

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu Hastalarda Serum Vitamin D Düzeyi

Serum Vitamin D Levels in Patients with Age Related Macula Degeneration

Özkan KOCAMIŞ¹, Raşit KILIÇ¹, Osman Ahmet POLAT¹, Ali KURT¹

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu(YBMD) olan hastalarda serum vitamin D düzeyini araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: YBMD tanısıyla takip edilen 26 kuru tip,25 yaş tip toplam 51 YBMD hastası ile benzer yaş ve cinsiyetteki 34 sağlıklı kontrol çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm katılımcıların serum vitamin D düzeyleri ölçüldü. Vitamin D düzeyleri arasındaki karşılaştırmaları t testi ile yapıldı.

Bulgular: Kuru tip YBMD'li hastalarda serum vitamin D düzeyi ortalamaları 21,40±12,61µg/L, yaş tip YBMD'de 21,25±15,19µg/L, kontrol grubunda ise 24,84±12,9 µg/L olarak bulundu. Hem kuru tip, hem de yaş tip YBMD hastaları ile kontroller arasında serum vitamin D seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0,307, p=0,332).

Sonuç: YBMD hastalarında serum vitamin D düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, vitamin D, druzen, coğrafik atrofi.

ABSTRACT

Purpose: To investigate vitamin D levels in patients with age related macula degeneration (AMD).

Materials and Methods: 26 dry AMD and 25 wet AMD totally 21 patients with AMD follow-up and age-gender matched 34 healthy control were included in the study. Vitamin D levels of all participants were measured. Comparisons among Vitamin D levels were performed by paired t test.

Results: Mean vitamin D levels were found to be 21, 40±12, 61µg/L in dry AMD patients, 21, 25±15, 19µg/L in wet AMD patients and 24, 84±12, 9 µg/L in control group. When compared to control group, mean vitamin D levels were not found to be significantly different from both dry AMD and wet AMD patients. (p=0,307, p=0,332 respectively)

Conclusion: In AMD patients serum vitamin D levels were not found to be statistically significantly different.

Key Words: Age related macula degeneration, vitamin D, drusen, geographic atrophy.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu 60 yaş üzeri kişilerde görme kaybının önemli nedenlerinden biridir.¹⁻⁴ İleri yaş, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Antioksidanlar, retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engellerler. Diyetle alınması gereken Vitamin C, D, E, selenyum, çinko, bakır, magnezyum

eser mineralleri ile a ve β karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin gibi antioksidanların eksikliği YBMD patogenezinde rol oynamaktadır.⁵ Hastalığın patogenezini tam olarak anlayamamıştır ancak oksidatif stres, inflamasyon, kronik iskemik ve anjiogenez gibi patofizyolojik mekanizmalar suçlanmıştır. Hastalığın erken evresi druzen ile karakterize olup hastalar asemptomatik olabilir. İlerleyen evrelerde re-

1- Yrd. Doç. Dr., Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak, Göz ABD, Kırşehir, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 04.10.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 28.11.2017

Ret-Vit 2018; 27: 319-322

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Özkan KOCAMIŞ

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak, Göz ABD, Kırşehir, Türkiye

Phone: +90 386 213 4515

E-mail: okocamis@yahoo.com

Tablo 1. YBMD ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri.				
	Yaş tip YBMD	Kuru tip YBMD	Kontrol	p*
Yaş(y)	69,72±10,62	73,65±9,67	69,85±9,75	,961
Cinsiyet(K/E)	12/13	12/14	19/15	,722
YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, y: yıl, *:p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı				

tina pigment epitel değişiklikleri(RPE), coğrafik atrofi(CA) ve neovaskularizasyonlar gelişerek görme kaybının eşlik ettiği orta ve geç evreye ulaşılır. Hastalık klinik bulgularına göre yaş tip ve kuru tip YBMD olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır.⁶

D vitamini dolaşımında bulunan bir steroid hormonu olup hücre içi D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak etki gösterir. Vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'nin (25OHD) anti neovaskular ve anti inflammatuar özellikleri gösterilmiştir. 25OHD'nin yardımcı ve sitotoksik T hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği aynı zamanda proinflammatuar interlökin 2,6,8 ve 12'nin üretimini azalttığı gösterilmiştir.⁷⁻¹¹ Vitamin D fibrozis, anjiogenezis, oksidatif stres ve kronik inflamasyona karşı koyma özelliklerine sahiptir.¹²⁻¹⁵

