

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Serum Askorbik Asit, Çinko ve Bakır Seviyeleri

Serum Ascorbic Acid, Zinc and Copper Levels in Age Related Macular Degeneration

Nil İrem UÇGUN¹, Zuhâl YILDIRIM², Cenk Zeki FİKRET³, Ümmühani ÖZEL², Emin GÜRSEL⁴

ÖZET

Amaç: Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile serum antioksidan vitamin ve mineralleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya eksudatif YBMD tanısı almış 23 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, refraksiyon muayenesi için polikliniğe başvuran 23 kişiden oluşturuldu. Tüm hastalardan, antekubital venöz kan örneği alınarak serum askorbik asit, çinko ve bakır seviyeleri spektrofotometrik yöntem ile saptandı. Hasta ve kontrol grubunun düzeltilmiş görme keskinlikleri saptandı, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı ve aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları saptandı. İstatistiksel analiz için student-t testi kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubu 12 erkek, 11 kadın ve kontrol grubu 10 erkek ve 13 kadından oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaşları 55-83 (ortalama $71,78 \pm 7,43$) arasında değişirken, kontrol grubunun yaşları 33-78 (ortalama $55,61 \pm 15,96$) arasında idi. Hasta ve kontrol grubunun askorbik asit, çinko ve bakır serum seviyeleri karşılaştırıldığından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Tüm bireyler sağlıklı beslenme için teşvik edilmelidir. Orta yaş ve ileri yaşta hastalar vitamin ve mineral takviyesinden fayda görebilir. Yüksek doz vitamin ve mineral alımının faydalı olacağı ifade edilse de bu tam olarak aydınlatılamamıştır. Oral çinko alımı toksik etkileri ve komplikasyonları olabileceğinden YBMD'da garantili olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, askorbik asit, çinko, bakır.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the relation between blood antioxidant levels and exudative age related macular degeneration (ARMD)

Materials and Methods: Twenty-three patients of exudative ARMD were included in the study. As a control group, 23 patients presented to our clinic for the examination of refraction were also evaluated. Antecubital venous blood samples were taken in all patients to investigate serum ascorbic acid, zinc and copper levels with spectrophotometric methods. Measurements of best corrected visual acuity, slit-lamp examination and applanation tonometry were performed for each subject. All of data were compared statistically using the student-t test.

Results: The ARMD group included 12 males, 11 females and the control group 10 males, 13 females. The ARMD group ranged between 55-83 years (mean $71,78 \pm 7,43$) and the control group between 33-78 (mean $55,61 \pm 15,96$). The difference between the levels of ascorbic acid, zinc and copper was not statistically significant between the two groups.

Conclusion: All persons should be encouraged to maintain health nutrition. Middle-aged and elderly patients may benefit from a supplement. An intake in excess of the recommended daily intake may be beneficial but this is not proven. Because of the possible toxic effects and complications of oral zinc administration, widespread use of zinc in ARMD is now not warranted.

Key Words: Age related muscular degeneration, ascorbic acid, zinc, copper

Ret - Vit 2004; 12 :108-111

1- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hast. 2.Göz Kliniği, Op.Dr.

2- Gazi Ü. Tıp F. Biyokimya AD ; Doktora Öğr.

3- SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası 1.Göz Kliniği, Op.Dr.

4- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma H. 2.Göz Kliniği, Doç. Dr.

Geliş Tarihi : 03/05/2004

Kabul Tarihi : 10/06/2004

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) pek çok ülkede yaşlı nüfusu etkileyen körlük nedenlerinin başında gelir. Gelecek yüzyılda yaşlı nüfus yoğunluğunun artışı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olması beklenmektedir¹.

