

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU/  
PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMUNDA OKSİDATİF  
STRESİN ROLÜ VE LOXL1 GEN POLİMORFİZMİ İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Yasemin AYDIN YAZ**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2013**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU/  
PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMUNDA OKSİDATİF  
STRESİN ROLÜ VE LOXL1 GEN POLİMORFİZMİ İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Yasemin AYDIN YAZ**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**

**Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM**

**ESKİŞEHİR  
2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yasemin AYDIN YAZ'a ait "Psödoeksfoliyasyon sendromu/ Psödoeksfoliyasyon glokomunda oksidatif stresin rolü ve LOXL1 gen polimorfizmi ile ilişkisi" isimli çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 09.12.2013

Jüri Başkanı Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ahmet ÖZER  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Afsun ŞAHİN  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
.../.../..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda desteğini hissettiğim tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ, Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK, Prof. Dr. Ahmet ÖZER, Prof. Dr. Nazmiye EROL, Doç Dr. Afsun ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin GÜRSOY ve Öğr. Gör. Dr. Mustafa Değer BİLGECİ'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen Biyoistatistik ABD Öğr. Üyesi Doç. Dr. Fezan MUTLU ŞAHİN ve Tıbbi Biyokimya ABD Öğr. Üyesi Prof. Dr. Mine İNAL'a, Arş. Gör. Dr. Eda ÖZÇELİK'e ayrıca teşekkür ederim.

## ÖZET

**Aydın Yaz Y. Psödoeksfoliyasyon sendromu/Psödoeksfoliyasyon glokomunda oksidatif stresin rolü ve LOXL1 gen polimorfizmi ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES) anormal yapılı ekstrasellüler matriks materyalinin göz ve göz dışı dokularda birikmesi ile karakterize yaşa bağlı elastozis olarak tanımlanır. PES'nun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin PES gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda genetik açıdan LOXL1 gen polimorfizmi araştırılan PES/PEG olgularında oksidatif stres belirteci olarak lipit peroksidasyonun göstergesi malondialdehit (MDA), enzim yapısındaki antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz, enzim yapısında olmayan antioksidanlardan glutatyon (GSH) ile serbest radikal özelliğine sahip endotelial kaynaklı damar gevşetici faktör olan nitrik oksit (NO) düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamızda MDA değerleri, kontrol, PES ve PEG grupları arasında sırasıyla yükselmiş ve birbirinden farklı bulunmuştur. Bu durum lipit peroksidasyonunun hasta grubunda önemli olduğunu, PEG'da daha yüksek bulunmasının glokom gelişmesinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. SOD ve katalaz PES, PEG olgularında kontrol grubuna göre daha düşük, GSH ise kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. SOD ve katalaz değerlerinin hasta grubunda daha düşük bulunması bu olguların antioksidan savunma sistemlerindeki yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir. Glutatyonun (GSH) hasta grubunda yüksek olması ise oksidatif strese karşı kompensatuar bir yanıt olarak yorumlanmıştır. NO ise PEG olgularında diğer iki gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu PES'nda glokom gelişmesinde vasküler düzenleyici faktörlerin etkisini göstermesi açısından değerli olabilir. Tüm oksidatif stress belirteçlerinin PES ve PEG genetiğinde önemli bir yeri olan LOXL1 gen polimorfizmi varyantları ile ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliyasyon sendromu, psödoeksfoliyasyon glokomu, oksidatif stres, LOXL1 gen polimorfizmi

## ABSTRACT

**Aydın Yaz Y. Role of oxidative stress in pseudoexfoliation syndrome/ pseudoexfoliation glaucoma and the association between LOX1 gene polymorphisim. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine MediacI Speciality Thesis in Ophthalmology Department, Eskişehir, 2013.** Pseudoexfoliation syndrome (PES) is defined as age-related elastosis, characterized by accumulation of abnormal extracellular matrix materials in ocular and extraocular tissues. Although the exact pathogenesis of PES is not known yet, but it is considered that environmental, genetic and epigenetic factors are effective in PES development. In our study oxidative stress markers; malondialdehyde (MDA) as a presence of lipid peroxidation, superoxide dismutase (SOD) and catalase as enzymatic antioxidants, glutathione (GSH) as non-enzymatic antioxidant, nitic oxide (NO) as a free radical, also called endothelial derived vascular relaxing factor, were measured in PES/PEG individuals who had been investigated about LOXL1 gene polymorphisim before. In our study MDA values has been different from each other and increased respectively in control, PES and PEG groups. It has been considered that lipid peroxidation is very important in pseudoexfoliation and also plays a major role in glaucoma development and progression. SOD and catalase values were decreased and GSH values were increased in PES and PEG patients when compared to control group. The reduction in SOD and catalase has been evaluated as a deficiency in antioxidant protection systems. And the increase of GSH in patient group has been considered as compensatory response to oxidative stress. NO, which has a vascular relaxing effect, was reduced in PEG group according to PES and control group. This finding is precious to indicate the effect of vascular regulating factors in glaucoma development from PES. No relationship was found between LOXL1 gene polymorphism varyants and oxidative stress markers.

**Key words:** Pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, oxidative stress, LOXL1 gene polymorphisim

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Psödoeksfolyatif Materyal	9
2.4. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar	16
2.5. Sistemik Birliktelik	20
2.6. Psödoeksfolyasyon Glokomu	21
2.7. Psödoeksfolyasyon Sendromu ve Genetik	23
2.8. Oksidatif ve Nitratif Stres	25
2.9. Oksidatif Stres, Nitratif Stres ve Glokom	35
2.10. Psödoeksfolyasyon Sendromunda Oksidatif Stresin Önemi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	115



## SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenin
ADA	Adenozin deaminaz
ADORA3	Adenozin reseptör A3
Apaf-1	Apopitotik proteaz aktive edici faktör-1
C	Sitozin
C/D	Cup/disk
CLU	Clusterin
CNTNAP	Contactin-ilişkili protein-benzeri
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
DNA	Deoksi riboz nükleik asit
FBN1	Fibrillin-1
G	Guanin
GİB	Göz içi basınç
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferazlar
GPX	Glutasyon peroksidaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HNK	Human natural killer
H <sub>2</sub> O	Su
HO•	Hidroksil radikali
HO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Perhidroksi radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipoklorid
IKK	İnhibitör κβ kinazı
JNK	c-Jun N-terminal kinaz
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LOXL1	Lysyl oxidase-like protein 1
LTBP	Latent TGF-β bağlayıcı proteinler
MAGP	Mikrofibril-ilişkili glikoprotein
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
MDA	Malondialdehit
mGST	Mikrozomal glutasyon-S transferaz
MMP	Matriks metalloproteinaz
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat
NF- κβ	Nükleer faktör- κβ
NO	Nitrik oksit

NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrojen dioksit
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentetaz
İNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentetaz
OHT	Oküler hipertansiyon
O <sub>2</sub> •	Singlet oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Süperoksit anyonu
ONOO <sup>-</sup>	Peroksinitrit
ONOOH	Peroksinitröz asit
ONOOCO <sub>2</sub>	Nitroperoksikarbonat
PON	Paraoksanaz
SOD	Süperoksit dismutaz
PAAG	Primer açık açılı glokom
PAS	Periodik asit-Schiff
PEG	Psödoeksfoliyasyon glokomu
PEM	Psödoeksfoliyatif materyal
PES	Psödoeksfoliyasyon sendromu
RO•	Alkoksil radikali
ROO•	Peroksil radikali
ROOH	Organik hidroperoksit
SNP	Tek nükleotid polimorfizminin
SOD	Süperoksit dismutaz
T	Timin
TAS	Total antioksidan durum
TGF β1	Transforming büyüme faktörü β1
TIMP	Doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri
TNF-α	Tümör nekroz faktör-α
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Grupların yaş dağılımları	48
4.2. MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı	51
4.3. SOD enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı	51
4.4. Katalaz enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı	52
4.5. GSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı	53
4.6. NO düzeylerinin gruplara göre dağılımı	53
4.7. MDA değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	70
4.8. SOD değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	72
4.9. Katalaz değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	74
4.10. GSH değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	76
4.11. NO değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	78

**TABLULAR**

	Sayfa
4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri	47
4.2. Olguların eşlik eden sistemik hastalıklara göre dağılımları	48
4.3. Olguların genotipik dağılımları	49
4.4. Olguların gruplara göre oksidatif stres belirteç düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırma	50
4.5. Kontrol grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri	55
4.6. PES grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri	58
4.7. PEG grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri	61
4.8. Psödoeksfolyasyon (PES+PEG) grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	64
4.9. MDA değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	69
4.10. SOD değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	71
4.11. Katalaz değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	73
4.12. GSH değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	75
4.13. NO değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması	77
4.14. Kontrol grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki	80
4.15. PES grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki	83

	Sayfa
4.16. PEG grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki	86
4.17. Olguların yaş gruplarına göre sınıflandırılması	88
4.18. 50-59 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması	89
4.19. 60-69 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması	90
4.20. 70 yaş üstündeki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması	91
4.21. Kontrol grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması	93
4.22. PES grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması	94
4.23. PEG grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması	95
5.1. PES'de MDA düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti	98
5.2. PES'de SOD enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti	101
5.3. PES'de katalaz enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti	103
5.4. PES'de GSH düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti	106
5.5. PES'de NO düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti	109

## 1.GİRİŞ

Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES), anormal yapıdaki fibriller materyalin üretimi ve birikimi ile karakterize ekstrasellüler matriks bozukluğudur (1,2). Psödoeksfoliyatif materyalin (PEM) göz dışı dokularda da birikmesi PES'in oküler bir hastalık olması yanında sistemik bir sorun olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır (2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, PES'in bazı etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde daha sık görüldüğünü ve yaşla birlikte görülme sıklığının arttığını göstermiştir (3). Türkiye'nin PES'in sık görüldüğü coğrafya üzerinde bulunması ve nüfusunun giderek yaşlanması, PES'in de ülkemiz için önemli bir hastalık olmasına neden olmaktadır.

Psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) tanı almış sekonder glokomların bilinen en sık nedenidir (2). PES sekonder açık açılı glokom yanında katarakt, açı kapanması glokomu, kornea endotel dekompanasyonu ve lens subluksasyonu gibi oküler bulgular gösterebilir. PES varlığında, katarakt cerrahisi sırasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır (1,2,3). Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar başta olmak üzere, mortalite ve morbiditesi yüksek sistemik hastalıklarla birliktelik göstermesi PES'in önemini daha da arttırmaktadır (4).

Yaşa bağlı elastosis olarak da tanımlanan PES gelişiminde, katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi yaşlanma ile ilişkili kronik göz hastalıklarının patogenezinde rol alan oksidatif stresin de etkili olduğu gösterilmiştir (5). Bazı etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde daha çok görülmesi, aile taramalarında akrabalar arasında görülme sıklığının artması genetik çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Son yıllarda ekstrasellüler enzim ailesinden olan lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) geninin üç tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) ile PES arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak normal popülasyonda da yüksek oranda LOXL1 geninde polimorfizm saptanması, genetik faktörlerin yanında çevresel veya başka genetik faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (6,7). Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalara rağmen PES patogenezi ve PEM yapısı henüz tam olarak bilinmemektedir.

Fizyolojik koşullarda organizmada serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistemler arasında bir denge vardır. Serbest oksijen radikalleri, vücudun savunma mekanizması olan antioksidan kapasite aşıldığı zaman hasar oluşturur. Lipit, protein, karbonhidrat gibi biyomoleküllerin yapısına girerek ve DNA hasarı ile hücrede yapısal ve metabolik bozulmaya yol açar (8).

Oksidatif stresin PES/PEG patogenezindeki rolünü araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda serumda ve aközde lipit peroksidasyonu gösteren malondialdehit, protein oksidasyonun göstergesi olarak protein karbonil, ileri okside protein ürünleri, NO gibi prooksidanlar ve bunları kompanse eden süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, myeloperokidaz, paraoksanaz, glutatyon, askorbik asit, vitamin A, vitamin E, transferrin gibi antioksidan düzeyleri çalışılmıştır (5).

Çalışmamızda LOXL1 polimorfizmi bilinen PES, PEG ve kontrol olgularında oksidatif stres belirteçleri olan, lipit peroksidasyonun göstergesi malondialdehit (MDA), enzim yapısındaki antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz, enzim yapısında olmayan antioksidanlardan glutatyon (GSH) ile serbest radikal özelliğine sahip endotelial kaynaklı damar gevşetici faktörü nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçülerek PES/PEG patogenezinde oksidatif stresin etkisini ve LOXL1 gen polimorfizmi ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım ve Tarihçe

Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES), anormal fibriler ekstrasellüler materyalin üretimi ve göz ve göz dışı dokularda birikimi ile karakterize yaşa bağlı progresif bir bozukluktur. Dünya genelinde 60 yaş üstü popülasyonun % 10-30'unu etkilemektedir (2). Sekonder açık açılı glokom olgularının ise yaklaşık %25'ni psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) oluşturur (1).

Psödoeksfoliyatif materyal (PEM) biyomikroskop muayenesinde, gözün ön segmentinde genellikle pupil kenarında ve lens ön kapsülünde küçük, gri-beyaz depozit birikimi şeklinde görülür (1). Ayrıca konjonktiva, kornea endoteli, iris, zonüller, iridokorneal açığı, silier cisim prosesleri, hümör aköz, vitreus ön yüzeyi, arka silier arter, vorteks venleri, santral retinal arter, optik sinir kılıfları, orbita bağ doku septaları ve kapak derisinde de bulunabilir (1,2,3).

Benzer materyal birikiminin cilt ve iç organların bağ doku tabakalarında, damar periferinde, iç organların düz ve çizgili kas tabakaları ile kalp kasında da saptanması, olayın sadece göz ile ilgili bir hastalıktan çok multisistemik bir sorun olduğunu göstermektedir (2,3). Yapılan kısıtlı sayıda çalışmada PES ile artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık ilişkisi saptanmıştır. Geçici iskemik atak, anjina pektoris, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme, abdominal aort anevrizması, asemptomatik miyokard disfonksiyonu, Alzheimer hastalığı ve sensörinöral işitme kaybı görülme sıklığı PES'de artmıştır (2,9,10,11,12,13,14,15).

PES'de sekonder açık açılı glokom ve katarakt görülmesinin yanında açığı kapanması glokomu, kornea endotel dekompansasyonu, lens subluksasyonu gibi oküler bulgular görülebilir. Ayrıca katarakt cerrahisi sırasında fakodonozis, yetersiz midriyazis nedeni ile zonül diyalizi, arka kapsül rüptürü, vitreus kaybı, intraoperatif hemoraji gibi intraoperatif, kan-aköz bariyer disfonksiyonu bozukluğu ve melanin dispersiyonu sonucu postoperatif inflamasyon, posterior sineşi, göz içi basınç artışı, sekonder katarakt gibi postoperatif komplikasyonlar PES'de sık olarak görülür(1,2,3).



PES'lu olgularda oküler ve intraoperatif komplikasyonların fazla görülmesi, ayrıca sistemik hastalıklarla ilişki göstermesi konunun önemini arttırmakta ve patogenezi konusunda çok fazla çalışma yapılmasına neden olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalara rağmen PES patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

PES ilk olarak 1917 yılında Lindberg tarafından tanımlanmıştır. Kronik glokomlu hastaların pupil kenarında gri beyaz renkli beneklenmeyi tariflemiştir. 1925 yılında Vogt bu maddenin lens kapsülünden kaynaklandığını düşünmüş ve senil eksofoliyasyon ve kapsüller glokom olarak isimlendirmiştir. Busacca ise 1927 yılında eksofoliyatif materyalin gözdeki başka bir yapıdan kaynaklandığını ileri sürmüştür (1). 1954 yılında Theobald lens kapsülündeki birikimin gerçek eksofoliyasyondan farklı olduğunu düşünmüş ve bu birikim için psödoeksofoliyasyon terimini kullanmıştır (16). 1956 yılında ise Sunde tarafından eksofoliyasyon ve psödoeksofoliyasyon terimleri literatürde kullanılmaya başlanmıştır (17). 1965 yılında Bertelsen ve Ashton tarafından yapılan çalışmalarda lens ön kapsülünün etkilendiği gösterilmiştir. Bertelsen'in yaptığı çalışmalarda biriken materyalin preekvatoryal lens epitel hücreleri tarafından üretildiği görüşü ileri sürülmüş ve 'fibrillopatia epitheliocapsularis' terimi kullanılmıştır (18). Bazal membran sekresyon teorisi 1979 yılında Eagle tarafından tanımlanmıştır (19). Ringouold konjonktiva dokusunda, Tarkkanen silier cisimde PEM varlığını, Sampaolesi ise melanin pigment dispersiyonunu göstermiştir (20).Schlötzer-Schrehardt ise sistemik tutulum ile ilgili çalışmaları başlatmıştır (4).

## 2.2.Epidemiyoloji

PES prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermektedir. Araştırılan toplumun etnik yapısı, yaş ve cinsiyet dağılımı, kullanılan tanı kriterleri ve muayene yöntemleri ve araştırmacının tecrübesi sonuçları etkileyerek farklı sonuçların elde edilmesine yol açmıştır (1). Örneğin pupil dilatasyonunun yapılmaması yaklaşık olarak %10 hastanın tanısının atlanmasına sebep olmaktadır (21).

Bugüne kadar yapılan PES ile ilgili çalışmalar genel popülasyon, yaşlı popülasyon, göz kliniklerine başvuran hastalar, kataraktı olan hastalar,

glokom hastaları ve cerrahiye giden glokom hastaları gibi farklı gruplarda yapılmıştır (1,2,3,21). Bu çeşitlilik ise sonuçları karşılaştırırken karışıklığa neden olabilmektedir. Ancak ortak olan görüş, PES prevalansının 50 yaş üstü bireylerde, oküler hipertansiyon ve glokom hastalarında; özellikle de cerrahi gereksinimi olan glokom hastalarında, glokom nedeni ile görme kaybı gelişen hastalarda genel popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (1).

PES dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir ve prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Genel olarak 60 yaş üstü popülasyonun %10-20'sini etkilediği bilinmektedir. Dünya genelinde görülmesine rağmen; bazı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda daha sık görülme eğilimindedir. İskandinav, Baltık, Akdeniz ve Arap popülasyonunda prevalans %30'un üzerine çıkmaktadır. Aksine Alaska, Grönland ve Eskimolarda PES görülmemektedir (1). Farklı coğrafik ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda, yaş ve cinsiyet açısından fark olmamasına rağmen farklı prevalans oranlarının görülmesi altta yatan genetik varyasyonların olduğunu düşündürmektedir (22).

PES görülme oranının en yüksek olduğu bölge İskandinavya bölgesidir. 1970'li yıllardan beri yürütülen prevalans çalışmalarında, 60 yaş üstü bireylerde İzlanda'da yaklaşık %25, Finlandiya'da ise %20'nin üzerinde PES varlığı saptanmıştır (1). PES görülme oranı Norveç ve İsveç'te ise oran biraz daha düşük olmakla birlikte Danimarka'da en düşük düzeydedir (23).

Framingham Göz Çalışması'nda ABD'de, 52-64 yaş arasında %0.6 oranında PES görülürken, 75-85 yaş arasında bu oran %5'e çıkmaktadır (24). ABD genelinde ise beyazlarda %1,6-3 arasında, zencilerde ise %0.4 PES görülmektedir (25,26). Dünya genelinde yapılan diğer prevalans çalışmalarında ise; İspanya'da %6.5, Yunanistan'da %11.9, Kanada'da %0.6, Suudi Arabistan'da %10, Ürdün'de %9.1, Mısır'da %4.14, Hindistan'da %3.8, Pakistan'da %6.45, Avustralya'da %1-3, , Japonya'da %3.4 oranında PES görüldüğü bildirilmiştir (27,28,29,30,31,32,33,34,35,36). Eskimolar'da ise PES görülmediği bildirilmiştir (37).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; yapılan ilk lokal çalışmalarda PES sıklığı %12.8 olarak bildirilmiştir (38). Çukurova bölgesinde

50-60 yaş arasında %7.2, 60 yaş ve üzerinde ise %11.2, Karadeniz bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada ise %16.5 oranında PES saptanmıştır (39,40). Bu konuda ülkemizde yapılan son çalışmada ise, Orta Karadeniz bölgesinde PES görülme sıklığı %12.2 olarak rapor edilmiştir (41).

İnsidans çalışmaları daha çok PES'in yoğun olarak görüldüğü bölgelerde yapılmıştır. İzlanda'da yapılan Reykavik çalışmasında PES prevalansı %0.2 olarak tespit edilmiş ve 5 yıllık takiplerde daha önce PES saptanmamış olguların %5.2'sinde PEM saptanmıştır (42). İsveç'te yapılan 339 olgunun 7 yıl ara ile tekrarlanan 21 yıllık takiplerinde, PES prevalansı %23, yıllık PES insidansı ise %1.8, PES olup glokom gelişme insidansı ise %2.1 olarak bulunmuştur (43).

### **2.2.1. Yaş**

Yapılan tüm prevalans ve insidans çalışmalarında PES görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. İnsidans çalışmalarında 50 yaşından sonra her dekatta PES riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Finlandiya'da yapılan çalışmalarda 60-69 yaş arasında %10, 70-79 yaş arasında %21 ve 80-89 yaş arasında %33 oranında PES görülmektedir (1). İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ise, 66 yaşında PES görülme sıklığı %23 iken; 87 yaşına gelindiğinde %61 oranında PES tespit edilmiştir (43).

Belirli bazı izole toplumlarda erken gelişen PES olguları bildirilmiştir. Güney Afrika'da Bantu kabilesinde 30-39 yaş arasındaki olguların %6.4'sında PEM saptanmıştır. Bartholomew bildirdiği bu olguları pregranüler evre olarak tanımlamıştır (1). Ayrıca Avustralya'da Aborjinler'de de daha erken yaşlarda PES görülmektedir (35). Literatürde bildirilen en genç olgu ise 17 yaşındadır. Konjenital glokom nedeni ile küçük yaşta trabeküektomi ve periferik iridektomi yapılan bu hastadan alınan konjonktiva biyopsisinde eksfoliyatif materyal birikimi görülmüştür (44).

### **2.2.2.Cinsiyet**

Çalışmaların bir kısmında PES sıklığı açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında fark olmadığı görülmüştür (31,33,41). Ancak bazı çalışmalarda kadınlarda PES görülme sıklığı daha fazla olarak tespit

edilmiştir (42,43,45). Az sayıda birkaç çalışmada ise erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir (27,34). Kadınlarda PES'in daha yüksek oranlarda görülmesi ise; dünya genelinde ortalama yaşam süresinin kadınlarda daha fazla olmasına ve yaşlı nüfusun büyük kısmını kadınların oluşturmasına bağlanmıştır. Ancak bu teori neden bazı toplumlarda PES görülme sıklığı açısından cinsiyet farkı görülmediğini açıklayamamaktadır. Ayrıca PES kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen; erkeklerde psödoeksfolyatif glokom (PEG) gelişme riski çok daha yüksektir. İzole bir Fin toplumunda 1960-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada, PES kadınlarda %18, erkeklerde ise %10 oranında görülmüştür. Glokom gelişen PES'li hastaların oranları incelendiğinde kadınlarda %25, erkeklerde %48 olarak tespit edilmiştir (45). Bu çalışma, erkeklerde PES daha az görülmeyle beraber varlığında glokom gelişme riskinin daha yüksek olduğunu kanıtlamaktadır.

### **2.2.3.Bilateralite**

PES tanı anında genellikle tek taraflı görülürken zaman içinde bilateral olmaktadır. Genelde diğer gözde 5 yıl içinde PES görülme sıklığı % 6.8, 10 yıl içinde ise % 16.8'e çıkmaktadır (46).