Hücre içi araştırmalar, hem VDR içingerekli proteinlerin hem de vitamin D'nin büyük dolaşımdaki metabolitini aktif hormon kalsitriole dönüştüren enzim olan 1-alfa-hidroksilazın retinada sentezlendiğini göstermektedir.¹⁶ Şimdiye kadar vitamin D'nin YBMD patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır. Vitamin D'nin inflamasyon, oksidatif stres ve anjiogenezisteki rolünden dolayı YBMD patogenezinde etkili olabileceğini düşünülmüştür. Bundan dolayı bu çalışmada kuru ve yaş tip YBMD hastalarındaki serum vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Köz Kliniğinde Helsinki Bildirgesi prensiplerine

bağlı kalmak üzere gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Son bir yıl içerisinde Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde YBMD tanısıyla takip edilen 26 kuru tip, 25 yaş tip toplam 51 YBMD hastası ile benzer yaş ve cinsiyetteki 34 sağlıklı kontrol hastası çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm hastaların tıbbi öyküleri ve ayrıntılı göz muayeneleri kaydedildi. Bu muayeneler sırasıyla Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskop ile ön segment muayenesi, dilate pupilladan fundus muayenesi, pnömotik tonometre ile göz içi basınç(-GİB) ölçülmesi, optik koherens tomografi (Heidelberg Engineering, Almanya) ve fundus floresan anjiyografiden (Canon CX-1, Japonya) oluşmaktaydı. YBMD hastaları uluslararası sınıflamaya göre kuru ve yaş tip YBMD olarak ikiye ayrıldı.¹⁷

Kuru tip YBMD hastalarını da kendi arasında CA ve druzen/RPE değişikliği olanlar olarak alt gruplara ayırdık. Hastaların önkolundan venöz sistem yoluyla 2 ml kan alınıp plazma Vitamin D(25OHD) düzeyleri İmuno Essay (ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay Abbott Diagnostic) yöntemle biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Serum düzeyi 20 µg/L altında olanlar vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi. Çalışmaya vitamin D tedavisi alan hastalar ile diyabetus mellitus(DM), hipertansiyon(HT), multiple skleroz(MS), romatoid artrit(-RA) gibi sistemik hastalığı olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS 22.0 programında değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet için tanımlayıcı

Tablo 2. Kuru tip YBMD, yaş tip YBMD, kontrol grubu ve Kuru tip YBMD alt grupları arasındaki serum vitamin D düzeyleri.		
	Vitamin D(µg/L)	p*
Yaş tip YBMD	21,25±15,19	,332
Kuru tip YBMD	21,40±12,61	,307
Kontrol	24,84±12,9	
Drusen /RPE Değ.	21,6±13,3	,935
CA	22,5±10,7	
YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, RPE Değ: Retina Pigment Epitel değişikliği, CA: Coğrafik Atrofi, *:p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı		

istatistikler kullanıldı. Vitamin D düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar testi ile yapıldı. Sonuçlar, p değeri 0.05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 26 Kuru tip YBMD ve 25 Yaş tip YBMD olmak üzere 51 hasta ile 34 sağlıklı kontrol değerlendirildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo'1 de görülmektedir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (sırayla $p=0,961$ ve $p=0,722$ Tablo1). Kuru tip YBMD'li 15 olguda (%57,7), yaş tip YBMD'li 16 olguda (%64) vitamin D düzeyi $20\mu\text{g/L}$ altında ölçüldü. Kuru tip YBMD hastaların 21'i druzen/RPE değişikliği olup ortalama vitamin D seviyeleri $21,6\pm 13,3\ \mu\text{g/L}$, 5 hasta ise CA olup ortalama vitamin D seviyeleri $22,5\pm 10,7\ \mu\text{g/L}$ olarak bulundu. Bu iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.935$). Hem kuru tip, hem de yaş tip YBMD hastaları ile kontroller arasında serum vitamin D seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırayla $p=0,307$, $p=0,332$ Tablo 2).

TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu prevalansı her geçen gün artmasına rağmen hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada vitamin D'nin YBMD patogenezindeki olası rolünü değerlendirmek için hastaların serum vitamin D seviyeleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. Ancak hem kuru tip, hem de yaş tip YBMD hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (sırayla $p=0,307$, $p=0,332$).

Hayvan çalışmalarında YBMD'nin patogenezinde vitamin D'nin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin vitamin D ile tedavi edilen yaşlı farelerde yaşlanma belirtisi olduğu düşünülen β -amiloid depozitleri ve retinal inflamasyon azalmıştır.¹⁰ Day ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada YBMD insidansı ile serum vitamin D eksikliği arasında korelasyon saptamamışlardır.¹⁸ Golan ve ark., serum 25OHD konsantrasyonu ile YBMD'nin prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamışlardır.¹⁹ Millen ve ark., erken dönem YBMD ile vitamin D düzeyi arasında ilişki saptamamışlardır.²⁰ Ancak Parekh ve ark., serum yüksek vitamin D konsantrasyonu ile erken dönem YBMD riskinin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır.²¹ Yine Graffe ve ark., 31 YBMD'li hasta grubu ile 34 aynı yaş kontrol grubu arasındaki serum 25OHD seviyesini ölçtükleri çalışmada YBMD'li hasta grubunda vitamin D eksikliğini daha yüksek prevalansda rapor etmişlerdir.²²