YBMD'da etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Multifaktöryal olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda oksidatif stresin önemli rolü olduğu bildirilmektedir^{1,2}. Retina oksidatif strese hassastır ve pek çok antioksidanı içerir. Yaşlanma için en yaygın hipotez, serbest radikallere bağlı hücrelerde oksidatif hasar gelişmesidir. Bu hipoteze göre, serbest radikalleri parçalayan enzimler (superoksidler ve peroksidler gibi) yaşa bağlı hasardan hücreleri korurlar. Zamanla oksidatif sürecin birikimiyle irreversibl doku hasarı oluşur ve yaşlılığın fenotipik değişiklikleri görülür. Genetik veya çevresel faktörler gibi spesifik risk faktörleri olduğunda oksidatif stres patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Risk faktörleri arasında "oksidatif koruyucu" enzimlerin bir veya daha fazlasında genetik defekt, antioksidan maddelerin diyet ile eksik alımı veya çevresel faktörler (sigara içimi gibi) yer almaktadır. Bazı araştırmacılar, sürekli ışığa bağlı hasara maruziyeti nedeniyle santral nörosensoryal retina ve retina pigment epitelinin serbest radikallere daha hassas olduğunu bildirmekteler. Serbest radikalleri ve peroksidleri parçalayan retina pigment epitel enzimleri olan katalaz, sitoplazmik bakır, çinko içeren süperoksid dismutaz ve mitokondriyal manganez içeren süperoksid distumazdan bahsedilmektedir³. Retinanın ayrıca askorbik asit (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E) ve karotenoidleri (lutein ve zeaksantin) içerdiği bilinmektedir. Karotenoidlerden zengin beslenme ile makula pigment dansitesinde artış izlenmektedir⁴.

Yaşa bağlı göz hastalıkları çalışma grubu (AREDS); YBMD'da yüksek doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir (4,5). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri YBMD'da progresyonu %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir. YBMD olmayanlarda veya erken YBMD'daki faydası izlenmemiştir⁵.

Biz de çalışmamızda YBMD olan hastalarda vitamin C, çinko ve bakır serum seviyeleri saptayarak replasmanı önerilen bu antioksidanların eksikliğinin gerçekte olup olmadığını tayin etmeyi amaçladık.

BULGULAR

Hasta grubunda 12 erkek (%52), 11 kadın (%47,8) ve kontrol grubunda 10 erkek (%43,5), 13 kadın (%56,5) mevcuttu. Hasta grubunda yaşlar 55-83 arasında (ortalama $71,78 \pm 7,43$), kontrol grubunda yaşlar 33-78 arasında (ortalama $55,61 \pm 15,96$) saptandı. İki grup arasında cins açısından fark yoktu ($p=0,555$) ancak yaş arası fark vardır ($p<0,05$).

Vitamin C seviyeleri ortalama hasta grubunda

$0,24 \pm 0,14$ mg/dl, kontrol grubunda $0,27 \pm 0,16$ mg/dl saptandı. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,187$).

Bakır seviyeleri ortalama hasta grubundan $131,25 \pm 24,71$ mg/dl iken kontrol grubunda $120,48 \pm 30,28$ mg/dl idi. İki grup arası fark anlamsızdı ($p=0,193$).

Çinko seviyeleri ortalama hasta grubunda $101,30 \pm 31,06$ mg/dl, kontrol grubunda $101,82 \pm 13,47$ mg/dl olarak ölçüldü. İki grup arası fark anlamsızdı ($p=0,942$).

Vitamin C ile çinko seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,038$).

Vitamin C ve çinko seviyelerinin yaş ile arasında ilişki bulunmamıştır. Bakır seviyesi ve yaş için hasta grubunda ilişki saptanmazken, kontrol grubunda pozitif korelasyon bulundu ($p<0,01$).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza bir veya her iki gözünde YBMD (eksudatif tip)'dan 23 hasta ve polikliniğimize başvuran retina patolojisi saptanmayan 23 kişi (kontrol grubu) alındı. Koroid neovaskülarizasyonuna neden olabilecek oküler histoplazmozis, dejeneratif miyopi, travmatik koroidal rüptür gibi patolojiler çalışma dışı bırakıldı.

Her iki grubun düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç seviyeleri saptandı. Vitamin ve mineral replasmanı alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Serumda çinko düzeyleri alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Unicam 939 AA spectrometer) ile tayin edildi. Numunelerin serumları ayrılıp 2,5 ml serum üzerine 2,5 ml %20 (w/v)'lik TCA ilave edildi. Su banyosunda 90°C 'de 15 dakika bekletilerek karışım soğuktan sonra santrifüj edilerek, süpernatant cihazda çalışıldı.

