

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Hemoreolojik Faktörlerin Rolü

The Role of Hemorheologic Factors in Age Related Macular Degeneration

Ramazan YAĞCI¹, Yusuf OFLU², Mesut ERDURMUŞ¹, Necati DEMİR³,
Nurten ÜNLÜ⁴, Mustafa DURMUŞ⁵, Sunay DUMAN⁶

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) plazma fibrinojen, hemoglobin, hematokrit ve lipit düzeyleri ile trombosit sayısının etkisinin olup olmadığının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 30 YBMD'si olan hasta ile kontrol grubu olarak 29 sağlıklı birey dahil edildi. Her iki grupta plazma fibrinojen düzeyi, hemoglobin, hematokrit ve lipit düzeyleri ile trombosit sayıları değerlendirildi.

Bulgular: YBMD grubunda ortalama plazma fibrinojen düzeyi 364.7 ± 70.7 mg/dl iken, kontrol grubunda 319.6 ± 54.2 mg/dl idi. Fibrinojen düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, YBMD grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Serum fibrinojeni, YBMD olan hastalarda daha yüksek olup, bu durum hastalığın oluşmasında rol oynayan faktörlerden biri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the role of plasma fibrinogen, hemoglobin, hematocrit, lipid and platelet levels in age related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: 30 patients with AMD and 29 healthy subjects as a control group were included in the study. Serum fibrinogen, hemoglobin, hematocrit, lipid and platelet counts were determined in two groups.

Results: Serum fibrinogen level was 364.7 ± 70.7 mg/dl in AMD group and 319.6 ± 54.2 mg/dl in the control group. Fibrinogen levels were significantly higher in AMD group compared with control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between two groups for the other parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: Serum fibrinogen level is higher in patients with AMD. This can play a role in the development of AMD.

Key Words: Fibrinogen, age related macular degeneration.

Ret-Vit 2007;15:129-131

Geliş Tarihi : 21/11/2006

Kabul Tarihi : 23/03/2007

Received : November 21, 2006

Accepted: March 23, 2007

- 1- Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Yard. Doç. Dr.
- 2- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
- 3- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Ankara, Başasistan, Uz. Dr.
- 4- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Başasistan, Doç. Dr.
- 5- Fatih Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Doç. Dr.
- 6- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği Şefi, Ankara, Uz. Dr.

- 1- M.D. Assistant Professor, Fatih University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
YAĞCI R., ramazanyagci@yahoo.com
ERDURMUŞ M., meerdurmus@yahoo.com
- 2- M.D., Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital 1st Eye Clinic Ankara/TURKEY
OFLU Y., yusufoflu2005@yahoo.com
- 3- M.D., Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY
DEMİR N., demircecati@hotmail.com
- 4- M.D. Associate Professor, Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY
ÜNLÜ N., unlunurten@yahoo.com
- 5- .D. Assistant Professor, Fatih University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
DURMUŞ M.,
- 6- Ankara Research and Training Hospital, 1st Eye Clinic Chief Ankara/TURKEY
DUMAN S., sunayduman@superonline.com

Correspondence: M.D. Assistant Professor Ramazan YAĞCI
Fakülteler Mahallesi Keskin Sokak No: 9/3 Cebeci, Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), ileri yaş grubunda görme azlığının en sık görülen nedenlerinden birisidir.¹ Hastalık için tedavi seçenekleri sınırlı olup, hastalığı önlemeye yönelik etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi de bulunmamaktadır. YBMD'in gelişimine yönelik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması, hastalığı önlemeye yönelik yeni yaklaşımların oluşmasına katkı sağlayabilmektedir.

Hastalığın kuru ve yaş olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır. Kuru tip, merkezi görmeye yavaş seyirli bir kötüleşme ile karakterize iken, yaş tipte hızla ilerleyebilen bir görme azalması söz konusudur. YBMD'de Bruch membranındaki defektin sebep olduğu dejeneratif bir süreç söz konusu olup, yaş tipte koriokapillaris tabakasının subretinal boşluğa doğru çoğalması da tabloya eklenmektedir. Yapılan epidemiolojik çalışmalarda, YBMD ile ilgili olarak; sigara, hipertansiyon, oksidatif stres, kardiovasküler hastalık, aile hikayesi, güneş ışığına maruz kalma gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır.² Klinik çalışmalarda ise vasküler faktörlerle ilgili olarak; tromboz, fibrinoliz ve hemostazla ilgili olabilecek çeşitli parametrelerin de YBMD gelişiminde etkili olabileceği ortaya konulmuştur.³