PES klinik olarak tek taraflı tespit edilse bile yapılan çalışmalar durumun aslında bilateral olduğunu göstermektedir. Daha önce unilateral PES tespit edilmiş olan donörlerin hem PES'li gözleri hem de diğer gözleri incelendiğinde; iris, silier epitel ve dilatatör iris kasında tipik PES fibrillerinin biriktiği, trabeküler ağın jukstakanaliküler kısmında ve iris damarlarının periferinde ekstrasellüler matriks birikiminin arttığı ve iris pigment epitelinde dejeneratif değişikliklerin olduğu görülmüştür. Kontralateral gözde görülen tüm bu değişiklikler, klinik olarak unilateral ve asimetric tutulum görülmesine rağmen PES'in aslında bilateral tutulum gösteren bir bozukluk olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca iris değişikliklerinin erken evrelerden itibaren görüldüğüne dikkat çekmekte yarar vardır. Melanin dispersiyonu, peripupiller atrofi, trabeküler ağda pigmentasyon, yetersiz ve asimetric midriyazis klinik olarak PEM tespit edilemese dahi PES varlığını destekleyecek bulgulardır (46).

#### 2.2.4.Glokom Birlikteliği

Glokom ve PES yakından ilişkilidir. Glokom varlığında PES görülme sıklığı daha fazladır; aynı zamanda PES çeşitli mekanizmalarla glokoma yol açabilmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından benzer gruplar incelendiğinde PES görülme prevalansının glokom grubunda, glokomu olmayan gruba göre daha fazla olduğu görülmektedir. Literatür incelenerek glokom tanısı almış hastalarda PES sıklığına bakıldığında Türkiye’de %46.9 (39), Yunanistan’da %25.8 (47) İzlanda’da %46-57 (48), Finlandiya’da %28-47 (49), Norveç’te %33-60 (50), İsveç’te %66 (51) ve Danimarka’da %26’dır (52). Arap yarımadasının doğu bölgesinde ise açık açılı glokom olgularının %77’sini PEG olguları oluşturmaktadır (53). Ancak tüm bu çalışmalar PES’in en çok görüldüğü bölgelere aittir.

PES’li gözlerde glokom gelişme prevalansı araştırıldığında; Kozart’ın yaptığı çalışmada PES’li 100 hasta incelenmiş ve bunların %7’sinde optik sinir ve görme alanı defekti, %15’inde ise oküler hipertansiyon geliştiği görülmüştür (54). Ayrıca PES varlığında glokom gelişme riski yıllar içinde kümülatif olarak artmakta, prognozu ise primer açık açılı glokoma göre daha kötüdür (1). Tanı anında görülen optik sinir hasarı, görme alanı defekti daha fazladır, antiglokomatöz tedaviye yanıt kötüdür ve cerrahi tedavi gereksinimi daha fazladır. Puska’nın yaptığı çalışmada 7 yıllık takipte tek taraflı PES’i olan gözlerin %32’sinde, kontralateral gözlerin %38’inde PEG geliştiği gözlenmiştir (55).

PES varlığında glokom gelişimi ile ilgili diğer çalışmalar incelendiğinde, Cumurcu’nun Orta Karadeniz bölgesinde yaptığı çalışmada %6.9, Yalaz’ın Çukurova bölgesinde yaptığı çalışmada ise %34.3 olarak bulunmuştur (39,41). Dünya genelinde ise Yunanistan’da PEG prevalansı %1.1-1.7 olarak bulunmuş, PES’li hastaların ise %15.2’sinde glokom geliştiği görülmüştür (56). İspanya’da ise PES’lilerin %19.6’sında (57), Hindistan’da %13’nde (33), ABD’de %6’sında (25) glokom saptanmıştır.

## 2.3.Psödoeksfolyatif Materyal

### 2.3.1.Psödoeksfolyatif Materyalin Yapısı

Ekstarsellüler matriks bozukluğu olan PES, anormal yapıdaki fibriller materyalin oküler yapılarda ve aynı zamanda sistemik olarak birikmesi ile karakterizedir. Bu anormal yapıdaki materyal ışık mikroskobunda periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif boyanan, eozinofilik, fırça benzeri, nodüler veya tüysü görünümde agregatlar olarak görülür. PAS ile boyanması polisakkaritten zengin bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Moleküllerin daha çok yüzeyi hakkında bilgi veren taramalı (scanning) elektron mikroskop görüntülerine bakıldığında ise; nodüler agregatların irregüler fibril yumağından oluştuğu görülmüştür. Madde içinden geçirilen yüksek enerjili elektronların görüntülenmesi prensibine bağlı çalışan geçirimli (transmission) elektron mikroskobunda ise; rastgele yerleşim gösteren amorf, elektron-dense düz ve kıvrımlı, birbiri ile çapraz yapmış fibrillerden oluştuğu saptanmıştır (1).

Elektron mikroskop çalışmalarında PEM'i oluşturan iki tip fibril tanımlanmıştır. Tip-A fibriller 18-25 nm çapında, 1µm'ye uzunluğa ulaşabilen, 25 nm'de bir yaklaşık 50 nm'lik periyodik bant patterni oluşturur. Tip-B fibriller ise daha kısa ve kalın olup yaklaşık 0.3-0.5 µm uzunluğunda, 30-40 nm çapındadır. Tip-A fibrillere göre daha elektron denstir ve daha az belirgin olan bir bant paterni oluştururlar (1). Bu karakteristik fibriller 10-12 nm ara ile 3-7 nm veya 8-10 nm çapında tübüler yapıda mikrofibrillerle birlikte dir. Mikrofibril alt birimleri lateral agregasyon ile bir çekirdek oluşturur ve çapraz bantlaşma bölgesinden ekfoliyatif liflere bağlanır (1).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, PEM'in glikoprotein ve proteoglikan yapısında, üzerinde bazal membran ve elastik lif sistemine ait epitoplara sahip olduğu görülmüştür. PEM'i oluşturan fibriller elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin gibi elastik lifler ve fibrillin-1, mikrofibril ilişkili glikoprotein-1 (MAGP-1), latent TGF-β bağlayıcı protein (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik mikrofibril epitoplara içeren, çeşitli glikokonjugatlardan oluşan, amorf bir matriksle çevrili mikrofibril alt birimlerinden oluşur (2). Elastik

mikrofibril komponentine; özellikle de LTBP-1'e karşı gelişen antikorlar ekstraoküler dokularda PEM depozitlerini tespit etmek için kullanılan bir belirteçtir (2,58).

Yapılan biyokimyasal çalışmalar PEM'in aminoasid komponentinin amiloid, non-kollajen bazal membran içeriği ve elastik mikrofibrillerden oluştuğunu göstermiştir. Ancak jel elektroforezi ile yapılan biyokimyasal çalışmalarda PEM'e özgü proteinler bulunamamıştır. Daha sonra yapılan likit kromatografi ve tandem kütle spektrofotometrisinin birleştirildiği çalışmalarda, PEM'in elastik mikrofibriller yapısını fibrillin-1, fibulin-2 ve vitronektin, proteoglikan içeriğini syndecan ve versikanın oluşturduğu, ekstrasellüler şaperon olarak clusterin, çapraz bağlayıcı enzim olan lizil oksidazın yer aldığı saptanmıştır (2,59). Bu bulgular daha önce yapılan immünohistokimyasal çalışmaların verileri ile örtüşmektedir.

Yapılan tüm çalışmalara rağmen PEM'in yapısı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak mikroskopik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalar göstermiştir ki; PEM elastik mikrofibrillerin multiple ligandlarla birbirine bağlanarak oluşturduğu anormal elastotik materyal birikimidir (2). Protein bir çekirdek mevcuttur ve bu çekirdek etrafında glikozaminoglikanların bulunduğu glikoprotein ve proteoglikandan oluşan bir yapı vardır. Kollajenaz, tripsin, pepsin ve papain gibi enzimlerle degrade olmaz (1).

### **Karbonhidrat Komponenti**

PEM'in PAS, alcian mavisi ve rutenyum kırmızısı ile boyanması yapısında glikozaminoglikan varlığını göstermektedir. Glikozaminoglikanların yapısında bulunan sülfata bağlanan kuprolinik mavisi de glikozaminoglikanı boyar. İmmünohistokimyasal çalışmalarla da çeşitli glikozaminoglikanlar gösterilmiştir. PES'de kilit role sahip glikozaminoglikanların aşırı üretimi ve anormal metabolizması söz konusudur.

Glikozaminoglikanlardan başka lektin, HNK-1 epitopunun da yapısında karbonhidrat komponentleri bulunmaktadır. HNK-1 adezyon ile ilişkili bir glikoproteindir ve PEM'in intraoküler yüzeylere adezyonundan sorumludur.

Ekstaroküler PEM'de HNK-1 saptanmamıştır. Bu durum intra ve ekstraoküler dokulardaki PEM'in yapısının birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (1,60).

### **Protein Komponenti**

Non-kollajenöz bazal membran komponentleri ve elastik lif sistemi epitoplari PEM'in protein içeriğini oluşturmaktadır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla bu maddeler gösterilmiştir. Laminin, fibronektin ve entaktin bazal membran komponentlerini oluştururken; elastin, tropoelastin, fibrilin, amiloid-P, vitronektin elastik lif epitoplari oluşturmaktadır. Fibrillin-1 elastik mikrofibrillerin temel elemanıdır, bundan başka LTBP1-2 de diğer elastik mikrofibrilleri oluşturur. PEM'in yapısında tip I, II, III, IV, VI ve VIII kollajen, amiloid A,  $\beta$ -amiloid, transthyretin bulunmaz. Apolipoprotein A-1, B, E PEM ile ilişkilidir (1).

### **Biyokimyasal Özellikleri**

Yapılan elektroforez analizinde molekül ağırlığı 14.4 ve 16.3 kD olan iki spesifik polipeptit saptanmıştır. Element içeriğine bakıldığında elastik liflerin nitrojen, sülfür, klor ve çinko içerdiği, lif periferinde de kalsiyum varlığı gösterilmiştir (61). PES'li hastalardan katarakt cerrahisi sırasında alınan aköz ve lens ön kapsül materyalleri incelendiğinde; PES'li hastalarda hem aközde hem de lens epitelinde bakır düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Çinko düzeyi ise PES varlığında aközde yüksek iken lens epitelinde PES varlığı düzeyini etkilememiştir (62). Aynı şekilde katarakt cerrahisi sırasında lens epiteli alınan PES'i olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada ise çinko düzeyinin PES'i olan hastaların lens epitelinde düşük olduğu, bakır düzeyinin ise PES varlığından etkilenmediği gösterilmiştir (63). Bir eser element olan selenyumun PES'i olan hastaların aköz ve konjonktivasında düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (64).

PES'da aköz hüümörde askorbik asit ve 8-isoprostoglandin F2 $\alpha$  konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada serbest radikallerin katalizlediği araşidonik asit ürünleri olan 8-isoprostoglandin F2 $\alpha$  düzeylerinin PES'de yüksek, bir antioksidan olan askorbik asit düzeylerinin ise PES'de



düşük olduğu gösterilmiştir (65). Aköz hümörde askorbik asit düzeylerinin araştırıldığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, PES grubunda askorbik asit düzeyleri düşük saptanmıştır (66).

### **2.3.2.Psödoeksfolyatif Materyalin Kaynağı**

PES'de anormal fibriler yapıdaki ekstrasellüler materyalin patolojik üretimi ve agregasyonu çok çeşitli hücre tiplerinde gösterilmiştir. Preekvatoryal lens epiteli, nonpigmente silier epitel, trabeküler endotel, kornea endoteli, vasküler endotel hücreleri ve iristeki tüm hücrelerden PEM üretilmektedir (2). Bu yapıların embriyolojik kökenine bakıldığında; lens epitelinin yüzey ektoderminden, pigmentsiz silier epitelin, iris kaslarının nöral ektoderminden, kornea ve trabeküler ağ endotelinin, iris stromasının nöral tomurcuktan, vasküler endotelin mezoderminden kaynaklandığı görülmektedir (67).

### **2.3.3.Psödoeksfolyasyon Patogenez Teorileri**

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ışığında PES patogenezini açıklayan 4 teori öne sürülmüştür.

#### **A.Amiloid Teori**

PEM'in amiloid yapıda olduğu düşünülmekteydi ancak anti-amiloid A antikörünün pozitif bulunması her ne kadar bu teoriyi desteklese de Kongo kırmızısı ile boyanmaması, amiloid A,  $\beta$ -amiloid, amiloid prekürsör proteini ve transtiretinin negatif bulunması bu teoriyi zayıflatmıştır (1,68).

#### **B.Bazal Membran Teorisi**

PEM yapısında laminin ve fibronektin gibi bazal membran komponentlerinin ve epitoplarn bulunması bu teorinin dayanağıdır. Anormal yapılı bazal membran nedeni ile bu sendromu 'bazal membran eksfoliasyon sendromu' olarak adlandıran gruplar vardır (1,2,19).

#### **C.Enfeksiyon Teorisi**

Ringvold'un yaptığı bir çalışmada evli çiftler arasında eşlerin her ikisinde de PES sıklığının toplumda beklenen sıklıktan daha yüksek olması

enfeksiyöz bir geçişi düşündürmüştür (69). Ringvold aynı zamanda bir prion hastalığı olan Scrapie'deki fibriller birikimler ile PEM'deki morfolojik benzerlik nedeni ile viral bir enfeksiyonun da olaydan sorumlu olabileceğini düşünmüştür (70). PES'li yaşlı bireylerden alınıp, keratokonus nedeni ile yapılan penetran keratoplastiler sonrası genç hastalarda PES görülmesi de enfeksiyöz geçişi akla getirmiştir (71).

#### **D.Elastik Mikrofibril Teorisi**

Bu teori PEM fibrillerinin elastik mikro fibrillerle olan yapısal benzerliği temeline dayanmaktadır. Zonüller liflerdeki değişikliklere benzer elastozis bulguları, PES'li gözlerin lamina kribrozadaki elastik liflerde de olmaktadır (22). Ayrıca immünohistokimyasal olarak elastin, fibrillin, vitronektin, amiloid P gibi çeşitli elastik komponentlere ait epitoplara gösterilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (1,2). İmmünoelektron mikroskop ile hem göz içi hem de göz dışı dokularda PEM'de fibrillin-1 ve LTBP-1'in gösterilmesi, PES'de elastik mikro fibrillerin aşırı üretimi ve anormal agregasyonu göstermektedir (1,2,58).

Sonuç olarak amiloid teori sonuç veren bir kanıt olmadığı için eksik kalmaktadır, elastik mikro fibril ve bazal membran teorisi patolojik sürecin ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Çünkü elastik mikro fibriller kadar bazal membran komponentleri, glikozaminoglikanlar gibi diğer ekstrasellüler matriks elemanları da patogeneze rol almakta ve PEM yapısına katılmaktadır. Halen hangi bileşenlerin bozulmuş hücre metabolizmasının primer ürünleri olduğu, hangisinin anormal agregasyon sonucu sekonder olarak oluştuğu bilinmemektedir. Sonuçta PES oluşumunu açıklayan tek bir teori yoktur ve mevcut teoriler eksik kalmaktadır. Ekstrasellüler matriks elemanlarının artmış üretimi için büyüme faktörleri gibi anormal stimulus varlığı, artmış anormal glikolizasyon ya da genetik bir defekt olması olası patogenetik mekanizmalardır.

#### **2.3.4.PES Patogenezindeki Anahtar Moleküller**

Kolay elde edilmesi ve tüm ön segment yapıları ile temas halinde olması nedeni ile aköz hümör çalışmalarında sıklıkla kullanılmıştır. Çalışmalar sonucunda aköz hümörde büyüme faktör düzeyleri artmış

(bFGF,HGF,CTGF,TGF- $\beta$ 1), matriks metalloproteinaz (MMP) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) arasında dengesizlik, oksidatif stres belirteçlerinde artış (8-isoprostoglandin-F2 $\alpha$ ), antioksidan koruyucu faktörlerde azalma (askorbik asit gibi) olduğu görülmüştür (65,72,73,74).

Ekstrasellüler matriks oluşumunu düzenleyen TGF- $\beta$ 1 fibrotik PES sürecinde anahtar mediatördür. Hem latent hem de aktif formdaki PES hastalarında düzeyi artmıştır. PEM oluşumunu hızlandırır ve çeşitli genlerin eksprese olmasını indükler. TGF- $\beta$ 1'in PEM'e bağlanması LTBP-1 ve LTBP-2 ile olmaktadır (73).

Oksidatif stres, iskemi, hipoksi gibi hücrel stresin artışı da PES patogenezinde önemli yere sahiptir. Yapılan çalışmalar koruyucu antioksidan sistemin bozulduğu, oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Serbest radikal bağlayıcısı olan aköz askorbik asit düzeyleri PES varlığında belirgin olarak azalmıştır (61). Yapılan bir başka çalışmada da aköz total antioksidan kapasitesi, antioksidan enzimler olan katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Yılmaz ve ark.'larının yaptığı serum oksidatif stres belirteçlerinin ve antioksidanların incelendiği bir çalışmada, lipid peroksidasyonunu gösteren malondialdehit düzeylerinde arttığı, antioksidan olan vitamin C düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür (75).

PES ayrıca oküler iskemi, iris hipoperfüzyonu, ön kamara hipoksisi, azalmış oküler ve retrobulber kan akımı ile de yakından ilişkilidir. Artmış santral retinal ven oklüzyon sıklığının PES'de genel popülasyona göre daha sık olması da bu durumun bir göstergesidir (76). Azalmış parmak ucu kapiller perfüzyonu ve azalmış orta serebral arter kan akımı sistemik olarak genel bir iskemi varlığını düşündürmektedir (77). Güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 düzeyleri aköz hümörde artmış, fizyolojik vazodilatör olan nitrik oksit düzeyleri de azalmış olarak bulunmuştur (78). Bir başka çalışmada da artmış aköz hümör homosistein düzeylerinin endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, platelet agregasyonu, anormal perivasküler matriks metabolizması gibi iskemiye arttırıcı mekanizmaları tetiklediği görülmüştür (79).

Güncel çalışmalar incelendiğinde, PES dokularında ekstrasellüler matriks metabolizması ve hücrel stres ile ilgili 20'den fazla genin anormal

düzye eksprese olduğu görülmüştür (80). Baskılayıcı çıkarım hibridizasyon (suppression subtractive hybridization-SSH) yöntemi ile elastik mikrofibril elemanlarında fibrillin-1, LTBP-1 ve LTBP-2, çapraz bağlayıcı enzim tranguktaminaz-2, TIMP-2, apolipoprotein D, adozin reseptör (adoR)-A3 gen ekspresyonu artarken, TIMP-1, clusterin, glutatyon-S transferazlardan mGST-1 ve GST-T1 ile serum amiloid A1 gen ürünleri azalmaktadır. cDNA-array hibridizasyon tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlar da SSH ile bulunan sonuçlarla uyumludur (81). TGF- $\beta$ 1, AdoR-A3, çeşitli ısı şok proteinleri (Hsp 27, Hsp 40, Hsp 60), Mn-süperoksit dismutaz, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, mitojen aktive protein kinaz (MAPK), protein fosfataz 2A PEM spesmenlerinde artmıştır. Antioksidan savunma enzimleri olan glutaredoksin, mGST-1, ubiquitin-proteozom yolu elemanları, çeşitli DNA onarım proteinleri (ERCC1, hMLH1, GADD 153), transkripsiyon faktörü Id-3 ve clusterin düzeyleri azalmıştır. Genetik çalışmalar ile elde edilen bu sonuçlar PES'un elastik mikrofibril aşırı üretimi, enzimatik çapraz bağlanmada bozulma, TGF- $\beta$ 1 aşırı üretimi, MMP ve TIMP'ler arasındaki dengenin bozulması, düşük düzeyli bir inflamatuvar süreç, artmış hücrese ve oksidatif stres ve hücrese strese karşı azalmış cevap ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Antioksidan enzimlerde, clusterin ve DNA onarım proteinlerindeki azalma da bu durumun bir yansımasıdır (2).

Sonuç olarak; PES bir çeşit stresin tetiklediği elastozis süreci, elastik mikrofibrillerin aşırı üretimi ve anormal agregasyonu ile karakterize elastik mikrofibrillopatidir. Büyüme faktörleri (özellikle TGF- $\beta$ 1), artmış hücrese ve oksidatif stres, hücrese koruyucu mekanizmalarda azalma, yanlış katlanmış proteinlerin agregasyonu bu fibrotik süreci başlatmaktadır. MMP -TIMP arasındaki dengesizlik ve bozulmuş çapraz bağlanma da oluşan patolojik materyalin enzimatik olarak yıkılamayıp dokularda birikmesine neden olur. Benzer mekanizmalar okidatif stres, TGF- $\beta$ 1, bozulmuş MMP dengesi ile oluşan, anormal ekstrasellüler materyal birikimi ile giden sistemik fibrotik bozukluklarda da görülmektedir.

## **2.4.Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar**

### **A.Konjonktiva**

Unilateral PES olan hastaların klinik olarak PES görülmeyen diğer gözleri ve PES şüphesi olup klinik olarak PES görülmeyen bireylerin bulbar ve palpebral konjonktivaları elektron mikroskopunda incelendiğinde PEM benzeri depozitler olduğu görülmüştür. Klinik olarak ön segment yapılarında görülmeden önce, konjonktivada PEM görülmesi konjonktivanın bağımsız bir kaynak olabileceğini düşündürmüştür. PEM birikimi konjonktivanın stromasında, stromal fibroblastlar ve konjonktival damarların adventisya tabakası ile yakın ilişkidedir (82).

PES varlığının gözyaşı osmolaritesi üzerine olan etkisi incelendiğinde kontrol grubuna göre belirgin olarak arttırdığı görülmüştür. Unilateral PES'li olguların klinik olarak PES görülmeyen gözlerinde de gözyaşı osmolaritesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (83).

### **B.Kornea**

İleri evre PES olgularında kornea endotelinde PEM birikimleri görülebilir. Aynı zamanda kornea endotel hücreleri lokal olarak PEM üretmektedir. Kornea endotelinde görülen değişikliklere bakıldığında, fokal dejenerasyon, melanin granül fagositozu ve anormal ekstrasellüler matriks üretimine bağlı olarak Descemet membranında düzensiz kalınlaşma olmaktadır. Bu görünümler kornea ödemi varlığında gözden kaçabilir. PES'de görülen disfonksiyonel kornea endoteli, kornea endotel dekompanasyonu riskini arttırmaktadır. Bu nedenle göz içi cerrahiler sırasında endotel kaybı ve dekompanasyon riski daha fazladır (2).

Santral kornea kalınlığı hem PES'de hem de PEG'de azalmaktadır. İnce kornea varlığı göz içi basıncının normalden düşük ölçülmesine neden olarak glokom gelişme riskini arttırmaktadır (84).

### **C.İridokorneal Açığı ve Trabeküler Ağ**

PES'li hastalarda görülen göz içi basınç artışı dışa akım kanallarının PEM ile tıkanıp, trabeküler ağda dışa akım direncinin artmasına bağlıdır. Bu birikim daha çok aköz dışa akıma karşı direncin en fazla olduğu, Schlemm

kanalının iç duvarını da oluşturan jukstakanaliküler ağdadır. Jukstakanaliküler ağda biriken PEM miktarı göz içi basınç yüksekliği ile paraleldir. Birikim miktarı arttıkça göz içi basıncı ve optik sinir hasarı da artmaktadır (85). İlerleyen dönemlerde birikim miktarı arttıkça, jukstakanaliküler ağ ve Schlemm kanalı yapısı bozulmakta, progresif bir dejenerasyon, daralma ve yer yer obstrüksiyon meydana gelmektedir.

Artmış trabeküler ağ pigmentasyonu da PES'in önemli bulgularından biridir. Pigment dispersiyon sendromundan farklı olarak daha az belirgindir ve homojen bir dağılım göstermez. Daha çok trabeküler ağın alt kısmında yoğunlaşmıştır. Trabeküler ağda PEM birikimi, pupil kenarında ve lens ön kapsülünde PEM birikiminden önce görülebilir. Pigment ayrıca Schwalbe çizgisi üzerinde veya önünde de birikim gösterebilir ki; bu özel birikim 'Sampaolesi çizgisi' olarak isimlendirilir. Tek taraflı PES olgularında trabeküler ağda pigmentasyonun olduğu görülmüştür. PEG'li hastalarda trabeküler ağda görülen pigmentasyonun, göz içi basıncı normal olan PES'li hastalara göre çok daha yoğun olduğu saptanmıştır (86).

Kan aköz bariyerinin bozulması nedeni ile PES'de aköz hümörde flare artışı olmaktadır. Aköz hümörde total protein, albümin, IgG konsantrasyonu karşılaştırıldığında PES'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (87).