Bakır düzeyleri ise 1/10 oranında sulandırılan serumlarda alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edildi.

Askorbik asit, spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi.

Yaş ve biyokimyasal değerlerin istatistiksel analizi için student t testi kullanıldı.

TARTIŞMA

Histopatolojik çalışmalar göstermiştir ki YBMD'a ikincil oluşan koroid neovaskülarizasyonu koroid damarlarında kaynaklanır ve Bruch membranının iç kısmına ilerler. Bu fibrovasküler gelişmenin başlangıç fazı "subretinal pigment epitel neovaskülarizasyonu" olarak adlandırılır. Bu süreç artmış endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu ve genellikle retinal pigment epitel ve fotoreseptör hücrelerin progresif dejenerasyonunu içerir. Koroid neovaskülarizasyonunu neyin stimüle ettiği henüz tam bilinmemektedir. İn vitro

	N	Yaş (yıl)	Cins (K/E)	Diabet süresi (yıl)	Sigara içen	VKİ (kg/m ²)	Mikroalbuminuri (mg/24saat)
Grup A	23	59+/-8	16/7	10+/-5	6	27.8+/-6	73+/-40
Grup B	13	56+/-5	7/6	11+/-5	1	29.6+/-5	45+/-21
Grup C	13	57+/-5	7/6	12+/-8	1	28.5+/-8	85+/-45
Grup D	38	57+/-5	19/19	-	-	28.0+/-5	10+/-6

* Ortalama +/- SD

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve mikroalbuminuri atımı

çalışmalarda, nitrik oksid (NO) retina pigment epitel hücreleri için antiproliferatif etkili bulunmuştur. Ayrıca NO damar tonusunu regüle ederek sistemik ve oküler kan akımını düzenler. YBMD'dan koroidal kan akımında yetersizlik de sorumlu tutulmaktadır^{6,7}.

Fotoreseptör-retina pigment epitel kompleksi yüksek seviyede lipofuscin ve uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri içerirler. Bu kompleks görülen ışığa maruz kalır ve bu sebeple oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna hassastır⁸. Nitrik oksit, tekil elektronu olan bir serbest radikaldır ve diğer moleküllerle bir aradayken onları düzenler. Bununla birlikte NO potansiyel bir antioksidan olarak hareket edebilir ve lipid peroksidasyonu önler. NO superoksid radikallerle tahrip edilir ve superoksid radikallerini parçalayan superoksid dismutaz ile stabilize olur⁷.

Oksidatif strese primer defansı oluşturan enzimler; superoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT)'dır (8). Çinko ve bakırın kofaktör olduğu bir metalloenzim olan SOD aktive oksijen radikalleri için defansta ilk basamakta yer alır^{9,10}.

Askorbik asid direkt olarak superoksid, hidroksiradikaller ve tekil oksijen ile reaksiyona girer. Bununla beraber askorbik asidin lipid peroksidasyonunda otooksidatif etkisi yoktur^{9,10}. Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol grubu serum askorbik asid seviyeleri arasında fark saptamadık. Erakgün ve ark. hasta grubunda askorbik asid seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişler¹¹. West ve ark. ise askorbik asid'in, alfa-tokoferol ve beta-karoten ile beraber YBMD için koruyucu olduğunu yayınlamışlar¹².

Çinko vücutta en yaygın ikinci eser elementtir fakat gözde en yaygın olanıdır. İnsan büyüme ve fonksiyonlarında esansiyel rol oynar. Karbonik anhidraz, superoksid dismutaz, alkalın fosfataz, katalaz ve retinol dehidrogenazın da içinde bulunduğu yüzden fazla enzim aktivitesi için gereklidir. Çinko ekstrosellüler matriks moleküllerinin sentezi için kofaktördür, hücre membran stabilitesi için gereklidir, normal immun fonksiyonda rol alır, melanin ile beraberdir ve retina pigment epiteli fonksiyonu için gereklidir. Çinko eksikliğinde görme keskinliği ve karanlık adaptasyonunda bozulmalar görülür¹³. Biz YBMD olan hastalar ile kontrol grubu arasında serum çinko seviyeleri arasında fark saptamadık.