Çalışmamızda, YBMD tanısı alan hastalarda fibrinojen, hemoglobin, hematokrit, lipit profili ve trombosit sayısını değerlendirerek, bu kan parametreleri ile YBMD arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği ve Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.'da YBMD tanısıyla takip altında olan 30 hasta ile, göz polikliniğine muayene için başvuran ve sistemik hastalığı olmayan 29 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş; hasta grubu için 68.3 ± 8.7 kontrol grubu için 66.4 ± 7.3 idi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapıldı. Hasta grubunda YBMD dışında, kontrol grubunda da kırma kusuru dışında başka bir göz hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda fibrinojen, hemoglobin, hematokrit, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL düzeyleri ile trombosit sayısı tayini yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. İki grubun karşılaştırması student t testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

YBMD grubunda ortalama hemoglobin 14.3 ± 1.9 g/dl, hematokrit (%) 41.5 ± 5.2 ve trombosit sayısı 294.567 ± 56.047 idi. Aynı grupta ortalama trigliserit 148.9 ± 104.7 mg/dl, kolesterol 187 ± 52.5 mg/dl, HDL 55.8 ± 15.1 mg/dl, LDL 125.4 ± 58.7 mg/dl idi. Kontrol grubunda ise ortalama hemoglobin 14.6 ± 1.6 g/dl, hematokrit (%) 43.2 ± 4.5 ve trombosit sayısı

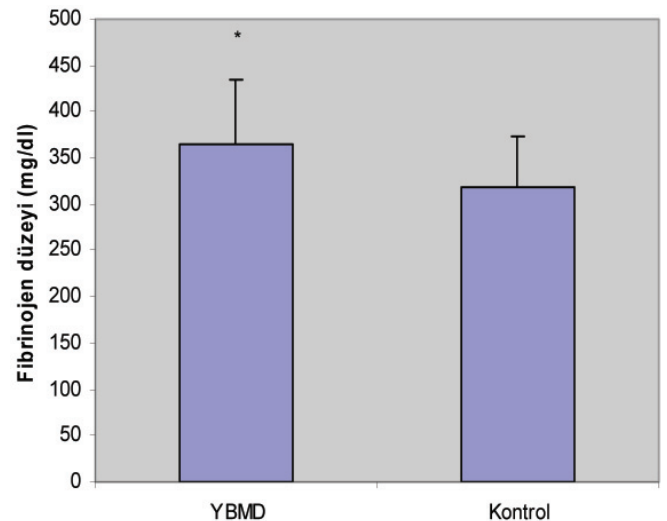
265.621 ± 62.909 iken ortalama trigliserit 143.6 ± 73.4 mg/dl, kolesterol 205 ± 41.1 mg/dl, HDL 53.5 ± 15.2 mg/dl, LDL 119.1 ± 30.3 mg/dl olarak bulundu. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak gruplar fibrinojen düzeyi açısından karşılaştırıldığında, YBMD grubundaki fibrinojen düzeyi (364.7 ± 70.7 mg/dl) kontrol grubuna (319.6 ± 54.2 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$) (Grafik).

TARTIŞMA

YBMD, multifaktöryel bir hastalık olup, batılı ülkelerde yasal körlüğün en sık nedenidir.⁴ Toplumda yaşam süresi uzadıkça, görülme sıklığı da artmaktadır. Günümüzde hastalığı önlemeye yada tedavi etmeye yönelik yaklaşımlar çok sınırlıdır. Bu nedenle YBMD'na bağlı merkezi görme kaybını önleyebilmek için hastalıkla ilgili risk faktörleri ve hastalığın etyopatogenezine yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. İnsanda, retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koroid tabakasında yaşa bağlı değişiklikler olmakta, hem genetik hem de çevresel faktörlerin bu değişiklikler üzerine etkilerinin YBMD patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

YBMD gelişimi ile ilgili olabilecek risk faktörlerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda, YBMD açısından kardiovasküler hastalık,⁵⁻⁷ sistemik hipertansiyon,^{6,8,9} hiperkolesterolemi,^{10,11} varlığı belirgin bir risk faktörü olarak bulunurken, bazı çalışmalarda ise bu durumlarla YBMD gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.^{9,11-15}

YBMD' in patogenezi koroidal tabakada anormallikle ilişkili olup, koriokapillarisin Bruch membranındaki bir defekten çoğalması söz konusudur. Daha önce yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, fibrinojen yüksekliği ve viskozite artışının, artmış damarsal hastalık riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.^{16,17} Ayrıca YBMD' da koroidal mikrosirkülasyon bozulmuş olup, Bruch membranında lipit ve proteinlerin birikimi söz konusudur. Rheoforesis