PES'de açı ve ön kamara derinliğini inceleyen çalışmalarda, dar açının görülebildiği ancak açı kapanmasının nadir olduğu, ön kamara derinliğinin daha az ve pron-supin pozisyonlarda daha fazla değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (1).

Sonuç olarak trabeküler ağın PEM ile tıkanması, melanin dispersiyonu ve aköz hümörde artan protein konsantrasyonu dışı akım direncini artırır ve kronik basınç artışına ve glokoma yol açmaktadır.

#### **D.İris ve Pupilla**

İris değişiklikleri en erken görülen PES değişiklikleridir. Tüm iris tabaklarında ve hücre tiplerinde görülür. Tipik olarak pupil kenarında PEM birikimi olmaktadır. Karakteristik olarak PES'li hastaların irisleri, iris stromasında, sfinkter ve dilatatör kaslarda görülen dejeneratif değişiklikler nedeni ile yeterli düzeyde dilate edilemez. Farmakolojik dilatasyon sonrası,

posterior iris pigment epitelindeki dejeneratif değişiklikler sonucu fokal membran rüptürü ve melanin granül salınımı olmaktadır. Bunun sonucunda da peripupiller atrofi ve güve yeniği paterni gelişmektedir (1,2).

İris hipoperfüzyonuna ve ön kamarada azalmış parsiyel oksijen basıncına bağlı olarak iris kan damarlarında dejenerasyon ve obliterasyon olmaktadır. Floressein ve indosiyanın yeşil anjiografisinde iris damarlarında sızıntı görülmektedir. Midriyazis sonrası, rubeozis iridis yokluğunda görülen, spontan intrastromal hemorajiler de vasküler hasarı göstermektedir (3). Vaskülopati varlığını kanıtlayan bir diğer bulgu da kan aköz bariyerinin bozulması nedeni ile aköz hümörde flare artışı ve psödoüveit tablosunun görülmesidir (87).

### **E.Siliyer Cisim ve Zonüller**

PEM erken evrelerden itibaren silier cisim ve zonüllerde görülebilir. Lens ön kapsülünde PEM saptanmadan önce silier cisim ve zonüllerde birikim başlamaktadır. Yapılan bir çalışmada tek taraflı PES'i olup, lens ön kapsülünde ve pupil kenarında PEM olmayan hastaların %77'sinde silier cisim ve zonüllerinde PEM saptanmıştır (88). Zonüllerde PEM birikimi ileri evre olgularda gelişen spontan lens sublüksasyonu ve dislokasyonun da nedenidir.

### **F.Lens**

Lens ön kapsülünde görülen gri beyaz renkli birikimler PES'in en önemli tanı kriterlerinden biridir. Pupil dilate edildikten sonra 3 bölge şeklinde görülür. Kabaca pupil çapına uyan santral disk bölgesi, granüler yapıda periferik bölge ve bu iki bölgeyi ayıran saydam alandan oluşmaktadır.

Santral Bölge: Homojen bir yapıya sahiptir. Çapı değişkenlik göstermektedir, çapı 1.5-3 mm arasında olup genellikle fizyolojik pupil çapından hafif küçüktür. Pupil hareketi ile kenarları öne doğru kıvrılabilir. Santral bölge hastaların %20-60'nda görülmeyebilir.

Periferik Bölge: Her zaman bulunur. Periferde granüler yapıdadır, beyazımsı renkte ve radial striaları mevcuttur.

Şeffaf Bölge: Pupil hareketi ile lens ve iris yüzeyinin sürtünmesi ile oluşan ara bölgedir. Prekapsüler bölge kalınlaştıktan sonra, pupil hareketi ile

iris sfinkterine uyan bölge aşınmaya başlar. Aşınma sonucu bu bölgelerde yarıklar oluşur. Zamanla bu yarıklar artar ve birbiri ile birleşerek şeffaf bölgeyi oluşturur. Bazı hastalarda bu bölgelerde daha önce PEM olduğunu kanıtlayan, şeffaf bölge üzerinde köprü şeklinde birikimler kalabilir.

PES'in lenste yarattığı en önemli değişikliklerden biri kataraktır. PES varlığı katarakt sıklığını arttırmaktadır. Lens opasifikasyonu genelde nükleer tiptedir. PES'li hastalarda en sık yapılan cerrahi girişim kataraktır. Oküler iskemi, aköz hümör hipoksisi, artmış büyüme faktörleri, aköz hümörde azalmış askorbik asit düzeyleri nedeni ile UV ışığa karşı azalmış koruma gibi nedenler katarakt gelişimine yol açmaktadır. Katarakt cerrahisinde zayıf zonüller, yetersiz midriyazis gibi nedenlerle zorluk yaşanabilmektedir. Zonül rüptürü, vitreus kaybı, kan aköz bariyerinin bozulması, ön kapsülde fibrozis, sekonder katarakt, göz içi lensin desantralizasyonu, posterior sineşi gibi intraoperatif ve postoperatif pek çok komplikasyonla karşılaşılabilir (2,3,89).

### **G.Vitreus ve Retina**

Katarakt ekstraksiyonu sonrası vitreus yüzeyinde PEM birikimi gösterilmiştir. Vitreus ön yüzeyinde rüptür olması halinde ise vitreus strandlarında ve arka kapsülde PEM birikebildiği görülmüştür. Katarakt cerrahisi sonrası yerleştirilen göz içi lensinde de PEM birikimi PEM üretimi için lense gerek olmadığını düşündürmektedir (1,3).

### **H.Optik Disk**

Oküler hipertansiyonu olan hastalarının optik disk morfolojilerinin incelendiği bir çalışmada PES'i olan hasta grubunda PES'i olmayan gruba göre göz içi basıncı ve görme alanı defekti açısından fark olmamasına rağmen, optik disklerinin belirgin soluk olduğu saptanmıştır (90). Başka bir çalışmada ise ortalama disk alanı, PES'li hastalarda daha küçük iken, nöral rim ve peripapiller atrofi alanlarında kontrol grubuna göre fark bulunamamıştır (91). Peripapiller atrofinin daha çok artmış göz içi basıncı ile paralel olduğu düşünülmektedir. Primer açık açılı glokom ile karşılaştırıldığında PEG'de cupping diffüz olarak genişlemiştir, nöral rim defektleri ise daha çok inferotemporal ve superotemporal bölgelerde görülmektedir.



## 2.5.Sistemik Birliktelik

PES oküler tutulum yanında sistemik tutulum da göstermektedir. Schlötzer-Schrehardt'ın 1992 yılında yaptığı çalışmada, oküler PES'i olan 2 hastanın otopsi spesmenlerinde kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, mesane ve meninks dokularında PEM varlığı saptanmıştır (4). PEM visseral organların bağ doku katmanında, kan damarlarının periferinde bulunmaktadır.

Genel olarak tüm iç organlarda birikim göstermekle birlikte, çalışmaların çoğu yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar yönündedir. Öyle ki geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, inme, abdominal aort anevrizması, akut serebrovasküler olay, hipertansiyon, Alzheimer hastalığı gibi yüksek mortalite ve morbidesi olan hastalıkların sıklığı PES varlığında artmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar ile PES ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, Avustralya'da yapılan Blue Mountain göz çalışmasında psödoeksfolyasyon ile anjina, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve inme arasında ilişki olduğu saptanmıştır (10). Abdominal aort anevrizması olan hastalar incelendiğinde de bu hastalarda çok yüksek oranlarda psödoeksfolyasyon olduğu görülmüştür. Abdominal aort anevrizması olan 55 hastanın 24'ünde PES görülürken, kontrol grubunda 41 hastanın 8'inde PES görülmüştür. Bu bulgular histopatolojik olarak da desteklenmiştir ve abdominal aort anevrizması ile PES arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (11). Bojic ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise PES'li hastalarda Doppler ekokardiyografi ile miyokard fonksiyonları değerlendirilmiş ve PES'li hastalarda asemptomatik miyokardiyal diastolik disfonksiyon olduğu görülmüştür (12). Benzer şekilde başka bir çalışmada PES'li hastalarda doppler ekokardiyografide miyokard iskemisine ait bulgular gözlenmiştir (92). Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanısı alan hastaların incelendiği bir başka çalışmada da koroner arter hastalarında PES sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (93). Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan antifosfolipit antikor seviyesi PES ve PEG hastalarında yüksek olarak saptanmıştır (94). PES'de artmış vasküler hastalık risk faktörlerinden birinin de homosistein olduğu

düşünülmektedir. Birçok çalışmada glokom gelişiminden bağımsız olarak PES'de homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur. Homosistein metabolizmasında görevli olan vitamin B12, vitamin B6, folat düzeyleri de azalmıştır, ancak metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde polimorfizm saptanmamıştır. Homosistein, MMP-TIMP dengesini ve vasküler endotel fonksiyonunu bozarak, oksidatif stres, nöronal apoptozis ve elastosis yaratarak ekstrasellüler matriks metabolizmasını etkiler (95).

Psödoeksfolyasyon varlığında kardiyovasküler hastalıklar kadar senil demans, serebral iskemi gibi kronik ve serebrovasküler tromboz, emboli, hemoraji gibi akut serebral hastalık riski artmaktadır. Geçici iskemik atak geçiren hastalar incelendiğinde bu hastaların irislerinde transillüminasyon defektinin fazla olduğu ve PEM varlığının daha fazla görüldüğü saptanmıştır (9). İleri yaşta görülen, demansla karakterize ve bir tip serebral amiloidoz olan Alzheimer hastalığı ile de psödoeksfolyasyon ilişkisi mevcuttur (96). PEM'in korti organında birikmesi ile de sensörinöral işitme azlığına sebep olmaktadır (15).

Sonuç olarak PES, oküler tutulumun yanında tüm sistemi etkilemekte, özellikle de mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bu nedenle göz muayenesi sırasında psödoeksfolyasyon saptanan hastalar herhangi bir şikayeti olmasa dahi bu hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir.

## **2.6. Psödoeksfolyasyon Glokomu**

Psödoeksfolyasyon varlığı glokom riskini arttırmaktadır. Çeşitli mekanizmalarla hem açık açılı hem de kapalı açılı glokom gelişebilir. Glokom gelişme riski yıllar içinde katlanarak artar. Genel olarak PEG'de göz içi basıncı yüksektir ve dışa akım direnci artmıştır. Gonyoskopik muayenede açı açık olarak izlenir. PEG primer açık açılı glokomdan (PAAG) hem klinik hem de morfoloji bakımından farklılıklar gösterir. Tanı anında göz içi basıncı PAAG'a göre daha yüksektir, diurnal basınç eğrisindeki dalgalanma fazladır, optik disk hasarı ve görme alanı defektleri daha ileridir (1,2,3,21).

PEG gelişimindeki ana mekanizma aköz dinamiklerinin değişmesidir. Aköz sekresyonu ile dışa akım kolaylığı arasındaki denge bozulmaktadır.

Ayrıca sirkülasyonun bozulması ile optik sinir ve peripapiller retinada kan akımı azalmaktadır. Lamina kribrosada da elastozis görülmektedir (1,2). Ayrıca glokom hassasiyet genleri denilen bir grup gen de glokom gelişimine neden olmaktadır. Bu durum neden bazı PES hastalarında oküler hipertansiyon ya da glokom gelişirken bazı hastalarda gelişmemektedir sorusuna cevap olabilir (22).

PEM jukstakanaliküler ağda ve Schlemm kanalı endoteli altında birikerek trabeküler ağın PEM materyal ile tıkanmasına neden olur. Bu bölge aköz dışı akımına karşı direncin en fazla olduğu bölgedir. Ayrıca pupil hareketleri sırasında gelişen pigment dispersiyonu nedeni ile trabeküler ağın alt kısmında yoğun pigmentasyon görülmektedir. Dökülen iris pigmentleri de trabeküler ağı tıkar. Kan aköz bariyerindeki bozulma nedeni ile de aközdeki serum proteinleri de trabeküler ağı tıkararak göz içi basınç artışına katkı da bulunur. Ayrıca kornea endotel hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon olmaktadır. Çeşitli mekanizmalarla trabeküler ağın tıkanması ile aköz dışı akım direnci artmaktadır. Silier epitelin dejenerasyonu ile aköz sekresyonu azalmaktadır. Kan aköz bariyerindeki bozulma kronik düşük düzeyli bir inflamasyon yaratmaktadır. İnflamasyon nedeni ile artan prostoglandin düzeyleri de uveaskleral dışı akımı arttırarak bir taraftan göz içi basıncını dengelemeye çalışmaktadır (1,2,97).

PES'de genelde açık açılı glokom görülürken, zonül zayıflığı olan olgularda ön kamara derinliği azalmaktadır. Lensin öne subluksasyonu, posterior sineşi varlığı pupil bloğu gelişmesine neden olabilir. Pupil bloğu dışında akut basınç yükselmeleri de görülebilir (1,2,98). Diagnostik pupil dilatasyonu sonrası melanin dispersiyonu ve ön kamaradaki PEM'e bağlı olarak ani GİB yükseklikleri gelişebilir. GİB'ı bazal GİB değerinin 30 mmHg üzerine çıkabilir, bu yükseklik en fazla 2-3 saat devam eder ve 10-15 saat içinde normal düzeye geri döner. Ani GİB yüksekliği ağrı, konjonktival hiperemi, kornea ödemi ve yüksek GİB'ı gibi akut glokom krizi kliniği ile kendini gösterir. Post dilatasyon sonrası görülen bu basınç pikleri glokomatöz hasarı arttırabilir. PES saptanan her hastada pupil dilatasyonu sonrası GİB ölçülmeli ve midriyatiklere verdiği cevap değerlendirilmelidir (21) .

## 2.7. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Genetik

PES patogenezi üzerine son yıllarda genom, transkriptom ve proteom düzeyinde yapılan çalışmalar ile PES patogenezinde genetik faktörlerin rolü hakkında daha çok bilgi edinilmiştir.

Yapılan genetik çalışmalar doğrultusunda patolojik PEM birikimine sebep olabilecek çeşitli gen bölgeleri tanımlanmıştır. Bu genler ekstrasellüler matriks metabolizması ile ilgili olarak FBN1 (fibrilin 1), TIMP1 ve TIMP2 (doku matriks metalloproteinaz inhibitörü 1-2), hücrel stres cevabının düzenlenmesi ile ilgili ADORA 3 (adenozin reseptör A3), CLU (clusterin) ve mGST -1'dir (mikrozomal glutatyon S transferaz-1). Ayrıca oksidatif stres, hipoksi-iskemi ve düşük dereceli kronik inflamasyonun da PES patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda da PEM'in elastin, tropoelastin, amiloid-P, vitronektin, fibrillin-1, mikrofibril ilişkili glikoprotein (MAGP-1), latent TGF- $\beta$  bağlayıcı protein (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik proteinler, proteoglikanlar, MMP ve TIMP'ler, transglutaminaz 2 gibi çapraz bağlayıcı enzimler, kompleman faktörleri, apolipoproteinler ve ekstrasellüler şaperon olan clusterin içerdiği gösterilmiştir (22).

Popülasyon ve pedigrî çalışmaları sonucunda PES'in geç başlangıçlı inkomplet penetrasyon gösteren otozomal dominant kalıtım paternine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak çoklu genetik faktörlerden ve çevresel faktörlerden etkilendiği için kompleks bir kalıtım paterni vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PES ve LOXL1'i kodlayan gen bölgesi ile anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (6).

LOXL1 elastik lif sentezi ve homeostazisinde rol alan ana enzimlerdendir. Elastik fibril formasyonu ve kollajen çapraz bağlarının bağlanması ilk aşamasını katalizleyen ekstrasellüler bakır bağımlı bir enzimdir. LOXL1 geni 15. kromozomun uzun kolunda 24. lokusta (15q24) bulunur. Tanımlanmış 7 ekzon ve 8 introna sahiptir (22,6).

LOXL1 ile ilgili yapılan çalışmalar ilk kez Thorleifsson ve arkadaşlarının İzlanda ve İsveç toplumunda yaptığı çalışma ile başlamıştır. İskandinav toplumunda PES ve PEG ile ilişkili olan ancak PAAG ile ilişkisi

olmayan 15q24.1 kromozom bölgesindeki LOXL1 geninde üç adet SNP (tek nükleotid polimorfizmi) saptamışlardır. İntronik SNP rs2165241 ve ekzonik SNP'ler rs1048661(R141L) ve rs3825942(G153D) oluşmaktadır. Ekzonik SNP'ler de oluşan yüksek riskli G-G haplotipine sahip olmak PES riskini 27 kat arttırır. Yüksek riskli haplotipin iki kopyasına birden sahip olmak da düşük risk haplotipi taşıyanlara göre 700 kat risk artışına sebep olur. Ancak genel popülasyonla karşılaştırıldığında PES gelişme riski yalnızca 2,5 kat artmıştır. Bunun nedeni de sağlam kontrollerin de %25'inde PES için yüksek riskli kabul edilen haplotipin homozigot olarak bulunmasıdır (7).

Bu çalışmadan sonra Amerika, Avustralya, Avrupa, Japonya, Çin, Hindistan, Suudi Arabistan, Kore gibi dünya genelinde farklı toplumlarda benzer çalışmalar yapılmış ve LOXL1 ile PES ve PEG arasındaki ilişki doğrulanmış, LOXL1 geninde oluşan tek nükleotid polimorfizminin PES için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (22).

Çoğu çalışma popülasyonunda SNP rs3825942'i n G allelinin primer risk ilişkili varyant olduğu saptanmıştır. Oysa Japon ve Çin toplumlarında SNP rs1048661'in farklı bir allel frekansı gösterdiği ve bu allelin diğer popülasyonlarda risk oluşturmadığı görülmüştür. Ancak normal popülasyonda da hastalıkla ilişkili olarak saptanan varyantlar sık olarak görülmektedir. rs3825942 için G allelinin sensitivitesi %100 ancak spesifitesi %3 iken, rs1048661 için G allelinin sensitivitesi %95.7, spesifitesi ise % 13'tür. Bu nedenle LOXL1 risk varyantları için genetik test yapıldığında yüksek bir sensitiviteye ve düşük bir spesifiteye sahip olacaktır ve bu durum tanı için genetik testin kullanımını sınırlayacaktır. Bu veriler, PES gelişiminde LOXL1'in riskli varyantları yanında başka genetik ve çevresel faktörlerin de katkısı olduğunu desteklemektedir (22,99). Ayrıca rs3825942'nin G alleli çoğu toplumda riskli allel olmasına rağmen Güney Afrika'daki zenci popülasyonunda A alleli riskli olarak saptanmıştır. Bu bulgu PES patogenezinde rs3825942'nin rolü olduğunu ancak LOXL1 ile ilgili genlerin promoter veya diğer regüle edici bölgelerinde de problem olabileceğini düşündürmektedir (100).

LOXL1'den başka PES'in fibrillin-1 (FBN1), latent TGF- $\beta$  bağlayıcı protein 2 (LTBP2), mikrofibril ilişkili protein 2 (MAGP2), transglutaminaz 2 (TGM2), TGF- $\beta$ 1, clusterin (CLU), MMP1, MMP3, contactin ilişkili protein 2 (CNTNAP2) gen bölgeleri ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22).

## **2.8. Oksidatif ve Nitratif Stres**

### **2.8.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres**

Serbest oksijen radikalleri bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulundurabilen, kısa ömürlü ve güçlü oksidan maddelerdir. Bu reaktif maddeler etrafındaki moleküller ile reaksiyona girip, elektron alarak kararlı hale gelirler. Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), perhidroksi radikali ( $HO_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $HO\bullet$ ), alkoksil radikali ( $RO\bullet$ ), peroksil radikali ( $ROO\bullet$ ), organik hidroperoksit ( $ROOH$ ), singlet oksijen ( $O_2$ ), hipoklorid ( $HOCl$ ) serbest oksijen radikalleri arasında sayılabilir. Serbest oksijen radikalleri, hücre yapısında bulunan lipit, protein, aminoasit, lipoprotein ve karbonhidratların yapısını bozar, nükleik asitlerle reaksiyona girerek DNA hasarına yol açar (101).

Normal metabolizma veya patolojik olaylar sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin yaptığı etkiye oksidatif stres denir. Serbest oksijen radikalleri ile bu maddelerin yaptığı hasarı dengeleyen antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengenin bozulması da oksidatif stresin bir başka tanımlamasıdır. Oksidatif stresin inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi pek çok doğal ve patolojik sürecin patogeneğinde rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (102). Göz hastalıkları alanında da oksidatif stresin etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Ancak tüm bu tabloların ortaya çıkmasında serbest oksijen radikallerinin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu konusu tartışmalıdır.

### **2.8.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Oluşumu**

Serbest radikaller hem fizyolojik hem de patofizyolojik koşullarda oluşabilmektedir. Serbest oksijen radikalleri DNA, karbonhidrat, lipit ve protein gibi makromoleküllere zarar verir. Hidroksil radikali ( $OH^-$ ), peroksil

radikali ( $\text{ROO}^-$ ) gibi radikal yada singlet oksijen, peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) gibi radikal olmayan bileşikler olabilir. Göz için serbest radikal kaynağı güneş ışığı, mitokondri düzeyinde yapılan solunum ve hücrel metabolik reaksiyonlardır (8).

### **2.8.3. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları**

Süperoksit, moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşan primer serbest radikaldir. Mitokondride gerçekleşen solunum zinciri süperoksit anyonu ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  için temel kaynaktır. Elektron transport zincirinden bir elektron kaybı sonrası  $\text{O}_2^-$  oluşur. Diğer bir serbest radikal kaynağı da inflamasyondur. Aktive makrofaj ve nötrofillerde gerçekleşen reaksiyonlarla çok sayıda serbest radikal ortaya çıkar. Isı artışı, UV, terapötik ilaçlar ve radyasyon da serbest radikaller için dış kaynaklardır (103).

#### **Süperoksit Anyon Radikali ( $\text{O}_2^-$ )**

Moleküler oksijenin dış orbitalinde paylaşılammış iki adet elektron bulunmaktadır. Moleküler oksijene bir elektron bağlanması ile süperoksit radikali ( $\text{O}_2^-$ ) oluşur. En büyük kaynağı elektron transport zinciridir. Süperoksit anyonu serbest radikal olmasına rağmen çok reaktif değildir ve zararlı etkileri yoktur. Ancak  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağı olması ve hem oksidan hem de redüktan özelliğinden dolayı metalleri indirgeyebilmesi nedeni ile oldukça önemli bir radikaldir (8,102,103).

#### **Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )**

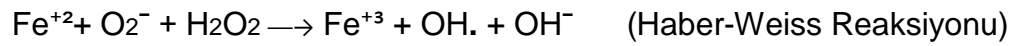
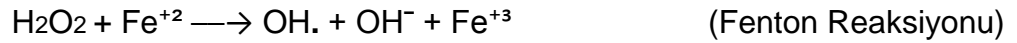
Moleküler oksijenin iki, süperoksit anyonunun bir elektron alması ile peroksit molekülü, bunun da iki hidrojen molekülü ile birleşmesi ile hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) oluşur.

Hidrojen peroksit molekülleri oksitleyerek etkisini gösterir ve hücreye zarar verir. Aslında tam bir serbest radikal değildir. Yapısında su bulundurduğu için membranlardan kolaylıkla geçebilir. Hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) ve hipoklorid ( $\text{HOCl}$ ) gibi güçlü oksidanların oluşmasını sağlar. Ayrıca hücre içi mesajcı olarak da görev yapar (8,102,103).

### **Hidroksil Radikali (OH<sup>-</sup>)**

Bilinen en toksik serbest radikaldır ve güçlü bir oksidandır. Tüm biyolojik molekülleri okside edebilir.

Hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>), hidrojen peroksidin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Fe<sup>+2</sup> varlığında indirgenmesi (Fenton reaksiyonu) ile veya hidrojen peroksidin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) reaksiyonu (Haber-Weiss reaksiyonu) sonucunda oluşur.



### **Singlet Oksijen (O<sub>2</sub>•)**

Oksijenin eşlenmemiş elektronlarından birinin enerji ile bir orbitalden başka bir orbitale geçmesi ile oluşur. Oksijenin yüksek enerjili ve mutajenik şeklidir. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan bir serbest oksijen türevidir (8,102,103).

### **Diğer Serbest Oksijen Radikalleri**

Serbest oksijen radikallerinin diğer türleri arasında organik hidroperoksitler (ROOH), bunların hemolitik yıkım ürünleri olan alkoksi (RO•) ve peroksil radikali (ROO•), karbon merkezli organik radikaller ve tiyol radikalleri vardır (8,102,103).