Erakgün ve ark.'larının sonuçları da bu yönde bildiriliyor¹¹. Newsome ve ark.'a göre oral çinko replasmanı makular dejenerasyonunda görme kaybını azaltıcı etkilidir¹³. Erdem ve ark. çinko, vitamin E, vitamin C, vitamin A replasmanı ile sonuç görme keskinliklerinin daha iyi olduğunu ancak subretinal neovasküler membran gelişimi yönünden anlamlı bir fark bulamamışlar¹⁴. Normal koşullar altında diyet ile vücuda alımı dikkatle regüle edilir. Yaşla vücudun oksidatif strese defansı azalır ve alınan fazla miktarda metaliyonları kan-retina bariyerinden geçebilir ve lipid peroksidasyonunda artışa veya retina pigment epitelinde hasara sebep olabilir⁹.

Artmış çinko alımı intestinal duvarda metallothionein seviyesini artırır. Metallothionein diyetle alınan bakırı bağlar ve bakır eksikliğine sebep olur. Çinko replasman tedavisine bakır eklemek gerekmektedir^{13,15}. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum bakır seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çinko ve bakır seviyeleri arasında korelasyon bulunmadı. Ancak kontrol grubunda yaş ile bakır seviyesi arasından pozitif yönde ilişki vardı ($r=0,56$, $p<0,01$).

Retinadaki antioksidan maddeleri saptamak in vivo mümkün olmadığından bu maddelerin serum seviyelerini ölçebilmekteyiz. Ancak bu anlamlı seviyelerle hastanın yaşam periyodu boyunca yeterli antioksidan maddelere sahip olup olmadığını bilememekteyiz. Bu durumda YBMD patogenezi için antioksidan vitamin, mineral ve enzimleri sorumlu tutmak uygun gözükmemektedir. Özellikle serum seviyelerinde eksiklik görmediğimiz bileşenlere toksik yan etkilerine rağmen antioksidan mineral ve vitaminleri fazladan yüklemek riskli görünmektedir. Ancak AREDS'in YBMD'dan yüksek doz antioksidan vitamin ve mineral replasmanı önerisi de göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) De La Paz M., Zhang J., Fridovich I: Red blood cell antioxidant enzymes in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1996;80:445-450.
- 2) Delcourt C., Cristol J.P., Tessier F et al: Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1384-1390.

- 3) Frank RN, Amin R.H., Puklin J.E: Antioxidant enzymes in the macular retinal pigment epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1999;127:694-709.
- 4) Flood V., Smith W, Wang J.J., et al.: Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy. Ophthalmology 2002; 109:2272-2278.
- 5) Flynn H.W., Bressler SB, Brown G.C. et al: Acquired diseases affecting macula. Retina and vitreous, AAO, LEO, 2002, p.47-85.
- 6) Hatlenbach LO, Falk B, Nürnberger F, et al.: Ohrloff C: Detection of inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes. Ophthalmologica 2002;216:209-214.
- 7) Totan Y, Çekiç O, Bozaran Uz E, et al.: Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2001; 85:1426-1428.
- 8) Evereklioğlu C, Er H, Doğanay S et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age related macular degeneration. Ophthalmologica 2003;106:129-136.
- 9) Prashar S., Pandav S.S., Gupta A, et al.: Antioxidant enzymes in RBCs as a biological index of age related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 1993; 71:214-218.
- 10) Machlin L.J., Bendich A: Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients faseb J. 1987; 441-445.
- 11) Erakgün T, Nalçacı S, Menteş J, ve ark.: Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejeneresansında antioksidan indeks ve aterosklerotik risk faktör tayini. T.Oft. Gaz. 2003;33:278-284.
- 12) West S, Vitake S, Hallfrisch J. et al: Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration. Arch.Ophthalmol 1994;112:222-227.
- 13) Newsome D.A., Swartz M, Leone N.C., et al.: Oral zinc in macular degeneration. Arch Ophthalmol 1988;106: 192-198.
- 14) Erdem Ü, Bayraktar Z, Uysal Y: Yaşa bağlı makula dejenerasyonundan antioksidan tedavinin etkinliği-1. Ret-Vit 2004;12:26-29.
- 15) Brown N.A.P, Bron A.J., Harding J.J., et al.: Nutrition supplements and eye. Eye 1998; 12:127-133.