Grafik: YBMD ve kontrol gruplarında ortalama serum fibrinojen düzeyleri (* $p < 0,05$, YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu).

ile fibrinojen, alfa 2-makroglobülin, van Willebrand faktör, kolesterol gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin plazmadan temizlenmesi koroidal mikrosirkülasyonu düzeltebilmektedir. Böylece rheoforesis YBMD tedavisinde güncel bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır.^{18,19} Bu çalışmada, bu parametrelerin yüksekliğinin Bruch membranı ya da koroidal tabakadaki defekt üzerine etkili olup, YBMD' un patogenezinde rol oynuyor olabileceği hipotezi ile yola çıkılmıştır.

YBMD ile bu faktörler arasında ilişki olup olmadığı daha önce de araştırılmış olup, serum lipitleri, trombosit sayısı, hematokrit ve fibrinojen düzeyleri gibi parametreler değerlendirilmiştir. Blue Mountains Eye Study²⁰ grubu plazma fibrinojen seviyesinin yüksekliği ile YBMD gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu gösterirken, The Eye Disease Case Control Study grubu,¹⁰ fibrinojen yüksekliğinin YBMD gelişimi açısından riski arttırmadığını ortaya koymuştur. Dasch ve ark.,²¹ yaşlanma ile ilgili diğer dejeneratif hastalıklarda olduğu gibi, YBMD' nun altında kronik bir enflamasyon sürecinin yatabileceğini öne sürerek, enflamatuvar bir gösterge olarak fibrinojen düzeylerine bakmışlar, ancak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Shiose ve ark.²² ise yaptıkları in vitro bir çalışmada, fibrinojenin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerinden koroidal endotel hücrelerinde anjiyogenezi ilerlettiğini göstermişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada anti-VEGF antikorları varlığında fibrinojenin anjiyogenez üzerindeki etkilerinin inhibe olduğu ortaya konmuştur. Biz de, yaptığımız çalışmada YBMD olan hastalarla sağlıklı bireyleri karşılaştırdığımızda, YBMD grubunda serum fibrinojen düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. Fibrinojen düzeyindeki bu yükseklik Bruch membranı ya da koroidal damarlanmadaki defekt üzerine etki edip YBMD hastalığının gelişmesine etki ediyor olabilir.

Sonuç olarak, artmış plazma fibrinojen seviyesi ile YBMD arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle ileri yaşlı hastalarda, plazma fibrinojen yüksekliğinin YBMD gelişimi açısından bir risk faktörü olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Weih L, Van Newkirk MR, McCarty CA, et al.: Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:264-269.
- Vingerling J, Klaver CCW, Hofman A, et al.: Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev.* 1995;17:347-360.
- Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, et al.: Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology.* 2001;108:705-710
- Bird AC.: Age related macular disease. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:1-2.
- Hyman LG, Liliensfeld AM, Ferris FL 3rd, et al.: Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1983;118:213-227.
- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al.: Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1988;128:700-710.
- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al.: Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:404-409.
- Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:216-219.
- Kamış Ü, Okudan S, Özkağın A.: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun oküler ve sistemik faktörler ile ilişkisi. *T Oft Gaz.* 2003;33:673-681.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1701-1708.
- Klein R, Klein BE, Franke T.: The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1993;100:406-414.
- Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, et al.: Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 1992;70:66-72.
- Erakgün T, Nalçacı S, Menteş J, ve ark.: Eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda antioksidan indeks ve aterosklerotik risk faktör tayini. *T Oft Gaz.* 2003;33:278-284.
- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, et al.: Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 1986;93:552-558
- Klein BE, Klein R.: Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:571-573.
- Lip GH.: Fibrinogen and cardiovascular disease. *Q Med.* 1995;88:155-165.
- Lowe GDO.: Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci.* 1986;71:137-146.
- Fell AJ, Engelmann K, Richard G, et al.: Rheophoresis. A systematic approach to therapy of age-related macular degeneration (AMD)? *Ophthalmologie.* 2002;99:780-784.
- Pulido JS; Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group: Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:85-106.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR, et al.: Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:583-587.
- Dasch B, Fuhs A, Behrens T, et al.: Inflammatory markers in age-related maculopathy: cross-sectional analysis from the Muenster Aging and Retina Study. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1501-1506.
- Shiose S, Hata Y, Noda Y, et al.: Fibrinogen stimulates in vitro angiogenesis by choroidal endothelial cells via autocrine VEGF. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:777-783.