#### **2.8.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Oluşturduğu Hasar**

Serbest oksijen radikalleri, vücudun savunma mekanizması olan antioksidan kapasite aşıldığı zaman hasar oluşturur. Lipit, protein, karbonhidrat gibi biyomoleküllerin yapısına girerek ve DNA hasarı ile hücrede yapısal ve metabolik bozulmaya yol açar (8).

Lipitler, biyomoleküller arasında oksidatif strese karşı en duyarlı olan gruptur. Hücre membranında ve endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücre içi organellerin membranında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest oksijen radikalleri ile kolaylıkla reaksiyona girer ve lipit



peroksidasyonu meydana gelir. Lipit peroksidasyonu serbest oksijen radikallerinin etkisi ile doymamış yağ asidi zincirinden bir H iyonunun uzaklaştırılması ile başlar ve sonuçta yağ asidi zinciri lipit radikali özelliği kazanır. Bir dizi reaksiyon sonucu molekül içi çift bağların yeri değişir ve oksijen ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikali meydana gelir. Lipit peroksil radikali hücre membranındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni radikal oluşturur ve ortaya çıkan H iyonları ile birleşerek lipit hidroperoksitlerini meydana getirir. Lipit peroksidasyonu lipit hidroperoksitlerin karbonil bileşikleri ve aldehitlere dönmesi ile sonlanır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için oluşan hasarın uzamasına sebep olur. Oluşan son ürünler arasında en önemlisi, üç yada daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelen malondialdehittir (MDA). MDA lipit peroksidasyon derecesi ile korelasyon gösterir ve lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır. MDA hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve hücre membranının yapısı değişir. Sonuç olarak hücre membranında iyon transportu bozulur, enzim aktiviteleri değişir, deformasyon ve hücre yüzey bileşenlerinde agregasyon meydana gelir. Aynı zamanda MDA DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girerek mutajenik ve karsinojenik etki gösterebilir. Ayrıca lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA oksijen miktarında da azalmaya neden olarak süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açar ve hücre hasarı üzerindeki etkisini artırır (8,102,103,104).

Proteinler, lipitlere göre serbest radikal etkisine daha az hassastır. Proteinler üzerinde serbest oksijen radikallerinin etkisini belirleyen en önemli faktör proteinin içerdiği aminoasit çeşididir. Doymamış bağ ve kükürt içeren aminoasitler serbest radikal hasarına daha duyarlıdır. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, sistein, methionin aminoasidi içeren proteinler oksidatif strese karşı hassastır. Serbest radikaller proteinlerin sülfidril ve amino gruplarıyla etkileşerek proteinin yapısını değiştirir. Sonuçta aminoasitlerin oksidasyonu, peptit bağlarının hidrolizi, çapraz bağlanmalar ve disülfid bağlarının oluşumu ile proteinin temel yapısında değişiklik ve fonksiyonunda

bozulma meydana gelir. Serbest radikaller hücre membranındaki proteinleri etkileyebildiği gibi protein yapısındaki enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptörlerin de yapısını bozarak oluşturduğu hasarı artırır (102,103).

Karbonhidratlar üzerinde serbest radikallerin etkisi otooksidasyon ile meydana gelir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile peroksit, hidrojen peroksit ve oksoaldehit oluşur. Oksoaldehit DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak çapraz bağlar oluşturarak etki gösterir.

Nükleik asitler ve DNA serbest radikal hasarına duyarlı yapılardır. Antioksidan sistemlerde yetersizlik ve DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oluşabilecek hasarı daha da artırır. Oksidatif stres sonucu DNA'da kırıklar, baz diziliminde hatalar, baz modifikasyonları meydana gelebilir, mutasyon ve hücre ölümü gelişebilir. DNA negatif fosfat iyonları içermesinden dolayı güçlü bir anyon özelliği taşır. Bu özelliği nedeni ile demir (Fe), bakır (Cu) gibi katyonik özellikli metal iyonları bağlanabilir. Metal iyonlarının bağlanması ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile reaksiyona girerek (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) toksik hidroksil radikalini (HO•) oluşturur. Böylece doğrudan DNA hasarı yapamayan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dolaylı olarak hidroksil radikali (HO•) ile DNA hasarı yapar. Oksidatif stres ile ayrıca hücre içi kalsiyum (Ca) iyon konsantrasyonunda da bir artış meydana gelir ve Ca bağımlı endonükleazların aktive olması ile DNA fragmentasyonu ve hücre ölümü gerçekleşir (103).

#### **2.8.5. Nitrik Oksit**

Nitrik oksit (NO) gaz yapısındadır. Dış orbitalinde paylaşılmamış tek elektronu bulunur ve serbest radikal özelliği kazanmasına neden olur. Diğer serbest radikallerden farkı kendi aktivitesini baskılayabilme özelliği olmasıdır. Lipit peroksitleri ile de reaksiyona girmesi ile de antioksidan özelliği kazanır (103).

NO L-arjinin aminoasidinden nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sentezlenir. Temel olarak iki çeşit NOS vardır; konstitütif (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS-NOS2). cNOS da endotelial NOS (eNOS-NOS3) ve nöronal NOS (nNOS-NOS1) olmak üzere iki çeşittir. eNOS endotelin hücre zarında bulunur, NO salınımı damar endotel yüzeyinin

etkilenmesi ile uyarılır. Kan akış hızının artması mekanik bir etki ile NO sentezini artırır ve sonuçta endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak da bilinen NO sentezlenir. nNOS nöronlarda ve merkezi sinir sisteminde haberci olarak kullanılan NO üretiminden sorumludur. iNOS ise inflamatuvar sitokinler ile indüklenen formdur. Tüm çekirdekli hücrelerde inflamasyon halinde iNOS aracılığı ile NO sentezlenebilir (105). eNOS ve nNOS izoformları retina ve retina vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda amakrin hücrelerde, iç nükleer tabakada ve fotoreseptörlerde nNOS varlığı gösterilmiştir (106). iNOS izoformu ise artmış göz içi basıncı ve üveit durumlarında kornea, iris, silier cisim, nöral retina, retina pigment epiteli, retinal glial hücreler ve optik sinir başında saptanmıştır (103).

Endotel kaynaklı NO cGMP bağımlı bir yol ile damar düz kas hücrelerinde gevşemeye sebep olur. Na ve K kanalları üzerinde direkt etkisi ile de vazodilatasyona katkı sağlar. NO ayrıca lökosit ile endotel hücresi arasındaki adezyonu önler, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu nedenle antiaterojenik özelliği vardır. Aynı zamanda nörotransmisyonu ve savunma mekanizmalarını düzenler.

### **2.8.6. Nitrik oksit ve Serbest Oksijen Radikalleri Arasındaki İlişki**

Süperoksit radikalleri NO'e karşı yüksek affiniteye sahiptir. NO<sup>-</sup> ve süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) arasında gerçekleşen reaksiyonla peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşur. Peroksinitrit oldukça güçlüdür ve DNA, lipit ve proteinlere zarar verir. Peroksinitritin konjuge asidi olan peroksinitröz asit (ONOOH) iki yolla metabolize olur. İlk yolda nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) oluşur, bu yolda oksidan ürünler yoktur. İkinci yolda ise OH<sup>-</sup> ve nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) meydana gelir ve bu ürünler yağ asitlerinin oksidasyonuna ve aminoasit nitrasyonuna yol açan güçlü oksidanlardır. CO<sub>2</sub> peroksinitrit aktivitesini etkileyerek nitroperoksikarbonat (ONOOCO<sub>2</sub>) oluşturur ayrıca peroksinitritin hem yıkımını artırır bir yandan da peroksinitrit aracılı nitrasyonu 2 kat artırır (103,106).

Oksidazlar ve oksijenazlar serbest oksijen radikal kaynaklarıdır ayrıca vazoaktif bir molekül olan NO'in sinyal iletimini bozarlar. Böylece prooksidan bir ortam meydana gelir.

### 2.8.7. Nitrasyonun Oluşturduğu Hasar

Proteinlerin aromatik nitrasyonu, proteinlerin tirozin rezidülerinin nitrasyonu ile karakterizedir. Bu reaksiyonlar sonucunda proteinin fonksiyonu bozular. 3-nitrotirozin, 3-bromotirozin ve 3-klorotirozin protein nitrasyonunu gösteren belirteçlerdir.

Peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) ve nitorjendioksit ( $\text{NO}_2^-$ ) gibi reaktif nitrojen ürünleri ile doymamış yağ asitleri arasında lipit oksidasyon ve nitrasyonu gerçekleşir. Lipit nitrasyon ürünleri nitrativ stresi gösteren belirteçlerdir (103).

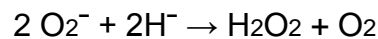
### 2.8.8. Antioksidan sistemler

Biyomoleküllerin oksidasyonunu önlemek amacı ile serbest radikal oluşumunu önleyen, oluşan serbest radikalleri metabolize eden ya da metabolize olmasını arttıran maddelere antioksidan denir. Antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılır.

Endojen antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Enzim olan endojen antioksidanlar; süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon S-transferazlar (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidazlardan oluşurken, enzim olmayan endojen antioksidanlar ise; melatonin, serüloplazmin, transferin, miyogloblin, hemogloblin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, urat, laktoferrin, albümini içerir (107).

### Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit radikalinin ( $\text{O}_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve moleküler oksijene ( $\text{O}_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Sitozolda ve mitokondride bulunan iki farklı izoenzimi vardır.

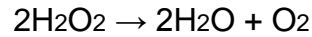


Metabolizmada fazla miktarda süperoksit ( $\text{O}_2^-$ ) oluşmasına karşın SOD sayesinde hücre içi süperoksit ( $\text{O}_2^-$ ) düzeyi düşük seviyelerde tutulmaktadır. Reaksiyonla membrandan geçemeyen süperoksit ( $\text{O}_2^-$ ) membranı geçebilen hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dönüşür. Bu da Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile toksik hidroksil radikaline ( $\text{OH}^-$ ) dönüşür. Bu

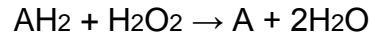
reaksiyonu kontrol etmek için SOD aktivitesinin artması ile oluşacak aşırı hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşumu katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile dengede tutulur.

### **Katalaz (CAT)**

Katalaz SOD'a benzer bir mekanizma ile hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) suya ( $H_2O$ ) ve oksijene ( $O_2$ ) parçalar ve hücreyi hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korur. Peroksizomlarda bulunur.

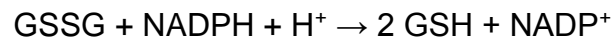
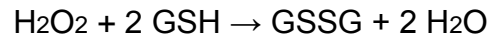


Ayrıca katalaz metanol ve etanol gibi alkollerin hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) varlığında formaldehit ve asetaldehite oksitler (peroksidaz etkisi).



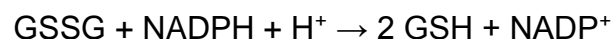
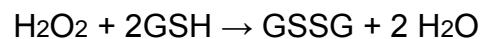
### **Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)**

Glutatyon peroksidaz glutatyonu (GSH) oksitler, hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) suya ( $H_2O$ ) dönüştürür. İki tipi vardır bu reaksiyonu yapan selenyuma bağımlı olan izoformudur. Mitokondri, sitozol ve hücre membranında bulunur.



### **Glutatyon redüktaz (GSH-Rd)**

Glutatyon redüktaz, hidrojen peroksidin ( $H_2O_2$ ) suya dönüşümü sırasında oluşan oksitlenmiş haldeki glutatyonu (GSSG) tekrar aktif haldeki indirgenmiş glutatyon (GSH) çevirir.



### **Glutasyon S-Transferaz (GST)**

Organizmaya yabancı maddeleri (ksenobiyotiklerin) biyotransformasyonunda görevlidirler. Özellikle lipit hidroperoksitlere karşı selenyum bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi gösterirler.

Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar serbest oksijen radikallerine karşı ilk savunma bariyerini oluşturan gruptur. Serbest radikalleri toksik olmayan moleküllere çeviren serbest radikal toplayıcılarıdır. Yapılarından bir hidrojeni vererek serbest radikalleri nötralize ederler. Bu grupta, albümin, ürik asit, bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin, transferrin, metiyonin, melatonin, glutasyon gibi maddeler yer alır.

Eksojen antioksidan maddelere ise vitamin A, B, C, E, folik asit, asetilsistein, non-steroid antiinflamatuvarlar, adenozin örnek olarak verilebilir.

### **Glutasyon (GSH)**

Tripeptit yapısında olan glutasyon önemli bir antioksidandır. Glisin, sistein ve glutamik asitten oluşur. Hücre içi glutasyonun büyük kısmı indirgenmiş (GSH), az bir kısmı da okside (GSSG) formda bulunur.

Glutasyonun antioksidan özelliğini tiyol grubu sağlar. Glutasyon hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil ( $OH^-$ ) gibi serbest oksijen radikallerini temizler ve serbest radikaller ile reaksiyona girerek hücreyi oksidatif strese karşı korur. Proteinlerin  $-SH$  gruplarını redükte halde tutarak inaktivasyonlarını engeller. Bazı ksenobiyotikler ile kovalent reaksiyona girerek hücreyi zararlı etkilerinden korur (104, 108).

### **Vitamin E (Tokoferol)**

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -tokoferol olarak tanımlanan bileşiklerin genel adı E vitamindir. En çok bulunanı ve biyolojik aktivitesi en yüksek olan  $\alpha$ -tokoferoldür. Süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^-$ ), singlet oksijen ( $O_2\bullet$ ), lipid peroksil radikalleri gibi bazı serbest radikallerin temizlenmesinde rol alır. Ayrıca membrandan lipit toplayıcı özelliği ile membrandaki doymamış yağ asitlerini serbest oksijen radikallerinin toksik etkisinden koruyarak lipit peroksidasyonuna karşı ilk savunma sistemini oluşturur.  $\alpha$ -tokoferolün  $OH$  grubundaki H kolaylıkla ayrılabilir bu özelliği sayesinde lipit peroksidasyonu

sırasında peroksil ve alkoksil radikalleri komşu yağ asidi ile birleşmeden önce  $\alpha$ -tokoferol ile birleşir ve böylece lipit peroksidasyonu da durmuş olur (104,108).

GSH-Px ve  $\alpha$ -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidanlardır.  $\alpha$ -tokoferol peroksitlerin oluşumunu engellerken, GSH-Px de oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırarak sinerjistik etki gösterirler (104,108).

### **Vitamin C (Askorbik asit)**

Metabolizmada birçok hidrosilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev yapar. Çok güçlü bir indirgeyicidir ve süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidroksil ( $OH^-$ ) radikallerini temizler.

C vitamininin antioksidan özelliğinin yanında oksidan özelliği de vardır. Fenton reaksiyonu için gerekli olan ferri demiri ferro demire indirger. Ferro demir hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile reaksiyona girer ve hidroksil radikalini ( $OH^-$ ) oluşturur. Bu özelliğinden dolayı C vitamini prooksidan etki oluşturur (104,108).

### **Vitamin A**

Ön maddesi olan  $\beta$  karoten güçlü bir singlet oksijen temizleyicisidir. Hidroksil ( $OH^-$ ), peroksil ( $ROO\cdot$ ) ve alkoksil ( $RO\cdot$ ) radikalleri ile de etkileşime girerek lipit peroksidasyonunu önlerler (104,108).

### **Melatonin**

Pineal bezden salgılanan bir hormondur. Hidroksil radikalının güçlü bir temizleyicisidir. Lipofilik olması nedeni ile kolaylıkla hücre içine girebilir. Nükleusa kadar ulaşarak DNA'yı oksidatif stresin etkilerine karşı koruyabilecek güçtedir. Yüksek konsantrasyonları dahi toksik etki yaratmaz ve vitaminler gibi prooksidan özellikleri yoktur. Yaşla birlikte üretimi azalır (104,108).

### **Bilirubin**

Proteinlerin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda lipit peroksidasyonunu önlemeye yardımcıdır (104,108).

### **Albümin**

Plazma sülfidril gruplarının ana kaynağıdır. Hipokloridin (HOCl) güçlü bir temizleyicisidir (104,108).

### **Ürik asit**

Hidrofilik özelliktedir. Pekçok serbest oksijen radikalini temizler. Geçiş metalleri bağlayarak vitamin C'nin oksidasyonunu engeller (104,108).

## **2.9. Oksidatif Stres, Nitratif Stres ve Glokom**

Glokom bilindiği gibi retina ganglion hücrelerinin ilerleyici kaybı ile karakterize bir optik nöropatidir. Glokom etyopatogenezinde GİB artışı en önemli etken olmakla birlikte başka faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Göz içi basıncı ölçülebilir ve medikal tedavi ile kontrol edilebilir bir değer olması nedeni ile hastalığın takip ve yönetiminde en önemli faktörlerden biridir. Artmış göz içi basıncı nöronal, biyokimyasal ve iskemik hasar süreçlerinin tetiğini çeker ve progresyonda da oldukça önemlidir. Ancak bu süreçleri başlatan ve etkileyen tek faktör tek başına artmış göz içi basıncı değildir. Artmış glutamat düzeyleri, NO metabolizmasındaki değişiklikler, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif hasar, spesifik genlerde meydana gelen mutasyonlar, toksik etkiler ve artmış GİB'na bağlı mekanik hasar glokom gelişimine katkı sağlar (109,110). Yapılan bu çalışmalar glokom etyopatogenezinin multifaktöryel bir süreç olduğunu göstermektedir. Çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin hepsi patogenez sürecinde etkilidir.

Mekanik kompresyon ve vasküler iskemi nöronal hasarın başlamasında ve glokom progresyonunda etkilidir. Göz içi basınç artışı da mekanik kompresyon teorisine göre glokom için en önemli risk faktörüdür. Oksidatif stres de trabeküler ağ dejenerasyonu ile GİB artışında tetiği çeken mekanizmalardan biridir. Yapılan çalışmalarda glokom hastalarının trabeküler ağ hücrelerindeki DNA hasarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve hem GİB artışının hem de görme alanı defektinin oksidatif DNA hasarının miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Glokomda görme alanı kaybı,



retinal ganglion hücre apoptozisi, iç nükleer ve sinir lifi tabakalarında inceme ve optik sinirde aksonal kayıp sonucu gerçekleşir. Hayvan modellerinde artmış GİB'nin retinal hücrelerde apoptozisi arttırdığı, nNOS ekspresyonunu indüklediği ve sonuçta protein nitrasyonuna yol açtığı görülmüştür. Oluşan nitratif stres de hastalığın progresyonu ve oküler dejenerasyonu arttırmaktadır (109). Episkleral venlerin koterizasyonu ile oluşturulan deneysel glokom modellerinde serbest oksijen radikallerinde, nitrit düzeylerinde ve lipit peroksidasyonunda artış olduğu görülmüştür. Yine episkleral venlere hipertonic salin enjeksiyonu yapılarak oluşturulan glokom modellerinde de retina ganglion hücrelerini içeren iç retina tabakalarında protein oksidasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (111).

Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri apoptozisin önemli düzenleyicileri arasındadır. Apoptozis ekstrinsik ve intrinsik yol olmak üzere iki yolak üzerinden gerçekleşir. Ekstrinsik yolakta TNF- $\alpha$  ve Fas ligand birleşmesi ile kaspaz-8 aktive olur. İntrinsik yolak da ise mitokondriyal sitokrom-c, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) ve prokaspaz-9 kompleksinin birleşmesi ile kaspaz-9 aktive olur. Her iki yolak kaspaz-3'ün aktivasyonunu sağlar ve hücre sel ve nükleer değişiklikler başlar. Nitratif ve oksidatif stres c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz üzerinden kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptotik hücre ölümüne yol açar. NO direkt olarak mitokondriyal sitokrom-c salınımını artırır. NO'in yüksek konsantrasyonları DNA hasarına ve p-53 üzerinden apoptozise yol açar. Ayrıca NO anti-apoptotik bir protein olan nükleer faktör- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) inhibitörü olan I $\kappa$ B $\alpha$  ekspresyonunu arttırarak apoptozisi artırır. Oksidatif stres ise NO'den farklı olarak I $\kappa$ B kinazı (IKK) aktive ederek I $\kappa$ B $\alpha$  fosforiller ve NF- $\kappa\beta$  aktive olur. NO ise IKK aktivasyonunu önler. Sonuçta apoptozis reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri arasındaki dengeye bağlıdır (103).

Oküler perfüzyon basıncındaki sirkadien dalgalanmalar, oküler kan akımının stabil olmadığı normal basınçlı hastalarda reperfüzyon hasarı ve oksidatif stres ile glokomatöz hasara yol açar. Bu hastalarda süperoksit ( $O_2^-$ ) ve  $H_2O_2$  düzeyleri artmıştır.

Endojen oksidatif stres vasküler disregülasyona yol açarak glokom gelişimine katkı sağlar. Vasküler disregülasyon sonucu iskemi ve reperfüzyon hasarı gelişir ve oksidatif hasarı tetikler. Endotel fonksiyonlarını etkilemeleri nedeni ile vasküler disregülasyon ve oksidatif hasar arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Endotel, endotelin ve NO salınımı ile vasküler permeabiliteyi düzenler. Endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktör ajandır, endotelinin etkisi NO ile dengelenmeye çalışılır ancak NO fazlalığı trabeküler ağdaki metabolizmayı bozar. Endotelin fazlalığı da vazaokonstriktör etkisi nedeni ile trabeküler ağ yapısını ve GİB regülasyonunu olumsuz yönde etkiler (112). Yapılan çalışmalarda glokomlu hastaların aköz sıvısında endotelin miktarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür ve trabeküler ağda görülen iskemiye yol açan etkenlerden biri olduğu görüşüne varılmıştır (109).

Endotelin-1 vazokonstrüksiyon yapıcı etkisinin yanında ATP bağımlı Na-K pompasının fonksiyonunu bozarak da iskemiye yol açar. NO de artan vasküler tonusa karşı kompensatuar olarak salgılanır ancak tek görevi vasküler tonus üzerine değildir. Vazodilatasyon etkisinin yanında nöronal fizyoloji, hücre içi mesaj ve Na pompası üzerine de etkileri vardır (109). Ayrıca NO ortamdaki süperoksit anyonları ile birleşerek nörotoksik bir bileşik olan peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) radikalini de oluşturur. NO artışı glutamat salınımını da arttırarak apoptozisi başlatır. Bu hücreyel olaylar yalnızca retinal nöronlarda meydana gelmez, aynı zamanda optik yolağın proksimal nöronlarında da görülür. Yapılan deneysel çalışmalarda deneysel glokom oluşturulan maymunların lateral genikulat nükleuslarında peroksinitrit radikali ve NO düzeyleri kontrol grubuna göre 8 kat yüksek bulunmuştur (113).

NO'in glokomda retinal gangliyon hücre hasarındaki rolünü gösteren bir çalışmada PAAG modeli geliştirilen ratların optik sinir başında NOS izoformlarının artmış olduğu saptanmıştır. NOS'ın üç izoformu da değişen düzeylerde astrosit ve vasküler endotel hücrelerinde arttığı gösterilmiştir. NOS artışına bağlı olarak da NO sentezi artmıştır. NO'in yol açtığı toksisite de incelenen dokuların histokimyasal olarak nitrotirozin ile boyanması ile gösterilmiştir. Nitrotirozin ile pozitif boyanması optik sinir başı dokusunun peroksinitrit hasarına uğradığını göstermektedir (106).

Glokomda oluşan retina ganglion hücre hasarı multifaktöriyel bir süreçtir. Oksidatif stres optik sinir başı kan akımında otoregülasyonu, trabeküler ağda da aköz hümör dışı akımını bozarak glokom gelişimine katkı sağlar. Ayrıca oksidatif stres kaspaz sistemi ve glutamat/glutamin siklusu üzerinden direkt olarak retina ganglion hücre hasarı yapabilir. Artmış glutamat düzeyleri nörotoksik etki yaratır (111).

Organizmada artan oksidatif stresin yarattığı hasara karşı süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ya da glutatyon ve askorbik asit şeklinde düşük molekül ağırlıklı antioksidan sistemler devreye girer. Askorbik asit gözyaşı film tabakası, kornea, aköz ve vitreusda bulunur ve serbest radikallere karşı koruyucudur. Diğer bir antioksidan molekül olan glutatyon da genotoksik ajanlara karşı bir savunma bariyeri oluşturur (109).

Serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış, ATP sentezinde azalma ile birlikte mitokondriyal disfonksiyona yol açar.

Oksidatif stresin glokom patogenezindeki rolünü araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda serumda ve aközde lipid peroksidasyonu gösteren malondialdehit, protein oksidasyonun göstergesi olarak protein karbonil, ileri okside protein ürünleri, NO gibi prooksidanlar ve bunları kompanse eden süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, myeloperoksidaz, paraoksanaz, glutatyon, askorbik asit, vitamin A, vitamin E, transferrin gibi antioksidan düzeyleri çalışılmıştır.

Sonuç olarak oksidatif stres gözün hemen hemen tüm katmanlarını etkiler. Katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, proliferatif retinopatiler ve glokom patogenezinde özellikle de psödoeksfolyatif glokom patogenezi ve progresyonunda da oksidatif stresin önemli etkisi vardır.

## **2.10. Psödoeksfolyasyon Sendromunda Oksidatif Stresin Önemi**

PES gelişimini açıklayan birçok teori olmasına rağmen patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sistemik ve yaşa bağlı gelişen kronik bir süreç olması nedeni ile oksidatif stresin de süreçte rol aldığını düşündürmektedir.

Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar son 10 yıl içinde artış göstermiştir. Serbest oksijen radikallerinin direkt ölçümü zor olduğu için

oluşan hasar sonucunda ortaya çıkan ara ya da son ürünler ve antioksidan enzimler ile moleküllerin ölçümü yapılarak oksidatif stres ile PES arasındaki ilişki araştırılmıştır.

PES ile ilgili yapılan antioksidan çalışmalarının ilki askorbik asitle ilgili olan çalışmalardır. PES'li hastalardan alınan ön kamara sıvılarında antioksidan özellikle olan askorbik asitin kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüştür. Azalan askorbik asit UVA'nın zararlı etkilerini artırır, hücre membranında lipit peroksidasyonunu hızlandırır ve serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonunu yavaşlatır (66). Askorbik asitten başka antioksidan özelliği olan vitamin A ve E düzeylerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise PES ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (75). Enzim niteliğindeki antioksidanlarla yapılan çalışmalarda ise SOD enzim aktivitesinin ön kamara sıvısında yapılan bir çalışmada artmış (114) lens epitel hücrelerinde yapılan bir başka çalışmada da kontrol grubuna göre artmış olduğu (115), ancak serumda yapılan bir diğer çalışmada ise PES grubunda SOD enzim aktivitesinin düşük olduğu görülmüştür (116). Katalaz aktivitesinin ölçüldüğü bir çalışmada ise katalaz düzeyinin PES ve PEG olgularının aköz ve serum örneklerinde kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (117). Yılmaz ve arkadaşlarının serumda, Ferreira ve arkadaşlarının aközde yaptığı çalışmada ise katalaz düzeyleri bakımından PES ve kontrol grupları arasında fark olmadığı görülmüştür (71,114). Antioksidan bir enzim olan ve yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) bağlanarak, düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) oksidatif hasardan koruyan paraoksanaz (PON) ile pürin ve serbest radikal metabolizmasında görevli ksantin oksidaz, adenozin deaminaz (ADA) enzimlerinin PES patogeneziindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, PES'de serum PON aktivitesi düşük, ksantin oksidaz, ADA aktivitesi ile nitrit düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (118).

Glutamin, glisin ve sistein aminoasitlerinden oluşan tripeptit yapısındaki glutatyon (GSH) en önemli endojen antioksidanlardan biridir. Gartaganis ve arkadaşlarının PES gelişiminde oksidatif stresin rolünü araştırdıkları çalışmada aköz GSH düzeyleri kontrol grubuna göre düşük,

glutatyondisülfid (GSSG) düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. GSH/GSSG oranı kontrol grubuna göre 2 kat azalmıştır. GSH/GSSG oranındaki bu değişiklik hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) toksik etkisini azaltmada yetersiz kalır (119). Yine aynı grubun lens epitel hücrelerinde yaptıkları çalışmada da benzer şekilde GSH düzeyleri 2 kat azalmış, ancak aközde yapılan çalışmadan farklı olarak GSSG düzeyleri ise PES grubunda 2.2 kat azalmıştır. Bu durum lens epitel hücrelerinde artmış oksidatif stres varlığını desteklemektedir (120).

PES olgularında eser elementler üzerine yapılan bir çalışmada PES olgularının lens hücrelerinde çinko ve bakır düzeyleri araştırılmıştır. Eser elementler biyokimyasal olaylarda önemli role sahiptirler. Çinko, bakır ve mangan SOD aktivitesi için gerekli kofaktörlerdir. Aynı zamanda çinko lens metabolizmasında rol alır, düşük çinko ve bakır düzeyleri katarakt gelişiminde etkilidir. Çinko ve bakır antioksidan olarak da görev yaparlar. Lens hücrelerinde yapılan bu çalışmada çinko ve bakır düzeyleri PES olgularında düşük saptanmıştır. Bu durum PES'da antioksidan savunma sistemlerinde eksiklik olduğunu göstermektedir (63).

Ksenobiyotikleri biyotransformasyonunda görevli GST enziminin PES hastalarının iris, lens epiteli ve silier proseslerinde azalmış olduğu gösterilmiştir (80).

NO, L-arjininden NOS ile sentezlenen serbest radikal özelliğinde bir biyomoleküldür. En önemli endotelial kaynaklı gevşetici faktörlerden biridir. Aköz hümeör dinamiklerinin, oküler kan akımının regülasyonu, nöral prosesler ve apoptoz yolu ile gerçekleşen retina ganglion hücre ölümünün kontrolünü düzenler. NO düzeyleri ile PES arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar yapılarak patogenez üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Homosistein ve NO'nun serum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PES ve PEG olgularının NO düzeyleri PAAG ve kontrol olgularına göre yüksektir ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Homosistein düzeyleri de NO gibi PES ve PEG olgularında yüksek bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (121). Aköz ve serum örneklerinde yapılan bir başka çalışmada ise aköz ve serum NO düzeyleri PES ve PEG grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Aköz NO değerlerindeki bu yükseklik istatistiksel

olarak anlamlı iken serumdan elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı çalışmada NO ile birlikte VEGF düzeyleri de araştırılmıştır. Vasküler endotelial hücreler için büyüme faktörü olan VEGF hipoksi durumunda artmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda diabetik retinopati, neovasküler glokom, PAAG, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve üveit ile VEGF ilişkisi araştırılmış ve bu süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. PES ve PEG olgularında elde edilen sonuçlarda hem aköz hem de serum VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (122).

Lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyleri ile PES ilişkisi araştırılarak oksidatif stresin etkisi araştırılmıştır. Serum ve aköz örneklerinde yapılan farklı çalışmalarda MDA değerlerinin PES'de artmış olduğu gösterilmiştir (115,71,119). Protein oksidasyonu da oksidatif stresin etkilerini gösterebilir ve bu amaçla protein karbonil grupları belirteç olarak kullanılabilir. Serum ve aköz örneklerinde protein karbonil gruplarının ölçüldüğü bir çalışmada PES olgularında protein karbonil düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (123).

Ekstrasellüler matriks metabolizması, vasküler hasar ve nörodejenerasyon patofizyolojisinde rolü olduğu bilinen homosistein; PES'de MMP-TIMP arasındaki dengenin bozulması ile anormal matriks oluşumuna yol açarak, vasküler hasar ile progresif obliteratif vaskülopati yaratarak ve retina ganglion hücre ölümünü hızlandırarak patogenezde rol alır. Yapılan farklı çalışmalarda homosistein düzeylerinin serum, aköz ve gözyaşında artmış olduğu gösterilmiştir. (124,125). Homosistein metabolizmasında kofaktör olarak rol alan vitamin B6, B12 ve folat düzeyleri ise PES olgularında düşük bulunmuştur (126).

Hücrel stres durumunda NF- $\kappa$ B, MMP, TGF- $\beta$  gibi moleküllerin ekspresyonu artar ve hücre hasarı meydana gelir. Oluşan inflamatuvar süreç yaşa bağlı dejeneratif hastalıklarda ve fibrozis sürecinde etkilidir. PEM oluşum sürecinde de kronik oksidatif stres ve inflamasyon rol alır. Hipoksi, UV, sitoprotektif genlerin disregülasyonu oksidatif stres yaratır. In vitro çalışmalarda hipoksi ve oksidatif stres ile IL-6,IL-8, TGF- $\beta$ 1, LOXL1, TIMP ve

elastik lif proteinleri gibi pek çok anahtar molekülün indüklenemediği gösterilmiştir. MMP-TIMP dengesinin bozulması, proinflatuar ve profibrotik mediatörlerde artış ile ekstrasellüler matriks yapımında artış, yıkımında azalma meydana gelir ve PEM birikir. PEM trabeküler ağda dışa akım direncini artırır ve GİB'inin artmasına, retina ganglion hücre hasarına yol açarak PEG gelişimine neden olur (5).

Oksidatif stresin PES üzerindeki etkisini göstermeye yönelik yapılan çalışmalardan biri de Zenkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkisi birlikte değerlendirilmiştir. Yüksek riskli GG haplotipine sahip PES hastalarından alınan tenon kapsülüne ait fibroblastlar hücre kültüründe çoğaltılarak; PES patogenezinde etkisi olduğu düşünülen TGF- $\beta$ 1, IL-6, homosistein, UV ışın, oksidatif stres oluşturmak amacı ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hipoksik ortam yaratmak için %2 O<sub>2</sub> giderek artan konsantrasyonlarda uygulanmıştır. LOXL1 ekspresyonunun TGF- $\beta$ 1, hipoksi, oksidatif stres ve UV ışın etkisi ile arttığı görülmüştür. PEM'in en önemli bileşeni olan fibrilin-1 ve fibrogenezde anahtar mediatör olan TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunun ise TGF- $\beta$ 1, oksidatif stres, IL-6 ve UV ışın ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca TGF- $\beta$ 1, IL-6, homosistein, UV ışın, hipoksi ve oksidatif stresin fibrogenez üzerindeki etkilerini göstermek için spesifik antikolar kullanılarak immünohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır. tenon fibroblast kültürlerinde TGF-  $\beta$ 1 ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sonrası LOXL1 ve elastin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmam genetik ve genetik olmayan faktörlerin PES gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. TGF-  $\beta$ 1 ve oksidatif stres PEM fibrillerinin oluşumu ve çapraz bağlanmasında etkili olduğunu desteklemektedir (127).

Fibrozis ve oksidatif stresin etkisi ile anormal matriks metabolizması sonucu PEM oluşur. Oksidatif stresin yarattığı olumsuz etkileri önleyen antioksidan savunma mekanizmaları ise koruyucu etki gösterir. Sonuç olarak oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması PES patogenezi üzerinde etkilidir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgu Seçimi ve Değerlendirmesi

Bu çalışmaya daha önce proje kapsamında yürütülen 'Psödoeksfoliyasyon Sendromlu ve Psödoeksfoliyasyon Glokomlu Olgular İle LOXL1 Gen Polimorfizminin İlişkisi' başlıklı çalışmadaki olgular alınmıştır. Bu çalışma Mayıs 2011-Ocak 2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD Glokom Birimi'ne başvuran 50 yaş üstü 58 PEG, 47 PES olgusu ile rutin göz muayenesine gelen 134 normal olgu olmak üzere toplam 239 kişiyi içermektedir. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.Nisan.2012 3 no'lu karar ile onay alındı.

Araştırma için daha önce çalışma kapsamına alınan tüm olgular tekrar kontrol vizitine çağrıldı. Çalışmamızın protokolüne uygun olarak sistemik hastalıklar (diabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, tiroid, romatizmal hastalıklar ve diğer), kullandıkları ilaçlar, antioksidan kullanımı ve sigara kullanımı açısından sorgulandı. Olguların oftalmolojik muayenelerinde: refraksiyon kusuru, Snellen eşelinde görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB) (Goldmann aplanasyon tonometresi ile iki kez) ölçümü, biomikroskopik muayenesi (sikloplejik damla ile pupilla dilatasyonu sağlanarak), fundus değerlendirmesi 78D Volk lens ile yapıldı ve cup/disk (C/D) oranı ile fundus bulguları kaydedildi. Görme alanı ölçümleri Zeiss Humphrey alan analizörü (White to white threshold perimetri 30-2 programı) ile değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre olgular PES, PEG ve kontrol grubu olarak ayrıldı. PES grubuna alınma kriteri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nın altında bulunması, 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunması, 3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5'ten daha az ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2'den düşük olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde hasar olmaması. PEG grubuna alınma kriteri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nın üstünde bulunması 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunması, 3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5'ten daha fazla ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2'den yüksek olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde hasar olması 5) Bu kriterlerin daha önce saptanarak



antiglokomatöz tedavi ile cerrahi tedavi uygulanarak takipte olması. Kontrol grubuna alınma kriterleri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nin altında bulunması, 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunmaması, 3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5'ten daha az ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2'den düşük olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde hasar olmamasıdır.

Oksidatif stres belirteçleri olarak malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon (GSH) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri araştırılmıştır. Bunun için antekübital 10 ml venöz kan örneği NaEDTA'lı ve jelli antikoagülsüz tüplere alındı. Alınan venöz kan örnekleri ışıktan korunarak soğutulmuş kaplar içinde kısa sürede laboratuara ulaştırıldı. Glutatyon tayini için eritrosit paketleri hazırlandı, diğer belirteçlerin ölçümü için serum ayrıldı ve tüm numuneler -80°C'de ependorf içinde saklandı. LOXL1 gen polimorfizmi daha önce melting curve analiz yöntemi ile üç SNP için çalışılmış olup hasta/olgu kayıtlarında mevcuttu.

### **3.2. Kan Örneklerinden Oksidatif Stres Belirteçlerinin Çalışılması**

#### **3.2.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçümü**

MDA ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının MDA'nın asidik ortamda thiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi prensibine dayanan yöntemi uygulanarak yapıldı. Serum numunesinden 0.5'er ml alınarak her birinin üzerine %8.1 sodyum dodesil sülfattan 0.2 ml, pH'ı 3.5 olan %20'lik asetik asitten 1.5 ml ve %0.8 thiobarbitürik asit solüsyonundan 1.5 ml eklenerek karıştırıldı ve 95°C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 5 ml n-Butanol/Piridin (15/1;v/v) eklendi. 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek üst tabakanın absorbansı 532 nm'de ölçüldü (128).

#### **3.2.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi**

SOD aktivitesi fotoredükte riboflavin ve oksijenin reaksiyonu ile oluşan süperoksitin, nitrobluetetrazolium'u redükte etmesinin SOD tarafından inhibe edilmesi temeline dayanan, Fridovich ve Beuchamp'ın yönteminin Winterbourn ve arkadaşları tarafından modifiye edilen şekliyle ölçüldü. 0.05

ml örnek üzerine 100 ml'sinde 1.5 mg NaCN içeren 0.1 M EDTA'dan 0.2 ml., 1.5 mM NBT'den 0.1 ml eklendi ve 60x15x20 cm boyutlarında ve 15 W bir floresanla üniform aydınlatılan lüminasyon kutusuna konuldu. 15 dakika bekletildikten sonra örnek konmayan tüp kör olarak kullanılarak, 560 nm'de absorbansları ölçüldü. SOD standartının verdiği inhibisyon grafiğine işlenerek örneklerin SOD aktivitesi bulundu. Bir SOD ünitesi NBT redüksiyonunun maksimum inhibisyonunun yarısını sağlayan enzim miktarı olarak tanımlandı. Enzim aktivitesi eritrositlerde U/mg protein olarak verildi (129).

### 3.2.3. Katalaz Ölçümü

Katalaz tayininde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile eritrosit hemolizatının inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan hidrojen peroksidin amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik olarak ölçümü temeline dayanan bir metod kullanıldı (130).

### 3.2.4. Glutasyon Düzeylerinin Ölçümü

Eritrosit paketinde glutasyon ölçümü, hafif alkali ortamda 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asidin (DTNB, Elman reaktifi), dokudaki alifatik tiyol bileşikleriyle reaksiyonu sonucu her molekül tiyol başına oluşan, p-nitrofenol anyonunun miktarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (131).

### 3.2.5. Nitrik Oksit Düzeylerinin Belirlenmesi

Nitrik oksit çok kuvvetli bir molekül olduğu için direkt ölçümü çok güçtür. Bu nedenle biyolojik sıvılarda NO'nin stabil oksidasyon ürünleri olan nitrat (NO<sup>-3</sup>) ve nitrit (NO<sup>-2</sup>) düzeyleri in vivo ve in vitro NO markırı olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda serum örneklerindeki nitrit miktarı Cortas ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi.

Kullanılan çözeltiler:

Kadmiyum granüllerinin aktive edilmesi: Kadmiyum granülleri 2,5–3g ağırlığında tartıldı. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde tutulan kadmiyum granülleri distile su içerisinde üç defa yıkandı. CuSO<sub>4</sub>'ta iki dakika bekletilen granüller daha

sonra glisin-NaOH tamponu ile üç defa yıkandı ve 10 dakika içerisinde kullanıldı.

Glisin-NaOH tamponu: 15g glisin distile suda çözüldü. 2mol/L NaOH ile pH 9,7'ye tamamlandı.

Renklendirici: 1g sülfanilamid, 0.1g N-1-naftiletilediamin.

Yöntem: Deproteinizasyon işlemi için 0,5 ml homojenata, 2 ml NaOH, 2,5 ml ZnSO<sub>4</sub> ilave edilip 10 dakika beklenildi. 3500xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve supernatant alındı. Bakır kaplı kadmiyum granülleri üzerine 1ml glisin tamponu eklendi. Üzerine 1ml deproteinize süpernatant eklendi. Üzerine 2 ml deiyonize su ilave edildi. Oda ısısında 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyon karışımından 2 ml alınıp üzerine 2,5 ml deiyonize su ve 2 ml renklendirici ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra 545 nm'de köre karşı okundu.

Stok standart olarak 1mmol/L lik stok NaNO<sub>2</sub> çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden, distile su ile seyreltme yoluyla 10 µmol/L ile 100 µmol/L arasında bir seri dilüsyonla standart grafiği çizildi. NO değerleri µmol/L olarak hesaplandı (132).

### 3.3. İstatiksel Analiz

Bu çalışma IBM SPSS Statistics 20'de değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklerde t testi ve Tek yönlü varyans analizi uygulanmış ve ortalama ± standart olarak verilmiştir. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U test ve Kruskal Wallis test uygulanmış ve medyan(%25-%75) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson Chi-Square, Pearson Exact Chi-Square, Continuity Correction Chi-Square ve Fisher's Exact Test ile analiz edilmiş ve n sayıları ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistiksel önemlilik düzeyi olarak p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

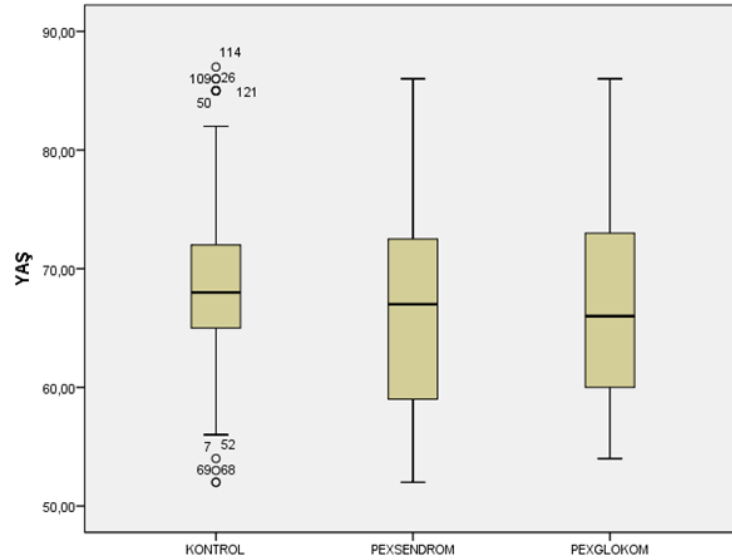
Çalışma Mayıs 2011-Ocak 2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD Glokom Birimi'ne başvuran ve daha önce LOXL1 gen polimorfizmi çalışılmış 50 yaş üstü 58 PEG olgusu ve 47 PES olgusu ile sağlıklı 134 kişiden oluşan toplam 239 kişi dahil edildi. Olguların demografik ve klinik dağılımları tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol (n=134)	PES (n=47)	PEG (n=58)	p değeri
Ort. Yaş	68	67	66	0.107
Ort. Yaş median	65-72	59-72.75	60-73	
Kadın (n%)	77 (%57)	27 (%48)	20 (%34)	
Erkek (n%)	57 (%43)	20 (%42)	38 (%66)	
Kadın Ort. Yaş	69.79±7.42	67.52±9.28	66.8±8.38	0.214
Erkek Ort. Yaş	67.49±7.13	64.49±7.47	67.03±8.38	0.424
Ort. GİB (mmHg)	14.50	14.00	14.25	0.621
Ort. GİB median	13-16	12.625-15.875	12-17	

Olguların yaş ortalamaları kontrol grubunda 68 (median 65-72), PES grubunda 67 (median 59 -72.75), PEG grubunda ise 66 (median 60-73)'dir. Grupların yaş dağılımları arasında fark bulunmamaktadır (p=0.107). Olguların cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde kontrol grubunda %57 kadın %43 erkek, PES grubunda %48 kadın %42 erkek, PEG grubunda ise %34 kadın %66 erkek idi. Kadın olguların yaş ortalaması kontrol grubunda 69.79±7.42, PES grubunda 67.52±9.28, PEG grubunda ise 66.8±8.38 olup gruplar arasında fark yoktur (p=0.214). Erkek olguların yaş ortalaması kontrol grubunda 67.49±7.13, PES grubunda 64.49±7.47, PEG grubunda ise 67.03±8.38 olup gruplar arasında fark yoktur (p=0.424). GİB açısından karşılaştırılma yapıldığında ise ortalama GİB kontrol, PES ve PEG gruplarında sırasıyla 14.50 (median13-16), 14 (median12.625-15.875), 14.25 (median12-17) mmHg olarak ölçülmüştür. Gruplar arası GİB değerlerinin

dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (PEG olguları tedavi altındadır) ( $p=0.621$ ).



Şekil 4.1. Grupların yaş dağılımları

Olguların eşlik eden sistemik hastalıklara göre dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların eşlik eden sistemik hastalıklara göre dağılımları

	Kontrol (n=134)	PES (n=47)	PEG (n=58)	p değeri
DM (n%)	42 (%30)	13 (%27)	15 (%26)	0.718
Hipertansiyon (n%)	40 (%30)	25 (%53)	20 (%34)	0.016
KAH-Lipidemi (n%)	18 (%13)	13 (%27)	11 (%19)	0.084
Sistemik hast. olmayanlar	58	13	26	-

Olguların eşlik eden sistemik hastalık dağılımları incelendiğinde kontrol grubunda %30 DM, %30 hipertansiyon ve %13 koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi, PES grubunda %27 DM, %53 hipertansiyon ve %27 koroner

arter hastalığı ve hiperlipidemi, PEG grubunda ise %26 DM, %34 hipertansiyon ve %19 koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi görülmektedir. Gruplar arasında DM ve koroner arter hastalığı-hiperlipidemi yönünden istatistiksel olarak fark saptanamazken ( $p=0.718$  ve  $p=0.084$ ), hipertansiyon görülme sıklığı PES grubunda daha fazla olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır ( $p=0.016$ ).

