun %10-20 sini oluşturmaya rağmen, görme azlıklarının %80' inden sorumludur. YBMD hastalarının çoğunda makuler bölgede daha fazla olmak üzere druzen denilen lipoprotein yapılar retina pigment epiteli (RPE) ve bruch membranı (BM) arasında birikir. Ayrıca retina pigment epitel atrofisi ve bruch membranında dejeneratif değişiklikler oluşur (2). İleri dönem YBMD'de koroidal neovasküler membran ve sonrasında subpigment epitelyal hemoraji ve pigment epitel dekolmanı gelişebilir. Retina pigment epiteli aynı zamanda subretinal alandan kana iyon, su ve metabolik ürünlerin geçişinde önemli role sahiptir. Retina pigment epitelinde oluşan atrofi aynı zamanda fotoreseptörlerin beslenmesini bozarak dejenerasyona neden olabilir (3). Hücrel hasarın oluşumunda, reaktif oksijen bileşenlerinin oksidatif strese neden olması sonucu oluştuğu çeşitli çalışmalarda sunulmuştur. Retina özellikle oksijen tüketimi fazla olduğu için oksidatif strese daha fazla hassastır (4). Serum eser elementleri genellikle oksidatif stresi değiştirerek hastalık oluşumuna katkı sağlarlar. Bunlardan kurşun pek çok endüstriyel alanda kullanılan elementlerden biridir. Toksikitesi genellikle kan düzeylerinin belirlenmesi ile konur ve 0.48 µmol/l düzeyinin üstü toksik olarak kabul edilir. Kurşun dokularda ya

oksidatif stresi artırarak reaktif oksijen türlerinin artırarak ya da hücrel antioksidan kapasiteyi azaltarak hastalık oluşumunda etkili olur (5). Bakır organizmada stokrom c oksidaz, superoksit dismutaz, askorbat oksidaz gibi pek çok enzimimin kofaktörüdür. Bakır oksidatif stresi ya fenton benzeri reaksiyonla reaktif oksijen bileşiklerini artırarak katkı sağlar ya da bir antioksidan olan glutatyon seviyelerini düşürerek artırır. Bakırın kanser, nörolojik hastalıklar ve aterosklerotik hastalıklara katkısının olduğu çeşitli çalışmalarda sunulmuştur (6).

Bu çalışmada YBMD oluşumunda oksidatif stres ve enflamasyonun katkısının olabileceğini düşüncesinden hareketle, bu hastalık grubunda serum kurşun ve bakır düzeylerini atomik absorpsiyon spektrometri yöntemi ile araştırdık

Gereç ve Yöntem

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Göz Kliniğine başvuran 26 YBMD hastası ve 28 kontrol çalışmaya dahil edildi. Kan serumu numunelerinin sulu çözeltilerini hazırlamak için Milli-Q sistemi (Millipore, Bedford, MA, USA) de iyonize su (18.2 MΩ cm) kullanıldı. Kullanılan bütün plastik ve cam malzemeler 12 saat %10' luk nitrik asit çözeltisinde bekletildi ve sonra Deiyonize su ile iyice durulandı. Her kan serumu örneğinden 1 mL alınıp üzerine 6 mL HNO₃ (%65) ve 2 mL H₂O₂ (%30) ilave edilerek mikro dalga da çözüldü. Daha sonra hacim 10 mL oluncaya kadar saf su ile seyreltildi. Kan serumu örneklerindeki bakır ve kurşun miktarları grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometri (A Perkin Elmer AAnalyst 700) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler kodlandıktan sonra istatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Normalite testi yapıldıktan sonra normal dağılıma uyan parametreler t- testi ile, normal dağılıma uymayan parametreler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları sırası ile hasta ve kontrol grubunda 64.0 ± 5.5 yıl ve 65.9 ± 5.2 yıl

olarak hesaplandı ($p=0.144$). Cinsiyet yönünden hasta grubunun %57.7'si ve kontrol grubunun %42.9'u erkekti ($p=0.174$). Diyabet ve hipertansiyon yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p=0.184$, $p=0.060$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Serum bakır düzeyi hasta grubunda 22.20 ± 1.05 $\mu\text{mol/l}$ ve kontrol grubunda 13.71 ± 0.74 $\mu\text{mol/l}$ olarak bulundu ($p=0.001$). Serum kurşun düzeyi hasta grubunda 29.66 ± 1.25 $\mu\text{mol/l}$ ve kontrol grubunda 0.02 ± 0.45 $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü ($p=0.001$). Hasta ve kontrol grubunun serum eser element düzeyleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri.

	Hasta (n =26)	Kontrol (n=28)	p
Yaş (yıl)	64.0 ± 5.5	65.9 ± 5.2	0.144
Cinsiyet (Erkek) [n (%)]	15 (57.7)	12 (42.9)	0.174
Diyabet [n (%)]	16 (61.5)	13 (46.4)	0.184
Hipertansiyon [n (%)]	14 (53.8)	10 (35.7)	0.060

Tablo 2. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve kontrol grubu olgularının serum eser element düzeyleri.