McKay ve ark., serum 25OHD eksikliği ile yaş tip YBMD arasında ilişki bulmuşlardır.²³ Yapılan bir başka çalışmada YBMD'nin herhangi bir evresi ile serum 25OHD düzeyi ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır.²⁴ Itty ve

ark., yaptığı çalışmada coğrafik atrofi YBMD hastalarının serum 25OHD seviyelerini diğer YBMD tiplerine göre ortalamasının altında bulmuşlar fakat istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır.²⁵ Benzer olarak bizim çalışmamızda da kuru tip YBMD hastalarının alt tipleri arasında serum Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Millen ve ark., kadınlarda erken ve ileri YBMD ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmamışlardır. Ancak 75 yaş altı kadınlarda yüksek serum 25OHD düzeyi ile erken YBMD riskinin anlamlı olarak azalacağını rapor etmişlerdir.²⁶ Kim ve ark., her iki cinsiyet için de subgrup analizi yapmış ve geç YBMD ile serum vitamin D düzeyleri arasında, erkeklerde ters ilişki bulmuş, kadınlarda ise bu gösterilememiştir. Bunun yanısıra, erken YBMD'de ise cinsiyet farklılıkları gösterilememiştir.²⁷ Ancak diğer çalışmalar erkek ve kadın arasında YBMD riski ve serum vitamin D seviyeleri arasında bir ilişki rapor etmişlerdir.^{6,10,18,19,21,25,26} Benzer olarak bizim çalışmamızda da cinsiyet ile kuru ve yaş tip YBMD hastalarının serum vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. DM, HT, MS ve RA gibi pek çok kronik hastalıkların vitamin D ile arasındaki ilişki gösterilmiştir.²⁸ Biz bu yüzden bu hastalıklara sahip olan hastaları çalışma dışında tuttuk.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. İlk olarak YBMD'li hastaların ilk tanısı esnasındaki serum vitamin D seviyelerini bilmiyorduk. İkincisi istatistiksel anlamsızlık incelenen özellikle alt grup YBMD'li hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir. Üçüncüsü serum vitamin düzeyleri doğrudan retinadaki reseptörler düzeyindeki durum hakkında bilgi vermemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, serum vitamin D düzeyi açısından kuru ve yaş tip YBMD hastaları ile kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak hem YBMD gruplarında, hem de kontrol grubunda düşük serum vitamin D seviyeleri vardı. D vitamini ve YBMD ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Klein R, Chou CF, Klein BE, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. Arch Ophthalmol 2011;129: 75-80
2. Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, et al. How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom. Br J Ophthalmol 2003;87: 312-7
3. Woo JH, Sanjay S, AuEong KG, The epidemiology of age-related Macular degeneration in the Indian subcontinent. Acta Ophthalmol 2009; 87: 262-9
4. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: A systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2010;117: 921-7
5. Yazar Z, Zırığ HA. Kuru tip yaşa bağlı makula dejeneresansı tedavisi. Ret-Vit 2010;18:253-62

6. Singh A, Falk MK, Subhi Y, et al. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;29;8(7):e70948
7. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:471–8
8. Hewison M. Vitamin D and the immunesystem: new perspectives on an old the me. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:365–79
9. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51:311–36
10. Lee V, Rekh E, Hoh Kam J. et al. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging* 2012; 33:2382–9
11. Mora JR, Iwata M, vonAndrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–98
12. Shokravi MT, Marcus DM, Alroy J, et al. Vitamin D inhibits angiogenesis in trans genic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 83–7.
13. Shen CL, Samathanam C, Graham S et al. Green tea polyphenols and 1-alpha-OH-vitamin D(3) attenuate chronic inflammation-induced myocardial fibrosis in female rats. *J Med Food* 2012; 15:269–77
14. Iseki K, Tatsuta M, Uehara H, et al. Inhibition of angiogenesis as a mechanism for inhibition by 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 of colon carcino genesis induced by azoxymethane in Wistar rats. *Int J Cancer* 1999;81: 730–3.
15. Lin AM, Chen KB, Chao PL. Anti oxidative effect of vitamin D3 on zinc induced oxidative stress in CNS. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1053: 319–29
16. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(4):2140–7
17. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74
18. Day S, Acquah K, Platt A, et al. Association of vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in medicare beneficiaries. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1070-1
19. Golan S, Shalev V, Treister G, et al. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011;25:1122-9
20. Millen AE, Nie J, Sahli MW, et al. Vitamin D Status and pPrevalent Early Age-Related Macular Degeneration in African Americans and Caucasians: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Nutr Health Aging* 2017;21(7):772-80
21. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125:661-9
22. Graffe A, Milea D, Annweiler C, et al. Association between hypovitaminosis D and latest ages of age-related macular degeneration: a case-controlstudy. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1367–9
23. McKay GJ, Young IS, McGinty A, et al. Associations between Serum Vitamin D and Genetic Variants in Vitamin D Pathways and Age-Related Macular Degeneration in the European Eye Study. *Ophthalmology* 2017;124(1):90-6
24. Cougnard-Grégoire A, Merle BM, Korobelnik JF, et al. Vitamin D deficiency in community-dwelling elderly is not associated with Age-Related Macular Degeneration *J Nutr* 2015 g;145(8):1865-72
25. Itty S, Day S, Lyles KW, et al. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1779-86
26. Millen AE, Volland R, Sondel SA et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:481-9
27. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and latest age of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4823-31
28. Grant WB, Strange RC, Garland CF. Sunshine is good medicine. The health benefits of ultraviolet-B induced vitamin D production. *J Cosmet dermatol* 2003;2(2):86-98