Olguların LOXL1 geninin 3 SNP (rs3825942, rs1048661, rs2165241) analizi ile ulaşılan genotipik dağılımları tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların genotipik dağılımları

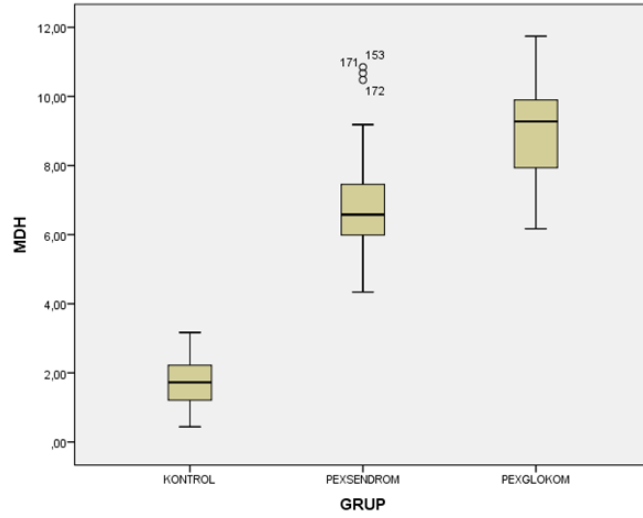
	rs3825942			rs1048661			rs2165241		
	GG	GA	AA	GG	GT	TT	CC	CT	TT
Kontrol (n=134)	84	46	4	68	52	14	38	71	25
PES (n=47)	47	0	0	31	16	0	2	18	27
PEG (n=58)	58	0	0	46	12	0	3	18	37

Olguların genotipik dağılımı incelendiğinde kontrol grubunda rs3825942 GG genotipinde 84, GA genotipinde 46, AA genotipinde 4, rs1048661 GG genotipinde 68, GT genotipinde 52, TT genotipinde 14, rs2165241 CC genotipinde 38, CT genotipinde 71, TT genotipinde 25 hasta bulunmaktadır. PES grubundaki toplam 47 hastanın hepsi rs3825942 GG genotipindedir. PES grubunda rs1048661 GG genotipine sahip 31, GT genotipine sahip 16, rs2165241 CC genotipine sahip 2, CT genotipine sahip 18, TT genotipine sahip 27 hasta bulunmaktadır. PEG grubunda da PES grubunda olduğu gibi hastaların hepsi rs3825942 GG genotipindedir. PEG grubunda rs1048661 GG genotipine sahip 46, GT genotipine sahip 12, rs2165241 CC genotipine sahip 3, CT genotipine sahip 18, TT genotipine sahip 37 hasta bulunmaktadır.

Olguların gruplara göre oksidatif stres belirteç düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırılması tablo 4.4'te verilmiştir.

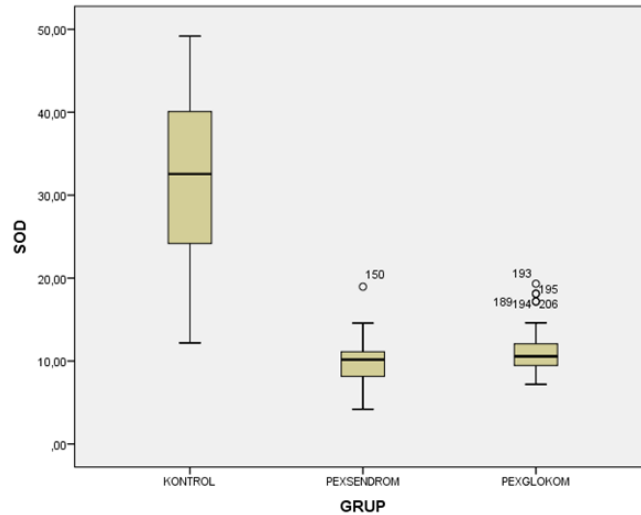
Tablo 4.4. Olguların gruplara göre oksidatif stres belirteç düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırma

	Kontrol median (%25-%75)	PES median (%25-%75)	PEG median (%25-%75)	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
MDA (nmol/mL)	1.72 (1.21-2.22)	6,58 (5,96-7,68)	9,28 (7,94-9,91)	p<0.001	p<0.001	p=0.017
SOD (U/mL)	32.55 (24.14-40.11)	10.16 (8.12-11.22)	10.57 (9.44-12.09)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
Katalaz (U/L)	50.79 (45.61-56.33)	27.65 (24.23-31.15)	30.20 (27.26-35.00)	p<0.001	p<0.001	p=0.590
GSH ( µmol/ml)	3.74 (2.42-5.31)	6.84 (5.26-7.82)	6.31 (4.08-8.20)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
NO (µmol/L)	39.50 (25.06-49.71)	40.43 (32.43-53.71)	24.80 (19.97-38.83)	p=0.606	p<0.001	p<0.001



Şekil 4.2. MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı

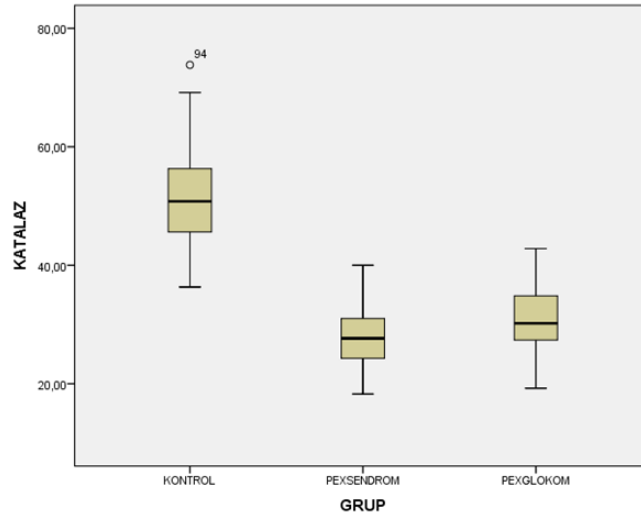
Olguların gruplar bazında oksidatif stres belirteçleri incelendiğinde malondialdehit (MDA) düzeylerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.2'de gösterilmiştir. MDA ortalamaları kontrol grubunda 1.72 (median 1.21-2.22), PES grubunda 6,58 (median 5,96-7,68) ve PEG grubunda 9,28 (median 7,94-9,91) nmol/ml olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.017$ ).



Şekil 4.3. SOD enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı

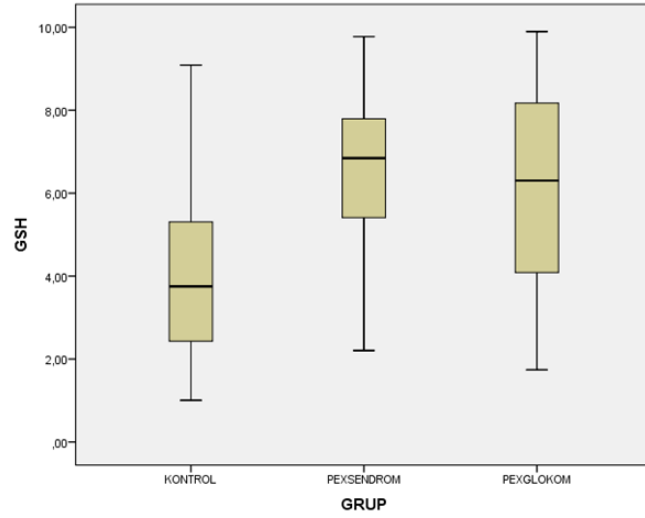


Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı şekil 4.3'te gösterilmiştir. SOD enzim aktivitesi ortalamaları kontrol grubunda 32.55 (median 24.14-40.11), PES grubunda 10.16 (median 8.12-11.22) ve PEG grubunda 10.57 (median 9.44-12.09) U/ml'dir. SOD değerleri açısından kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı düzeyde fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark yoktur ( $p=1.00$ ).



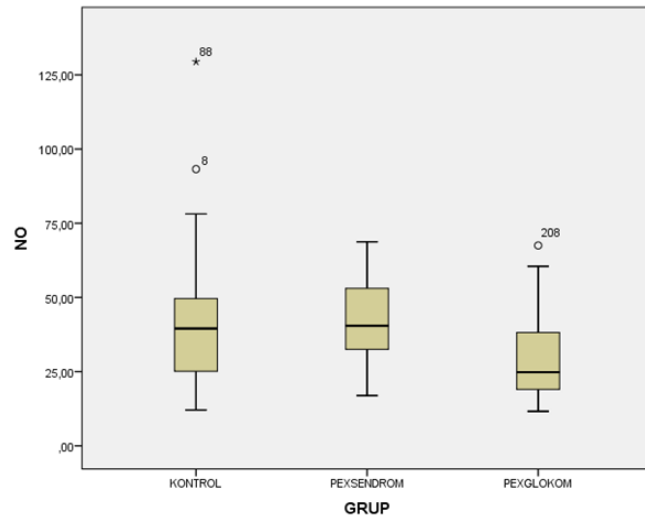
Şekil 4.4. Katalaz enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı

Katalaz enzim aktivitesinin gruplara göre dağılımı şekil 4.4'te gösterilmiştir. Katalaz enzim aktivite ortalamaları kontrol grubunda 50.79 (median 45.61-56.33), PES grubunda 27.65 (median 24.23-31.15) ve PEG grubunda ise 30.20 (median 27.26-35.00) U/L'dir. Katalaz değerleri açısından kontrol grubu ile PES ve PEG grubu arasında anlamlı düzeyde fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.590$ ).



Şekil 4.5. GSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Glutasyon (GSH) düzeylerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.5'te gösterilmiştir. GSH düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 3.74 (median 2.42-5.31), PES grubunda 6.84 (median 5.26-7.82) ve PEG grubunda 6.31 (median 4.08-8.20)  $\mu\text{mol/ml}$ 'dir. GSH değerlerinde kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı düzeyde fark varken ( $p < 0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark yoktur ( $p = 1.00$ ).



Şekil 4.6. NO düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Nitrik oksit (NO) düzeylerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.6'da gösterilmiştir. NO ortalama değerleri kontrol grubunda 39.50 (median 25.06-49.71), PES grubunda 40.43 (median 32.43-53.71) ve PEG grubunda 24.80 (median 19.97-38.83) $\mu\text{mol/L}$ 'dir. NO düzeyleri karşılaştırıldığında PEG grubu ile kontrol ve PES grubu arasında anlamlı düzeyde fark varken ( $p<0.001$ ), kontrol ve PES grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.606$ ).

Olguların LOXL1 genotipik varyantlarına göre oksidatif stres belirteç düzeyleri değerlendirilmiş olup gruplar bazında tablolar düzenlenmiştir. Kontrol grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri tablo 4.5'te, gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kontrol grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri

SNP	Genotip	n(%)	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/L)
rs3825942	G-G	84 (0.63)	1.748±0.647	32.42 (24.2-40.6)	52.135±7.463	3.63 (2.475-5.31)	40.48 (25.185-52.44)
	G-A	46 (0.34)	1.826±0.748	32.90 (22.16-38.18)	49.757±5.785	4.05 (2.16-53.1)	35.335 (23.12-46.08)
	A-A	4 (0.3)	2.364±0.706	24.15 (20.395-34.355)	47.152±2.983	3.92 (2.065-6.21)	46.83 (38.715-56.22)
	P değeri		p=0.199	p=0.424	p=0.086	p=0.975	p=0.2
rs1048661	G-G	68 (0.51)	1.725 (1.205-2.275)	32.045 (24.17-39.515)	50.71±6.625	3.985 (2.845-5.31)	36.935 (25.005-49.155)
	G-T	52 (0.39)	1.725 (1.19-2.20)	34.12 (24.42-38.51)	51.772±7.457	3.89 (2.255-5.385)	36.935 (22.885-47.93)
	T-T	14 (0.10)	1.815 (1.56-2.22)	30.225 (23.17-42.36)	51.171±6.684	3.59 (3.28-5.14)	46.135 (41.27-58.79)
	P değeri		p=0.892	p=0.842	p=0.711	p=0.892	p=0.132
rs2165341	T-T	25 (0.19)	1.79±0.732	30.14 (24.17-41.457)	51.88 (46.335-57.692)	3.62 (3.027-5.21)	38.94 (26.563-54.358)
	C-T	71 (0.53)	1.707±0.736	34.33 (26.165-39.495)	51.77 (46.428-56.475)	3.56 (2.252-5.317)	35.11 (22.505-46.08)
	C-C	38 (0.28)	1.956±0.637	28.96 (22.45-40.23)	48.98 (45.29-55.06)	4.075 (2.37-5.76)	44.025 (31.53-55.06)
	P değeri		p=0.199	p=0.539	p=0.238	p=0.527	p=0.08

Kontrol grubunda MDA değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde  $1.748 \pm 0.647$ , GA genotipinde  $1.826 \pm 0.748$ , AA genotipinde  $2.364 \pm 0.706$ , rs1048661 varyantının GG genotipinde 1.725 (median 1.205-2.275), GT genotipinde 1.725 (median 1.19-2.20), TT genotipinde 1.815 (median 1.56-2.22), rs2165341 varyantının TT genotipinde  $1.79 \pm 0.732$ , CT genotipinde  $1.707 \pm 0.736$ , CC genotipinde  $1.956 \pm 0.637$  nmol/ml'dir. rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 varyantlarının her üçünde de genotipler arasında MDA değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.199$ ,  $p=0.892$ ,  $p=0.199$ ). SOD değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 32.42 (median 24.2-40.6), GA genotipinde 32.90 (median 22.16-38.18), AA genotipinde 24.15 (median 20.395-34.355), rs1048661 varyantının GG genotipinde 32.045 (median 24.17-39.515), GT genotipinde 34.12 (median 24.42-38.51), TT genotipinde 30.225 (median 23.17-42.36), rs2165341 varyantının TT genotipinde 30.14 (median 24.17-41.457), CT genotipinde 34.33 (median 26.165-39.495), CC genotipinde 28.96 (median 22.45-40.23) U/ml'dir. rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 varyantlarının her üçünde de genotipler arasında SOD değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.424$ ,  $p=0.842$ ,  $p=0.539$ ). Katalaz değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde  $52.135 \pm 7.463$  GA genotipinde  $49.757 \pm 5.785$ , AA genotipinde  $47.152 \pm 2.983$ , rs1048661 varyantının GG genotipinde  $50.71 \pm 6.625$ , GT genotipinde  $51.772 \pm 7.457$ , TT genotipinde  $51.171 \pm 6.684$ , rs2165341 varyantının TT genotipinde 51.88 (median 46.335-57.692), CT genotipinde 51.77 (median 46.428-56.475), CC genotipinde 48.98 (median 45.29-55.06) U/L'dir. rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 varyantlarının her üçünde de genotipler arasında katalaz değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.086$ ,  $p=0.711$ ,  $p=0.238$ ). GSH değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 3.63 (median 2.475-5.31), GA genotipinde 4.05 (median 2.16-53.1), AA genotipinde 3.92 (median 2.065-6.21), rs1048661 varyantının GG genotipinde 3.985 (median 2.845-5.31), GT genotipinde 3.89 (median 2.255-5.385), TT genotipinde 3.59 (median 3.28-

5.14), rs2165341 varyantının TT genotipinde 3.62 (median 3.027-5.21), CT genotipinde 3.56 (median 2.252-5.317), CC genotipinde 4.075 (median 2.37-5.76)  $\mu\text{mol/ml}$ 'dir. rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 varyantlarının her üçünde de genotipler arasında GSH değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.975$ ,  $p=0.892$ ,  $p=0.527$ ). NO değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 40.48 (median 25.185-52.44), GA genotipinde 35.335 (median 23.12-46.08), AA genotipinde 46.83 (median 38.715-56.22), rs1048661 varyantının GG genotipinde 36.935 (median 25.005-49.155), GT genotipinde 36.935 (median 22.885-47.93), TT genotipinin 46.135 (median 41.27-58.79), rs2165341 varyantının TT genotipinde 38.94 (median 26.563-54.358), CT genotipinde 35.11 (median 22.505-46.08), CC genotipinde 44.025 (median 31.53-55.06)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 varyantlarının her üçünde de genotipler arasında NO değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.2$ ,  $p=0.132$ ,  $p=0.08$ ).

PES grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. PES grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri

SNP	Genotip n (%)	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	Katalaz (U/L)	GSH ( $\mu$ mol/ml)	NO ( $\mu$ mol/L)
rs3825942	G-G 47 (1.00)	6.58 (5.964-7.679)	10.162 (8.123-11.224)	27.468 $\pm$ 5.563	6.844 (5.263-7.823)	41.675 $\pm$ 13.124
	G-A 0	-	-	-	-	-
	A-A 0	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-
rs1048661	G-G 31 (0.66)	6.32 (5.773-7.06)	10.01 (8.082-11.295)	26.924 $\pm$ 6.171	6.844 (6.169-8.261)	40.977 $\pm$ 13.282
	G-T 16 (0.34)	7.175 (6.07-7.955)	10.175 (8.795-10.755)	28.523 $\pm$ 4.116	6.926 (4.182-7.666)	43.028 $\pm$ 13.132
	T-T 0	-	-	-	-	-
	p değeri	p=0.097	p=0.661	p=0.356	p=0.762	p=0.617
rs2165341	T-T 27 (0.58)	6.31 (5.973-7.06)	10.16 (8.188-11.95)	26.63 (21.435-32.057)	6.77 (6.207-7.793)	42.2 (32.87-53.883)
	C-T 18 (0.38)	7.135 (5.69-8.13)	10.015 (8.07-10.6)	27.905 (25.21-30.88)	7.085 (4.18-7.76)	38.95 (26.07-52.37)
	C-C 2 (0.04)	6.825 (6.47-7.18)	9.15 (8.12-10.18)	27.67 (26.16-29.18)	7.485 (6.55-8.42)	40.93 (40.24-41.62)
	p değeri	p=0.214	p=0.857	p=0.898	p=0.869	p=0.801

PES grubunda LOXL1'in rs3825942 varyantı için olguların hepsi GG genotipine sahiptir, bu nedenle p değeri hesaplanamamıştır. rs1048661 varyantında ise TT genotipi saptanmamıştır. PES grubunda MDA değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 6.58 (median 5.964-7.679), rs1048661 varyantının GG genotipinde 6.32 (median 5.773-7.06), GT genotipinde 7.175 (median 6.07-7.955), rs2165341 varyantının TT genotipinde 6.31 (median 5.973-7.06), CT genotipinde 7.135 (median 5.69-8.13), CC genotipinde 6.825 (median 6.47-7.18) nmol/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında MDA değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.097, p=0.214). SOD değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 10.162 (median 8.123-11.224), rs1048661 varyantının GG genotipinde 10.01 (median 8.082-11.295), GT genotipinde 10.175 (median 8.795-10.755), rs2165341 varyantının TT genotipinde 10.16 (median 8.188-11.95), CT genotipinde 10.015 (median 8.07-10.6), CC genotipinde 9.15 (median 8.12-10.18) U/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında SOD değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.661, p=0.857). Katalaz değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 27.468±5.563, rs1048661 varyantının GG genotipinde 26.924±6.171, GT genotipinde 28.523±4.116, rs2165341 varyantının TT genotipinde 26.63 (median 21.435-32.057), CT genotipinde 27.905 (median 25.21-30.88), CC genotipinde 27.67 (median 26.16-29.18) U/L'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında katalaz değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.356, p=0.898). GSH değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 6.844 (median 5.263-7.823), rs1048661 varyantının GG genotipinde 6.844 (median 6.169-8.261), GT genotipinde 6.926 (median 4.182-7.666), rs2165341 varyantının TT genotipinde 6.77 (median 6.207-7.793), CT genotipinde 7.085 (median 4.18-7.76), CC genotipinde 7.485 (median 6.55-8.42) µmol/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında GSH değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.762, p=0.869). NO değerlerinin



ortalamları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde  $41.675 \pm 13.124$ , rs1048661 varyantının GG genotipinde  $40.977 \pm 13.282$ , GT genotipinde  $43.028 \pm 13.132$ , rs2165341 varyantının TT genotipinde 42.2 (median 32.87-53.883), CT genotipinde 38.95 (median 26.07-52.37), CC genotipinde 40.93 (median 40.24-41.62)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.617$ ,  $p=0.801$ ). PES grubunda ölçümü yapılan oksidatif stres düzeyleri ile LOXL1 geninin genotipik varyantları arasında ilişki bulunmamıştır.

PEG grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. PEG grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçlerinin değerleri

SNP	Genotip	n(%)	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/L)
rs3825942	G-G	58 (1.00)	9.275 (7.937-9.908)	10.58 (9.442-12.092)	30.201 (27.261-35.003)	6.306 (4.084-8.197)	24.804 (18.966-38.827)
	G-A	0	-	-	-	-	-
	A-A	0	-	-	-	-	-
	p değeri		-	-	-	-	-
rs1048661	G-G	46 (0.79)	8.876 (7.937-9.855)	10.35 (9.412-11.62)	30.235 (26.93-34.23)	6.795 (4.09-8.61)	25.62 (20.41-40.75)
	G-T	12 (0.21)	9.52 (8.002-10.446)	11.52 (9.405-13.103)	29.345 (23.31-36.44)	4.89 (4.08-6.98)	20.125 (16.72-31.43)
	T-T	0	-	-	-	-	-
	p değeri		p=0.249	p=0.388	p=0.796	p=0.134	p=0.155
rs2165341	T-T	37 (0.64)	8.79 (7.938-9.885)	10.16 (9.223-11.225)	30.16 (26.907-34.177)	7.01 (4.053-8.978)	28.51 (19.955-41.742)
	C-T	18 (0.31)	9.465 (8.27-10.0)	11.17 (9.47-12.68)	31.4 (28.36-35.59)	5.945 (4.50-7.45)	23.305 (18.37-30.92)
	C-C	3 (0.05)	8.93 (8.0-9.477)	12.24 (12.18-12.99)	28.29 (23.483-35-692)	6.89 (5.39-8-727)	24.49 (14.845-42.835)
	p değeri		p=0.512	p=0.090	p=0.492	p=0.367	p=0.447

PES grubunda olduğu gibi PEG grubunda da LOXL1'in rs3825942 varyantı için olguların hepsi GG genotipine sahiptir, bu nedenle p değeri hesaplanamamıştır. rs1048661 varyantında ise TT genotipi saptanmamıştır. PEG grubunda MDA değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 9.275 (median 7.937-9.908), rs1048661 varyantının GG genotipinde 8.876 (median 7.937-9.855), GT genotipinde 9.52 (median 8.002-10.446), rs2165341 varyantının TT genotipinde 8.79 (median 7.938-9.885), CT genotipinde 9.465 (median 8.27-10.0), CC genotipinde 8.93 (median 8.0-9.477) nmol/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında MDA değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.249, p=0.512). SOD değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 10.58 (median 9.442-12.092), rs1048661 varyantının GG genotipinde 10.35 (median 9.412-11.62), GT genotipinde 11.52 (median 9.405-13.103), rs2165341 varyantının TT genotipinde 10.16 (median 9.223-11.225), CT genotipinde 11.17 (median 9.47-12.68), CC genotipinde 12.24 (median 12.18-12.99) U/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında SOD değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.388, p=0.090). Katalaz değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 30.201 (median 27.261-35.003), rs1048661 varyantının GG genotipinde 30.235 (median 26.93-34.23), GT genotipinde 29.345 (median 23.31-36.44), rs2165341 varyantının TT genotipinde 30.16 (median 26.907-34.177), CT genotipinde 31.4 (median 28.36-35.59), CC genotipinde 28.29 (median 23.483-35.692) U/L'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında katalaz değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0.796, p=0.492). GSH değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 6.306 (median 4.084-8.197), rs1048661 varyantının GG genotipinde 6.795 (median 4.09-8.61), GT genotipinde 4.89 (median 4.08-6.98), rs2165341 varyantının TT genotipinde 7.01 (median 4.053-8.978), CT genotipinde 5.945 (median 4.50-7.45), CC genotipinde 6.89 (median 5.39-8.727) µmol/ml'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında GSH değerleri açısından anlamlı düzeyde

fark saptanmamıştır ( $p=0.134$ ,  $p=0.367$ ). NO değerlerinin ortalamaları LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde 24.804 ( median 18.966-38.827), rs1048661 varyantının GG genotipinde 25.62 (median 20.41-40.75), GT genotipinde 20.125 (median 16.72-31.43), rs2165341 varyantının TT genotipinde 28.51 (median 19.955-41.742), CT genotipinde 23.305 (median 18.37-30.92), CC genotipinde 24.49 (median 14.845-42.835)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs1048661 ve rs2165341 varyantlarında genotipler arasında NO değerleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ( $p=0.155$ ,  $p=0.447$ ). PEG grubunda da kontrol ve PES grubunda olduğu gibi ölçümü yapılan oksidatif stres düzeyleri ile LOXL1 geninin genotipik varyantları arasında ilişki bulunmamıştır.