	Hasta (n =26)	Kontrol (n=28)	p
Bakır ($\mu\text{mol/l}$)	22.20 ± 1.05	13.71 ± 0.74	<0.001
Kurşun ($\mu\text{mol/l}$)	29.66 ± 1.25	0.02 ± 0.45	<0.001

Tartışma

YBMD, RPE ve fotoreseptör dejenerasyonu, RPE'de lipofüskin birikimi, kronik inflamasyon ve druzen birikimi ile karakterizedir. Aynı zamanda kronik oksidatif stres hastalık patogenezi ile ilişkilendirilir (7). Ağır metaller ve hastalık

oluşum riskini araştıran pek çok makale sunulmuştur. Vücuttaki metal dengesindeki bozulma reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açmakta ve oluşan oksidatif stres DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Bunun sonucunda da kardivasküler

hastalıklar, ateroskleroz, diabet gibi hastalıklara yatkınlık artmaktadır (6). YBMD oluşumunda pek çok genetik ve çevresel faktör suçlansa da kesin nedeni bilinmemektedir. Biz bu çalışmada YBMD'si olan hastalarda serum bakır ve kurşun düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk.

Bakır, retinanın antioksidan defans mekanizmaları için gerekli olan pek çok enzimin fonksiyon görmesinde hayati öneme sahiptir. Bu mekanizmalar özellikle retinanın ışığa maruz kalması ve metabolizmasının hızlı olması nedeniyle oksidatif strese vücutta daha fazla maruz kalan bir organdır. Bu element, pek çok hücrel reaksiyon için esansiyel olsa da fazlası toksiktir. Willis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma da yaşlı bireylerin koroidlerinde, genç bireylere göre bakır seviyeleri artmış olarak bulunurken, nöral retinalarındaki bakır seviyeleri düşük olarak bulunmuş(8). Nöral retinadaki bakırın azalması belki de bu elementin redistribüsyonunun fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Yine bakır metabolizması bozukluğu ile giden Wilson ve Menkes hastalıklarında da retina pigment epitelindeki bakır transport proteinlerinin kaybı sonucu retinal dejenerasyon görülebilmektedir (9). Retina pigment epiteli oksidatif strese karşı superoksit dismutaz (CuZnSOD) gibi enzimlerle reaktif oksijen bileşenlerinin detoksifikasyonuna katkı sağlar. YBMD'de bu enzimlerin aktiviteleri artmıştır (10). Aynı zamanda bakır bağlayıcı bir protein olan seruloplasmin YBMD'li hastaların serumlarında artmış olarak tesbit edilmiştir (11). Bir başka çalışmada YBMD'si olan hasta grubunun serum ve idrarındaki bakır düzeyi YBMD'si olmayan gruba göre önemli düzeyde artmış olarak bulunmuştur (12).

Kurşun çok küçük konsantrasyonlarda bile insan dokuları için toksik olan bir eser elementtir (13). Yaşlılıkla ilişkili hastalıklarda kurşun, oksidatif stresi, inflamatuvar stokinleri artırarak katkı sağlar (14). Erie ve arkadaşları YBMD'li hastaların nöral retinalarında kurşun miktarının YBMD'si olmayanlara göre önemli oranda arttığını göstermişlerdir (15). Yine Kazi ve arkadaşlarının makuler dejenerasyona sahip çocuklar ve normal görmesi olan çocukların yaptıkları çalışmada, saç örneklerinden alınan numunelerinde, kurşun düzeyi hasta grubunda önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (16).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastaların serumlarında hem kurşun hem de bakır yüksek bulundu. Bu hastalığın patogenezinde artmış olan bu eser elementler oksidatif stresi artırarak önemli rol oynayabilir. Multifaktoriyel etyolojiye sahip YBMD patogenezinin anlamamızda, serum metal dengesinin araştırılması önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:933-43.
2. Chen H, Liu B, Lukas TJ, Neufeld AH. The aged retinal pigment epithelium/choroid: a potential substratum for the pathogenesis of age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2008;3:e2339. doi: 10.1371/journal.pone.0002339.
3. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*. 2005;85:845-81.
4. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress

- in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:115-34.
5. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
 6. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011;283:65-87.
 7. Yang AH, Huang W. Retinal Vein Occlusion Induced by a MEK Inhibitor – Impact of Oxidative Stress on the Blood-Retinal Barrier. Drug Safety Research & Development, Pfizer Inc. La Jolla Laboratories, USA.
 8. Wills NK, Ramanujam VM, Kalariya N, Lewis JR, van Kuijk FJ. Copper and zinc distribution in the human retina: relationship to cadmium accumulation, age, and gender. *Exp Eye Res.* 2008;87:80-8.
 9. Krajacic P, Qian Y, Hahn P, Dentchev T, Lukinova N, Dunaief JL. Retinal localization and copper-dependent relocalization of the Wilson and Menkes disease proteins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:3129-34.
 10. Decanini A, Nordgaard CL, Feng X, Ferrington DA, Olsen TW. Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:607-15.
 11. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Hewitt AT, Wolford F, Miller ED. Macular degeneration and elevated serum ceruloplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:1675-80.
 12. Silverstone BZ, Landau L, Berson D, Sternbuch J. Zinc and copper metabolism in patients with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol.* 1985;17:419-22.
 13. Vig EK, Hu H. Lead toxicity in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1501-6.
 14. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:321-36.
 15. Erie JC, Good JA, Butz JA. Excess lead in the neural retina in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:890-4.
 16. Kazi TG, Afridi HI, Kazi GH, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N. Evaluation of essential and toxic metals by ultrasound-assisted acid leaching from scalp hair samples of children with macular degeneration patients. *Clin Chim Acta.* 2006;369:52-60.
-