PES ve PEG grupları birleştirilerek oluşturulan psödoeksfoliyasyon grubunun LOXL1 genotipik varyantlarına göre oksidatif stres belirteçleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve bu veriler tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Psödoeksfilyasyon (PES+PEG) grubunun LOXL1 genotipik varyanta göre oksidatif stres belirteçleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/L)	
rs3825942	G-G	Kontrol (84)	1.748±0.647	32.42 (24.2-40.6)	52.135±7.463	3.63 (2.475-5.31)	40.48 (25.185-52.44)
		PES+PEG (105)	7.937 (6.587-9.562)	10.184 (8.849-11.766)	29.134 (25.426-32.802)	6.769 (4.339-8.064)	32.752 (22.527-46.037)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.049
	G-A	Kontrol (46)	1.826±0.748	32.90 (22.16-38.18)	49.757±5.785	4.05 (2.16-53.1)	35.335 (23.12-46.08)
		PES+PEG (0)	-	-	-	-	-
		p değeri	-	-	-	-	-
	A-A	Kontrol (4)	2.364±0.706	24.15 (20.395-34.355)	47.152±2.983	3.92 (2.065-6.21)	46.83 (38.715-56.22)
		PES+PEG (0)	-	-	-	-	-
		p değeri	-	-	-	-	-
rs1048661	G-G	Kontrol (68)	1.725 (1.205-2.275)	32.045 (24.17-39.515)	50.71±6.625	3.985 (2.845-5.31)	36.935 (25.005-49.155)
		PES+PEG (77)	8.085 (6.537-9.562)	10.184 (8.632-11.482)	29.134 (24.932-32.802)	6.844 (5.003-8.342)	32.623 (22.805-44.655)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.267
	G-T	Kontrol (52)	1.74±0.63	34.120 (24.42-38.51)	51.772±7.457	3.89 (2.255-5.385)	36.935 (22.885-47.93)
		PES+PEG (28)	8.150±1.83	10.181 (9.067-12.55)	29.101 (25.928-32.827)	6.253 (4.182-7.375)	37.10 (19.49-51.731)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.709
	T-T	Kontrol (14)	1.815 (1.56-2.22)	30.225 (23.17-42.36)	51.171±6.684	3.59 (3.28-5.14)	46.135 (41.27-58.79)
		PES+PEG (0)	-	-	-	-	-
		p değeri	-	-	-	-	-
rs2165341	T-T	Kontrol (25)	1.79±0.732	30.14 (24.17-41.457)	51.88 (46.335-57.692)	7.01 (4.053-8.978)	28.51 (19.955-41.742)
		PES+PEG (64)	7.843±1.766	10.162 (8.818-11.352)	28.923 (24.793-32.693)	6.807 (4.355-8.382)	35.544 (22.504-47.505)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.329
	C-T	Kontrol (71)	1.707±0.637	34.332 (26.113-39.504)	51.887±7.193	3.564 (2.253-5.320)	35.107 (22.463-46.083)
		PES+PEG (36)	8.280±1.837	10.184 (8.758-11.811)	29.712±5.402	6.116 (4.182-7.491)	30.515 (21.723-45.207)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.414
	C-C	Kontrol (38)	2.008 (1.541-2.368)	28.963 (22.377-40.591)	48.978 (45.281-55.262)	4.074 (2.343-5.79)	44.025 (30.584-55.298)
		PES+PEG (5)	7.694 (6.825-9.295)	12.164 (9.151- 12.743)	28.287 (24.022-33.674)	6.893 (5.719-8.880)	40.242 (18.058-45.282)
		p değeri	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.211

Psödoeksfolyasyon grubunda LOXL1'in rs3825942 varyantı için olguların hepsi GG genotipine sahiptir, bu nedenle GA ve AA genotipi için kontrol grubu ile karşılaştırma yapılamamıştır. LOXL1 geninin rs3825942 varyantının GG genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 7.937 (median 6.587-9.562), kontrol grubunda  $1.748 \pm 0.647$  nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 32.42 (median 24.2-40.6), kontrol grubunda 10.184 (median 8.849-11.766) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 29.134 (median 25.426-32.802), kontrol grubunda  $52.135 \pm 7.463$  U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 6.769 (median 4.339-8.064), kontrol grubunda 3.63 (median 2.475-5.31)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 32.752 (median 22.527-46.037), kontrol grubunda 40.48 (median 25.185-52.44)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs3825942 varyantının GG genotipine sahip olan psödoeksfolyasyon ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p < 0.001$ , SOD için  $p < 0.001$ , katalaz için  $p < 0.001$ , GSH için  $p < 0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p = 0.049$ ).

Psödoeksfolyasyon grubunda LOXL1'in rs1048661 varyantında ise TT genotipi saptanmamıştır, bu nedenle GG ve GT genotipleri için kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmıştır. LOXL1 geninin rs1048661 varyantının GG genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 8.085 (median 6.537-9.562), kontrol grubunda 1.725 (median 1.205-2.275) nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 10.184 (median 8.632-11.482), kontrol grubunda 32.045 (median 24.17-39.515) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 29.134 (median 24.932-32.802), kontrol grubunda  $50.71 \pm 6.625$  U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 6.844 (median 5.003-8.342), kontrol grubunda 3.985 (median 2.845-5.31)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 32.623 (median 22.805-44.655), kontrol grubunda 36.935 (median 25.005-49.155)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs1048661 varyantının GG genotipine sahip olan psödoeksfolyasyon ve

kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p<0.001$ , SOD için  $p<0.001$ , katalaz için  $p<0.001$ , GSH için  $p<0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.267$ ). LOXL1 geninin rs1048661 varyantının GT genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda  $8.150\pm 1.83$ , kontrol grubunda  $1.74\pm 0.63$  nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 10.181 (median 9.067-12.55), kontrol grubunda 34.12 (median 24.42-38.51) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 29.101 (median 25.928-32.827), kontrol grubunda  $51.772\pm 7.457$  U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 6.253 (median 4.182-7.375), kontrol grubunda 3.89 (median 2.255-5.385)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 37.10 (median 19.49-51.731), kontrol grubunda 36.935 (median 22.885-47.93)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs1048661 varyantının GT genotipine sahip olan psödoeksfoliyasyon ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p<0.001$ , SOD için  $p<0.001$ , katalaz için  $p<0.001$ , GSH için  $p<0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.709$ ).

LOXL1 geninin rs2165341 varyantının TT genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda  $7.843\pm 1.766$ , kontrol grubunda  $1.79\pm 0.732$  nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 10.162 (median 8.818-11.352), kontrol grubunda 30.14 (median 24.17-41.457) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 28.923 (median 24.793-32.693), kontrol grubunda 51.88 (median 46.335-57.692) U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 6.807 (median 4.355-8.382), kontrol grubunda 7.01 (median 4.053-8.978)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfoliyasyon grubunda 35.544 (median 22.504-47.505), kontrol grubunda 28.51 (median 19.955-41.742)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs2165341 varyantının TT genotipine sahip olan psödoeksfoliyasyon ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup

arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p<0.001$ , SOD için  $p<0.001$ , katalaz için  $p<0.001$ , GSH için  $p<0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.329$ ). LOXL1 geninin rs2165341 varyantının CT genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda  $8.280\pm1.837$ , kontrol grubunda  $1.707\pm0.637$  nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 10.184 (8.758-11.811), kontrol grubunda 34.332 (26.113-39.504) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda  $29.712\pm5.402$ , kontrol grubunda  $51.887\pm7.193$  U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 6.116 (4.182-7.491), kontrol grubunda 3.564 (2.253-5.320)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 30.515 (21.723-45.207), kontrol grubunda 30.515 (21.723-45.207)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs2165341 varyantının CT genotipine sahip olan psödoeksfolyasyon ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p<0.001$ , SOD için  $p<0.001$ , katalaz için  $p<0.001$ , GSH için  $p<0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.414$ ). LOXL1 geninin rs2165341 varyantının CC genotipinde MDA değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 7.694 (6.825-9.295), kontrol grubunda 2.008 (1.541-2.368) nmol/ml, SOD değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 12.164 (9.151-12.743), kontrol grubunda 28.963 (22.377-40.591) U/ml, katalaz değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 28.287 (24.022-33.674), kontrol grubunda 48.978 (45.281-55.262) U/L, GSH değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 6.893 (5.719-8.880), kontrol grubunda 4.074 (2.343-5.79)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO değerlerinin ortalamaları psödoeksfolyasyon grubunda 40.242 (18.058-45.282), kontrol grubunda 44.025 (30.584-55.298)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. rs2165341 varyantının CC genotipine sahip olan psödoeksfolyasyon ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (MDA için  $p<0.001$ , SOD için  $p<0.001$ , katalaz için  $p<0.001$ ,



GSH için  $p < 0.001$ ), ancak NO düzeyleri bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p = 0.211$ ).

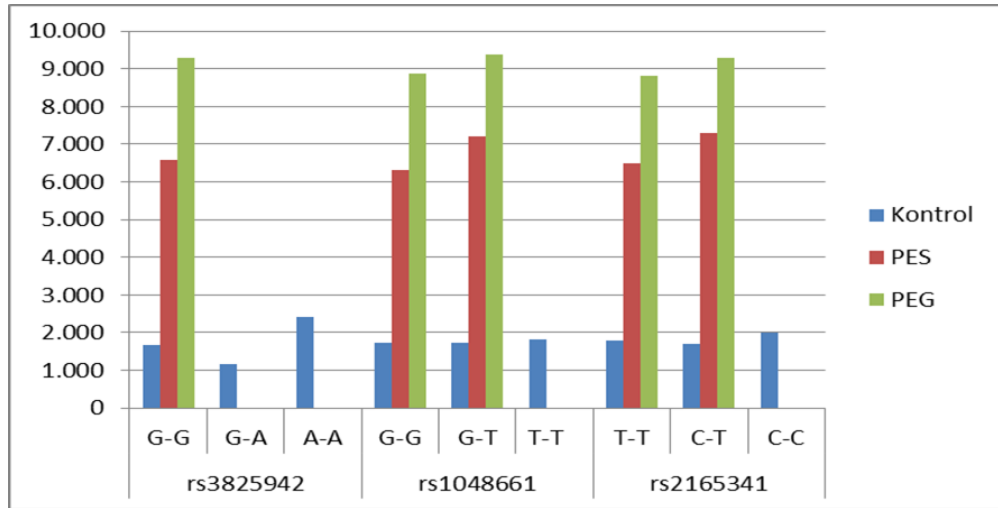
LOXL1 geninin rs3825942, rs1048661, rs2165341 varyantlarının her üçünde de tüm genotip alt gruplarında psödoeksfolyatif grup ile kontrol grubu arasında MDA, SOD, katalaz ve GSH düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark varken, NO düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermemektedir.

Çalışılan her bir oksidatif stres belirteci, PES, PEG ve kontrol grupları arasında LOXL1 geninin her bir varyantı ve genotipi için ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. rs3825942 GA ve AA genotipi, rs1048661 TT genotipi PES ve PEG gruplarında görülmediği, rs2165341 CC genotipinde PES grubunda 2, PEG grubunda 3 hasta bulunduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

MDA için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.9'da ve şekil 4.7'de verilmiştir

Tablo 4.9. MDA değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

	Genotip	n	Kontrol	n	PES	n	PEG	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
rs3825942	G-G	84	1.683 (1.212-2.218)	47	6.58 (5.964-7.679)	58	9.275 (7.937-9.908)	p<0.001	p<0.001	p=0.001
	G-A	46	1.166 (1.807-2.319)	0		0				
	A-A	4	2.406 (1.666-3.021)	0		0				
rs1048661	G-G	68	1.725 (1.202-2.295)	31	6.321 (5.964-7.148)	46	8.876 (7.937-9.855)	p<0.001	p<0.001	p=0.01
	G-T	52	1.74±0.63	16	7.221±1.49	12	9.388±1.51	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	T-T	14	1.818 (1.409-2.401)	0		0				
rs2165341	T-T	25	1.789±0.732	27	6.497±1.41	37	8.825±1.3	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	C-T	71	1.707±0.637	18	7.284±1.687	18	9.276±1.416	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	C-C	38	2.008 (1.541-2.368)	2		3				
			p=0.596		p=0.310		p=0.747			



Şekil 4.7. MDA değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

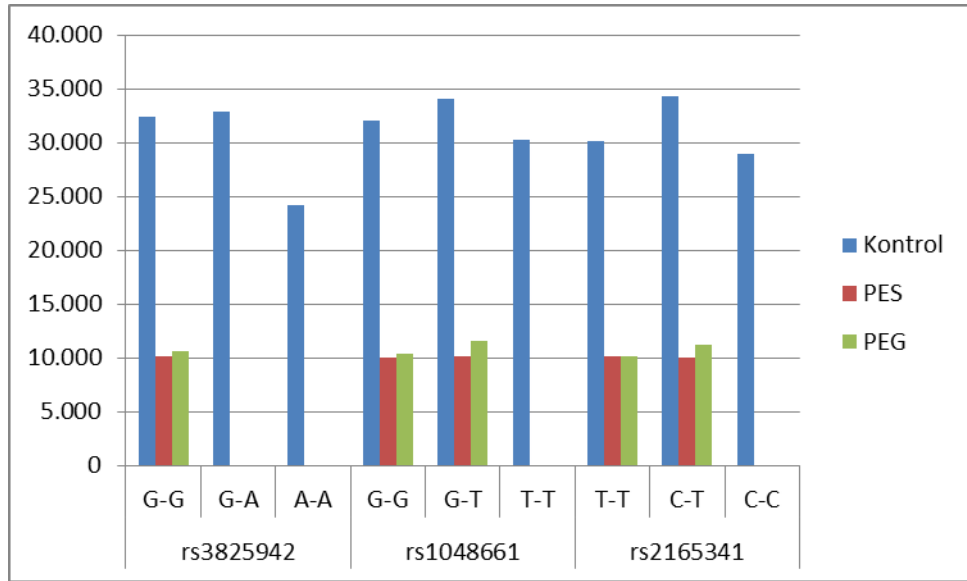
MDA için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre rs3825942 GG, rs1048661 GG ve GT, rs2165341 TT ve CT genotipine sahip kontrol, PES ve PEG gruplarında MDA değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ( $p < 0.001$ ).

Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde farklı genotiplere ait MDA değerleri arasında ise fark yoktur ( $p = 0.596$ ,  $p = 0.310$ ,  $p = 0.747$ ).

SOD için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.10'da ve şekil 4.8'de verilmiştir

Tablo.4.10. SOD değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

SNP	Genotip	n	Kontrol	n	PES	n	PEG	Kontrol-PES karşılaştırması	Kontrol- PEG karşılaştırması	PES-PEG karşılaştırması
rs3825942	G-G	84	32.424 (24.186-40.743)	47	10.162 (8.123-11.224)	58	10.57 (9.442-12.092)	p<0.001	p<0.001	p=0.754
	G-A	46	32.903 (21.912-38.508)	0		0				
	A-A	4	24.154 (19.535-38.443)	0		0				
rs1048661	G-G	68	32.041 (24.166-39.521)	31	10.006 (8.068-11.321)	46	10.35 (9.412-11.62)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	G-T	52	34.121 (24.292-38.557)	16	10.173 (8.688-10.835)	12	11.52 (9.405-13.103)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	T-T	14	30.225 (22.986-42.365)	0		0				
rs2165341	T-T	25	30.135 (24.167-41.508)	27	10.162 (8.162-12.164)	37	10.162 (9.207-11.27)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	C-T	71	34.332 (26.113-39.504)	18	10.016 (8.053-10.680)	18	11.173 (9.442-13.051)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	C-C	38	28.963 (22.377-40.591)	2		3				
			p=0.915		p=0.990		p=0.341			



Şekil 4.8. SOD değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

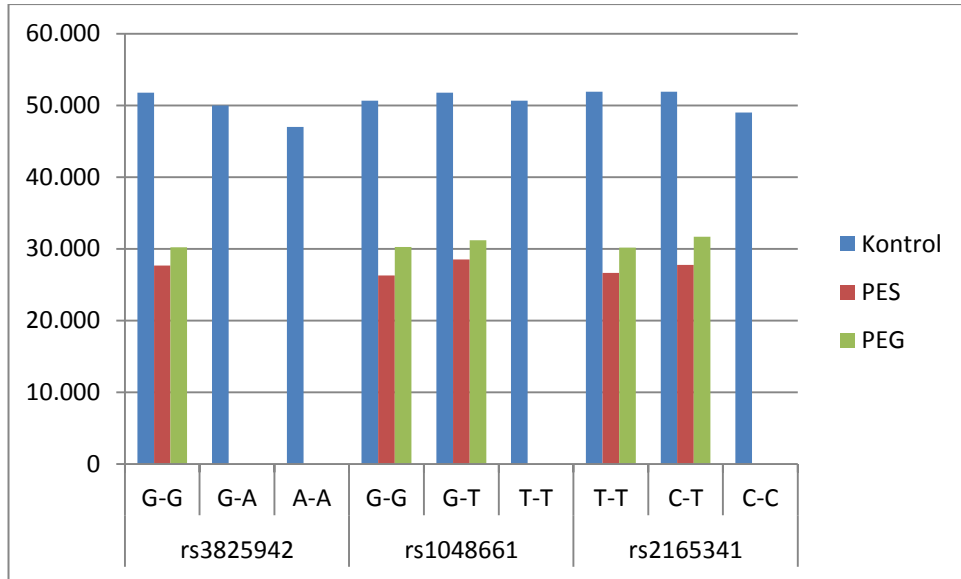
SOD enzim aktivitesi için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre rs3825942 GG, rs1048661 GG ve GT, rs2165341 TT ve CT genotipine sahip kontrol, PES ve PEG gruplarında SOD değerleri bakımından kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ( $p < 0.001$ ). Ancak PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır (rs3825942 GG için  $p = 0.754$ , diğerleri için  $p = 1.00$ ).

Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde farklı genotiplere ait SOD enzim aktivite değerleri arasında ise fark yoktur ( $p = 0.915$ ,  $p = 0.990$ ,  $p = 0.341$ ).

Katalaz için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.11'de ve şekil 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.11. Katalaz değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

SNP	Genotip	n	Kontrol	n	PES	n	PEG	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
rs3825942	G-G	84	51.76 (46.254-57.983)	47	27.654 (24.234-31.151)	58	30.201 (27.261-35.003)	p<0.001	p<0.001	p=0.324
	G-A	46	49.979 (45.282-54.609)	0		0				
	A-A	4	47.003 (44.413-50.04)	0		0				
rs1048661	G-G	68	50.628 (45.451-56.031)	31	26.287 (21.365-31.151)	46	30.235 (26.930-34.230)	p<0.001	p<0.001	p=0.430
	G-T	52	51.772±7.457	16	28.523±4.116	12	31.182±6.39	p<0.001	p<0.001	p=0.562
	T-T	14	50.628 (45.687-57.651)							
rs2165341	T-T	25	51.879 (46.253-58.173)	27	26.626 (21.365-32.364)	37	30.163 (26.883-34.199)	p<0.001	p<0.001	p=0.447
	C-T	71	51.888±7.193	18	27.734±4.524	18	31.689±5.598	p<0.001	p<0.001	p=0.174
	C-C	38	48.979 (45.282-55.263)	2		3				
			p=0.418		p=0.904		p=0.912			



Şekil 4.9. Katalaz değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

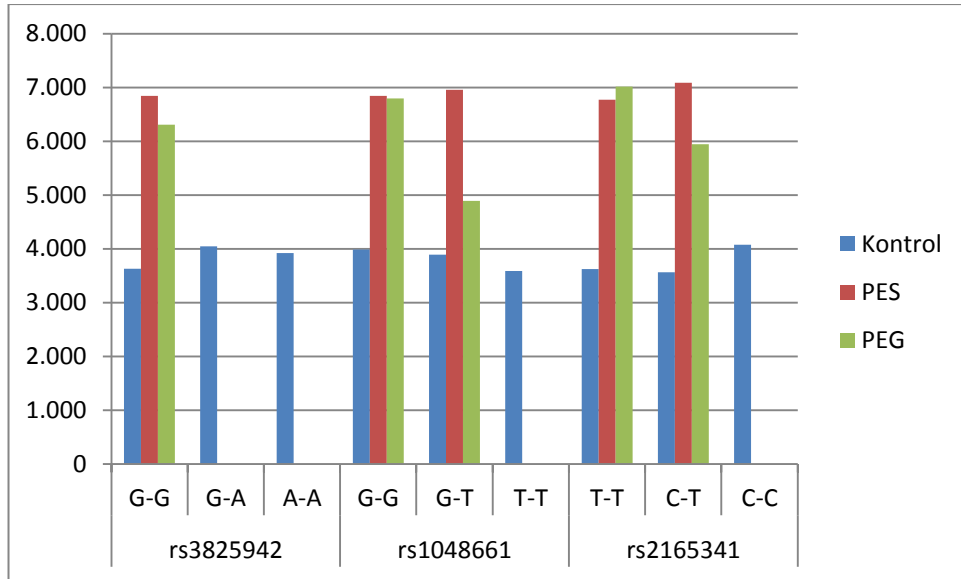
Katalaz enzim aktivitesi için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre rs3825942 GG, rs1048661 GG ve GT, rs2165341 TT ve CT genotipine sahip kontrol, PES ve PEG gruplarında katalaz değerleri bakımından kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ( $p < 0.001$ ). Ancak PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır (rs3825942 GG için  $p=0.324$ , rs1048661 GG için  $p=0.43$ , GT için  $p=0.562$ , rs2165341 TT için  $p=0.447$ , CT için  $p=0.174$  ).

Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde farklı genotiplere ait SOD enzim aktivite değerleri arasında ise fark yoktur ( $p=0.418$ ,  $p=0.904$ ,  $p=0.912$ ). GSH için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.12'de ve şekil 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.12. GSH değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

	Genotip	n	Kontrol	n	PES	n	PEG	Kontrol-PES karşılaştırması	Kontrol- PEG karşılaştırması	PES-PEG karşılaştırması
rs3825942	G-G	84	3.631 (2.466-5.31)	47	6.844 (5.263-7.823)	58	6.306 (4.084-8.197)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	G-A	46	4.047 (2.156-5.321)	0		0				
	A-A	4	3.923 (2.06-6.439)	0		0				
rs1048661	G-G	68	3.984 (2.813-5.309)	31	6.844 (6.169-8.261)	46	6.795 (4.090-8.610)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	G-T	52	3.889 (2.256-5.418)	16	6.953 (4.182-7.666)	12	4.89 (3.871-7.027)	p<0.001	p=0.104	p=0.806
	T-T	14	3.588 (3.048-5.253)	0		0				
rs2165341	T-T	25	3.624 (3.006-5.243)	27	6.769 (6.169-7.823)	37	7.014 (4.039-9.059)	p<0.001	p<0.001	p=1.00
	C-T	71	3.564 (2.253-5.32)	18	7.088 (4.177-7.833)	18	5.946 (4.287-7.462)	p<0.001	p=0.005	p=1.00
	C-C	38	4.074 (2.343-5.79)	2		3				
			p=0.992		p=0.994		p=0.508			





Şekil 4.10. GSH değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

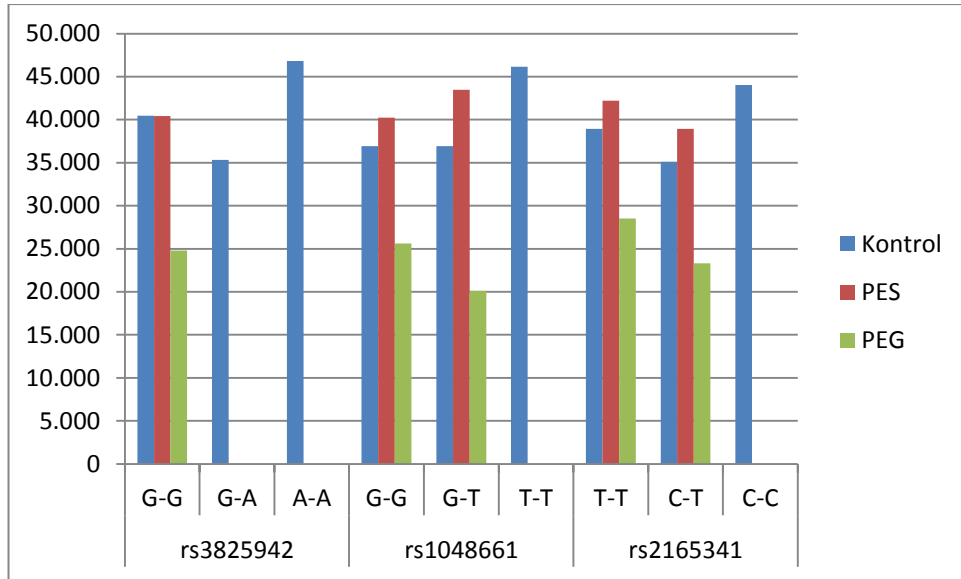
GSH için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.12'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT ve CT genotipine sahip kontrol, PES ve PEG gruplarında GSH değerleri bakımından kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ( $p < 0.001$ ). rs1048661 GT genotipinde ise kontrol grubu ile PES grubu arasında fark varken ( $p < 0.001$ ), PEG grubu ile fark yoktur ( $p = 0.104$ ). Ayrıca tüm genotiplerde PES ve PEG grupları arasında ise fark saptanmamıştır (rs1048661 GT için  $p = 0.806$ , diğerleri için  $p = 1.00$ ).

Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde farklı genotiplere ait GSH değerleri arasında ise fark yoktur ( $p = 0.992$ ,  $p = 0.994$ ,  $p = 0.508$ ).

NO için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.13'te ve şekil 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.13. NO değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

	Genotip	n	Kontrol	n	PES	n	PEG	Kontrol-PES karşılaştırması	Kontrol- PEG karşılaştırması	PES-PEG karşılaştırması
rs3825942	G-G	84	40.477 (25.18-52.777)	47	40.43 (32.428-53.711)	58	24.804 (18.966-38.827)	p=1.00	p=0.001	p<0.001
	G-A	46	35.333 (22.451-46.254)	0		0				
	A-A	4	46.83 (38.51-57.057)	0		0				
rs1048661	G-G	68	36.932 (24.914-49.227)	31	40.242 (32.076-53.711)	46	25.620 (20.410-40.750)	p=0.838	p=0.043	p=0.008
	G-T	52	36.933 (22.763-48.467)	16	43.49 (36.828-53.375)	12	20.128 (16.386-32.091)	p=0.486	p=0.064	p=0.009
	T-T	14	46.138 (38.986-58.883)	0		0				
rs2165341	T-T	25	38.941 (26.103-54.471)	27	42.202 (32.428-53.944)	37	28.512 (19.728-42.615)	p=1.00	p=0.097	p=0.007
	C-T	71	35.107 (22.463-46.083)	18	38.948 (25.655-52.702)	18	23.302 (18.122-31.379)	p=0.784	p=0.05	p=0.016
	C-C	38	44.025 (30.584-55.297)	2		3				
			p=0.132		p=0.984		p=0.594			



Şekil 4.11. NO değerlerinin gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında karşılaştırılması

NO için gruplar arası LOXL1 geninin varyantları ve genotipleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları tablo 4.13'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 CT genotipine sahip kontrol, PES ve PEG gruplarında NO değerleri bakımından kontrol grubu ile PEG ve PES ile PEG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır (rs3825942 GG için  $p < 0.001$ , rs1048661 GG için  $p = 0.043$  ve  $p = 0.008$ , rs2165341 CT için  $p = 0.05$  ve  $p = 0.016$ ). rs1048661 GT ve rs2165341 TT genotiplerinde ise PEG ile PES grupları arasında fark varken ( $p = 0.009$  ve  $p = 0.007$ ), PEG ile kontrol grupları arasında fark yoktur ( $p = 0.064$  ve  $p = 0.097$ ). Ayrıca tüm genotiplerde PES ve kontrol grupları arasında ise fark saptanmamıştır (rs3825942 GG ve rs2165341 TT için  $p = 1.00$ , rs1048661 GG için  $p = 0.838$ , rs1048661 GT için  $p = 0.486$ , rs2165341 TT için  $p = 0.784$ ).

Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde farklı genotiplere ait NO değerleri arasında ise fark yoktur ( $p = 0.132$ ,  $p = 0.984$ ,  $p = 0.594$ ).

Tüm gruplar sistemik hastalık ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığı, sigara içme durumu ve cinsiyet yönünden alt gruplara ayrılarak

karşılaştırıldır. Konrtol grubunda oksidatif stres belirteçlerinin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kontrol grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki

		MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/L)
DM	Var n=42	1.725 (1.349-2.254)	32.105 (22.986-40.556)	54.303 (45.606-58.126)	3.55 (2.537-5.304)	41.769 (27.683-56.088)
	Yok n=92	1.722 (1.174-2.224)	32.742 (24.873-39.947)	49.261 (45.618-55.847)	4.249 (2.278-5.346)	38.714 (24.015-47.354)
	p değeri	p=0.969	p=0.891	p=0.152	p=0.685	p=0.260
Hipertansiyon	Var n=40	1.982 (1.226-2.461)	32.549 (25.893-40.507)	52.275 (46.313-56.425)	3.682 (2.310-5.316)	32.815 (22.763-45.516)
	Yok n=94	1.690 (1.193-2.181)	32.643 (23.254-40.106)	49.979 (45.361-56.334)	3.889 (2.415-5.321)	41.439 (26.173-51.816)
	p değeri	p=0.115	p=0.723	p=0.487	p=0.776	p=0.127
KAH-Lipidemi	Var n=18	2.2 (1.458-2.561)	36.861 (20.91-41.84)	49.983±5.28	3.684 (1.966-5.175)	25.635 (18.238-44.5315)
	Yok n=116	1.701 (1.186-2.218)	32.289 (24.165-39.521)	51.354±7.16	3.752 (2.466-5.346)	41.278 (26.395-50.779)
	p değeri	p=0.115	p=0.540	p=0.437	p=0.495	p=0.031
Sigara	Var n=80	1.725 (1.273-2.222)	32.289 (23.376-39.146)	49.978 (45.618-55.672)	3.518 (2.162-5.309)	41.132 (26.37-53.841)
	Yok n=54	1.722 (1.178-2.364)	33.463 (24.169-41.803)	52.947 (45.606-57.206)	4.61 (2.947-5.329)	32.567 (22.981-46.455)
	p değeri	p=0.673	p=0.311	p=0.104	p=0.141	p=0.278
YBMD	Var n=21	1.967 (1.189-2.724)	30.168 (24.112-34.707)	51.711±7.065	4.89 (2.212-5.554)	32.665 (22.088-47.911)
	Yok n=113	1.703 (1.206-2.221)	33.004 (24.087-40.598)	51.069±6.934	3.742 (2.475-5.309)	40.978 (25.163-50.548)
	p değeri	p=0.203	p=0.324	p=0.698	p=0.990	p=0.388
Cinsiyet	Kadın n=77	1.742 (1.206-2.388)	34.332 (25.795-41.633)	50.93 (45.851-56.386)	4.558 (2.796-5.602)	42.268 (25.654-52.548)
	Erkek n=57	1.628 (1.173-2.200)	28.794 (21.223-37.593)	49.246 (45.496-56.356)	3.286 (2.123-5.174)	34.333 (23.437-47.168)
	p değeri	p=0.169	p=0.008	p=0.724	p=0.040	p=0.248

Kontrol grubunda DM varlığında MDA 1.725 (median 1.349-2.254) nmol/mL, SOD 32.105 (median 22.986-40.556) U/ml, katalaz 54.303 (median 45.606-58.126) U/L, GSH 3.55 (median 2.537-5.304) mg/protein, NO 41.769 (median 27.683-56.088) nmol/mg, DM yokluğunda MDA 1.722 (median 1.174-2.224) nmol/mL, SOD 32.742 (median 24.873-39.947) U/ml, katalaz 49.261 (45.618-55.847)U/L, GSH 4.249 (2.278-5.346) µmol/ml, NO 38.714 (24.015-47.354) µmol/L'dir. DM varlığı MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark yaratmamıştır (p=0.969, p=0.891, p=0.152, p=0.685, p=0.260). Hipertansiyon varlığında MDA 1.982 (median 1.226-2.461)nmol/mL, SOD 32.549 (median 25.893-40.507) U/ml, katalaz 52.275 (median 46.313-56.425) U/L, GSH 3.682 (median 2.310-5.316) µmol/ml, NO 32.815 (median 22.763-45.516) µmol/L, hipertansiyon yokluğunda MDA 1.690 (median 1.193-2.181) nmol/ml, SOD 32.643 (median 23.254-40.106) U/ml, katalaz 49.979 (median 45.361-56.334) U/L, GSH 3.889 (median 2.415-5.321) µmol/ml, NO 41.439 (median 26.173-51.816) µmol/L'dir. Hipertansiyon varlığı MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark yaratmamıştır (p=0.115, p=0.723, p=0.487, p=0.776, p=0.127). Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi varlığında MDA 2.2 (median 1.458-2.561) nmol/ml, SOD 36.861 (median 20.91-41.84)U/ml, katalaz 49.983±5.28 U/L, GSH 3.684 (median 1.966-5.175) mg/protein, NO 25.635 (median 18.238-44.5315) µmol/L, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi yokluğunda MDA 1.701 (median 1.186-2.218) nmol/ml, SOD 32.289 (median 24.165-39.521) U/ml, katalaz 51.354±7.16 U/L, GSH 3.752 (median 2.466-5.346) µmol/ml, NO 41.278 (median 26.395-50.779) µmol/Ldir. Hipertansiyon varlığı MDA, SOD, katalaz ve GSH değerleri arasında fark yaratmamışken, NO değerleri arasında fark yaratmıştır (p=0.115, p=0.540, p=0.437, p=0.495, p=0.031). Sigara içenlerde MDA 1.725 (median 1.273-2.222) nmol/ml, SOD 32.289 (median 23.376-39.146) U/ml, katalaz 49.978 (median 45.618-55.672) U/L, GSH 3.518 (median 2.162-5.309) µmol/ml, NO 41.132 (median 26.37-53.841) µmol/L, sigara içmeyenlerde MDA 1.722 (median 1.178-2.364) mol/ml, SOD 33.463 (median 24.169-41.803) U/ml, katalaz 52.947 (median 45.606-57.206) U/L, GSH 4.61 (median 2.947-5.329) µmol/ml, NO 32.567

(median 22.981-46.455)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Sigara kullanımı MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark yaratmamıştır ( $p=0.673$ ,  $p=0.311$ ,  $p=0.104$ ,  $p=0.141$ ,  $p=0.278$ ). Yaşı bağlı makula dejenerasyonu varlığında MDA 1.967 (median 1.189-2.724) nmol/ml, SOD 30.168 (median 24.112-34.707) U/ml, katalaz  $51.711\pm 7.065$  U/L, GSH 4.89 (median 2.212-5.554)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 32.665 (median 22.088-47.911) nmol/mg protein, yaşı bağlı makula dejenerasyonu yokluğunda MDA 1.703 (median 1.206-2.221) nmol/ml, SOD 33.004 (median 24.087-40.598) U/ml, katalaz  $51.069\pm 6.934$  U/L, GSH 3.742 (median 2.475-5.309)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 40.978 (median 25.163-50.548)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Yaşı bağlı makula dejenerasyonu varlığı MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark yaratmamıştır ( $p=0.203$ ,  $p=0.324$ ,  $p=0.698$ ,  $p=0.990$ ,  $p=0.388$ ). Kadınlarda MDA 1.742 (median 1.206-2.388) nmol/ml, SOD 34.332 (median 25.795-41.633)U/ml, katalaz 50.93 (median 45.851-56.386) U/L, GSH 4.558 (median 2.796-5.602)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 42.268 (median 25.654-52.548)  $\mu\text{mol/L}$ , erkeklerde MDA 1.628 (median 1.173-2.200) nmol/ml, SOD 28.794 (median 21.223-37.593) U/ml, katalaz 49.246 (median 45.496-56.356) U/L, GSH 3.286 (median 2.123-5.174)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 34.333 (median 23.437-47.168)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Cinsiyet MDA, katalaz ve NO yönünden fark yaratmazken SOD ve GSH değerleri arasında fark saptanmıştır ( $p=0.169$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.724$ ,  $p=0.040$ ,  $p=0.248$ ). SOD ve GSH değerleri kadınlarda erkeklerden daha fazladır.

PES grubunda oksidatif stres belirteçlerinin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. PES grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki

		MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/L)
DM	Var n=13	6.447 (5.084-7.021)	8.462 (7.847-12.561)	28.98±6.36	5.966±2.203	43.912±15.407
	Yok n=34	6.587 (5.997-7.884)	10.173 (8.419-11.248)	26.89±5.213	6.798±1.858	40.82±12.29
	p değeri	p=0.207	p=0.521	p=0.254	p=0.199	p=0.476
Hipertansiyon	Var n=25	7.09±1.757	9.168 (7.684-10.996)	27.82±5.02	6.584 (4.172-7.374)	42.275±12.828
	Yok n=22	6.497±1.171	10.213 (8.873-11.459)	27.068±6.219	7.346 (6.016-8.301)	40.993±13.723
	p değeri	p=0.187	p=0.205	p=0.649	p=0.258	p=0.742
KAH-Lipidemi	Var n=13	6.321 (5.986-6.772)	10.006 (7.519-11.117)	26.169±5.231	7.321 (4.019-9.216)	38.171±12.586
	Yok n=34	6.765 (5.672-7.854)	10.165 (8.414-11.459)	27.965±5.681	6.677 (5.484-7.458)	43.015±13.259
	p değeri	p=0.318	p=0.447	p=0.328	p=0.318	p=0.262
Sigara	Var n=23	6.58 (5.169-7.229)	9.168 (8.068-11.008)	26.735±5.024	6.683±2.151	40.309±14.22
	Yok n=24	6.544 (6.083-7.756)	10.176 (8.464-11.953)	28.17±6.058	6.458±1.822	42.984±12.142
	p değeri	p=0.551	p=0.450	p=0.383	p=0.700	p=0.491
YBMD	Var n=9	7.102 (5.327-8.483)	8.469 (7.684-10.548)	26.825±3.705	6.553 (5.41-7.254)	35.638±11.707
	Yok n=38	6.537 (5.997-7.315)	10.173 (8.152-11.532)	27.62±5.948	6.973 (4.183-8.216)	43.104±13.174
	p değeri	p=0.756	p=0.273	p=0.704	p=0.214	p=0.126
Cinsiyet	Kadın n=27	6.823±1.337	10.168 (8.462-10.912)	28.365±5.419	6.591±1.961	41.902±12.704
	Erkek n=20	6.798±1.784	9.587 (8.038-11.929)	26.257±5.662	6.537±2.035	41.369±13.998
	p değeri	p=0.958	p=0.706	p=0.203	p=0.927	p=0.892



PES grubunda DM varlığında MDA 6.447 (median 5.084-7.021) nmol/ml, SOD 8.462 (median 7.847-12.561) U/ml, katalaz 28.98±6.36 U/L, GSH 5.966±2.203 µmol/ml , NO 43.912±15.407 µmol/L, DM yokluğunda MDA 6.587 (median 5.997-7.884) nmol/ml, SOD 10.173 (median 8.419-11.248) U/ml, katalaz 26.89±5.213 U/L, GSH 6.798±1.858 µmol/ml, NO 40.82±12.29 µmol/L'dir. DM varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır (p=0.207, p=0.521, p=0.254, p=0.199, p=0.476). Hipertansiyon varlığında MDA 7.09±1.757 nmol/ml, SOD 9.168 (median 7.684-10.996) U/ml, katalaz 27.82±5.02 U/L, GSH 6.584 (median 4.172-7.374) µmol/ml, NO 42.275±12.828 µmol/L, hipertansiyon yokluğunda MDA 6.497±1.171 nmol/ml, SOD 10.213 (median 8.873-11.459) U/ml, katalaz 27.068±6.219 U/L, GSH 7.346 (median 6.016-8.301) µmol/ml, NO 40.993±13.723 µmol/L'dir. Hipertansiyon varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır (p=0.187, p=0.205, p=0.649, p=0.258, p=0.742). Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi varlığında MDA 6.321 (median 5.986-6.772) nmol/ml, SOD 10.006 (median 7.519-11.117) U/ml, katalaz 26.169±5.231U/L, GSH 7.321 (median 4.019-9.216) µmol/ml, NO 38.171±12.586 µmol/L, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi yokluğunda MDA 6.765 (median 5.672-7.854) nmol/ml, SOD 10.165 (median 8.414-11.459) U/ml, katalaz 27.965±5.681 U/L, GSH 6.677 (median 5.484-7.458) µmol/ml, NO 43.015±13.259 µmol/L'dir. Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( p=0.318, p=0.447, p=0.328, p=0.318, p=0.262). Sigara içenlerde MDA 6.58 (median 5.169-7.229) nmol/ml, SOD 9.168 (median 8.068-11.008) U/ml, katalaz 26.735±5.024U/L, GSH 6.683±2.151 µmol/ml, NO 40.309±14.22 µmol/L, sigara içmeyenlerde MDA 6.544 (median 6.083-7.756) nmol/ml, SOD 10.176 (median 8.464-11.953) U/ml, katalaz 28.17±6.058 U/L, GSH 6.458±1.822 µmol/ml, NO 42.984±12.142 µmol/L'dir. Sigara kullanımında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır (p=0.551, p=0.450, p=0.383, p=0.700, p=0.491). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığında MDA 7.102 (median 5.327-8.483) nmol/ml, SOD 8.469 (median 7.684-10.548) U/ml,

katalaz  $26.825 \pm 3.705$  U/L, GSH  $6.553$  (median  $5.41-7.254$ )  $\mu\text{mol/ml}$ , NO  $35.638 \pm 11.707$   $\mu\text{mol/L}$ , yaşa bağlı makula dejenerasyonu yokluğunda MDA  $6.537$  (median  $5.997-7.315$ )  $\text{nmol/ml}$ , SOD  $10.173$  (median  $8.152-11.532$ ) U/ml, katalaz  $27.62 \pm 5.948$  U/L, GSH  $6.973$  (median  $4.183-8.216$ )  $\mu\text{mol/ml}$ , NO  $43.104 \pm 13.174$   $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.756$ ,  $p=0.273$ ,  $p=0.704$ ,  $p=0.214$ ,  $p=0.126$ ). Kadınlarda MDA  $6.823 \pm 1.337$   $\text{nmol/ml}$ , SOD  $10.168$  (median  $8.462-10.912$ ) U/ml, katalaz  $28.365 \pm 5.419$  U/L, GSH  $6.591 \pm 1.961$   $\mu\text{mol/ml}$ , NO  $41.902 \pm 12.704$   $\mu\text{mol/L}$ , erkeklerde MDA  $6.798 \pm 1.784$   $\text{nmol/ml}$ , SOD  $9.587$  (median  $8.038-11.929$ ) U/ml, katalaz  $26.257 \pm 5.662$  U/L, GSH  $6.537 \pm 2.035$   $\mu\text{mol/ml}$ , NO  $41.369 \pm 13.998$   $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Cinsiyete bağlı olarak MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.958$ ,  $p=0.706$ ,  $p=0.203$ ,  $p=0.927$ ,  $p=0.892$ ).

PEG grubunda oksidatif stres belirteçlerinin bu demografik özelliklerine göre karşılaştırılması tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. PEG grubunda oksidatif stres belirteç düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki

		MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	Katalaz (U/L)	GSH (µmol/ml)	NO (µmol/ml)
DM	Var n=15	8.734±1.107	10.79 (9.103-12.678)	30.715±5.459	5.953 (4.087-7.937)	22.365 (16.188-30.921)
	Yok n=43	9.041±1.387	10.455 (9.468-11.857)	30.729±5.430	6.893 (4.074-8.605)	28.512 (20.178-40.748)
	p değeri	p=0.396	p=0.763	p=0.993	p=0.588	p=0.090
Hipertansiyon	Var n=20	8.35±1.315	10.742 (9.418-13.862)	30.535±5.527	5.987±2.503	31.88 (18.666-43.486)
	Yok n=38	9.283±1.216	10.349 (9.393-11.719)	30.826±5.388	6.462±2.292	24.326 (18.966-32.752)
	p değeri	<b>p=0.009</b>	p=0.492	p=0.847	p=0.471	p=0.492
KAH-Lipidemi	Var n=11	9.021±1.380	11.169 (9.581-14.168)	27.804±6.09	4.999 (4.087-6.333)	30.921 (23.269-57.581)
	Yok n=47	8.948±1.318	10.455 (9.244-11.857)	31.409±5.041	7.014 (4.074-8.785)	24.489 (18.854-36.908)
	p değeri	p=0.870	p=0.410	<b>p=0.045</b>	p=0.124	p=0.119
Sigara	Var n=32	9.049±1.015	10.689 (9.696-12.015)	31.201±4.862	7.091 (4.277-9.137)	26.501 (18.525-44.645)
	Yok n=26	8.854±1.631	10.349 (9.251-12.680)	30.141±6.022	5.820 (4.066-7.488)	24.804 (20.764-34.462)
	p değeri	p=0.580	p=0.749	p=0.461	p=0.127	p=0.802
YBMD	Var n=5	8.374±1.132	9.364 (8.733-12.890)	29.652±4.117	4.999 (3.677-6.306)	33.651 (26.689-54.131)
	Yok n=53	9.017±1.330	10.684 (9.555-12.116)	30.827±5.515	6.893 (4.291-8.439)	24.489 (18.609-37.547)
	p değeri	p=0.301	p=0.446	p=0.645	p=0.188	p=0.099
Cinsiyet	Kadın n=20	8.618±1.350	10.623 (9.390-14.494)	29.373±6.01	5.573±2.271	28.249 (21.868-37.863)
	Erkek n=38	9.142±1.282	10.434 (9.458-11.909)	31.437±4.968	6.679±2.339	24.326 (18.732-41.744)
	p değeri	p=0.152	p=0.606	p=0.168	p=0.089	p=0.624

PEG grubunda DM varlığında MDA  $8.734 \pm 1.107$  nmol/ml, SOD 10.79 (median 9.103-12.678) U/ml, katalaz  $30.715 \pm 5.459$  U/L, GSH 5.953 (median 4.087-7.937)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 22.365 (median 16.188-30.921)  $\mu\text{mol/L}$ , DM yokluğunda MDA  $9.041 \pm 1.387$  nmol/ml, SOD 10.455 (median 9.468-11.857) U/ml, katalaz  $30.729 \pm 5.430$  U/L, GSH 6.893 (median 4.074-8.605)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 28.512 (median 20.178-40.748)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. DM varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.396$ ,  $p=0.763$ ,  $p=0.993$ ,  $p=0.588$ ,  $p=0.090$ ). Hipertansiyon varlığında MDA  $8.35 \pm 1.315$  nmol/ml, SOD 10.742 (median 9.418-13.862) U/ml, katalaz  $30.535 \pm 5.527$  U/L, GSH  $5.987 \pm 2.503$   $\mu\text{mol/ml}$ , NO 31.88 (median 18.666-43.486)  $\mu\text{mol/L}$ , hipertansiyon yokluğunda MDA  $9.283 \pm 1.216$  nmol/ml, SOD 10.349 (median 9.393-11.719) U/ml, katalaz  $30.826 \pm 5.388$  U/L, GSH  $6.462 \pm 2.292$   $\mu\text{mol/ml}$ , NO 24.326 (median 18.966-32.752)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Hipertansiyon varlığında MDA değerleri arasında fark yaratırken, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.009$ ,  $p=0.492$ ,  $p=0.847$ ,  $p=0.471$ ,  $p=0.492$ ). Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi varlığında MDA  $9.021 \pm 1.380$  nmol/ml, SOD 11.169 (median 9.581-14.168) U/ml, katalaz  $27.804 \pm 6.09$  U/L, GSH 4.999 (median 4.087-6.333)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 30.921 (median 23.269-57.581)  $\mu\text{mol/L}$ , koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi yokluğunda MDA  $8.948 \pm 1.318$  nmol/ml, SOD 10.455 (median 9.244-11.857) U/ml, katalaz  $31.409 \pm 5.041$  U/L, GSH 7.014 (median 4.074-8.785)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 24.489 (median 18.854-36.908)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi varlığında MDA, SOD, GSH ve NO değerleri arasında fark yaratmazken, katalaz değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.870$ ,  $p=0.410$ ,  $p=0.124$ ,  $p=0.119$ ,  $p=0.045$ ). Sigara içenlerde MDA  $9.049 \pm 1.015$  nmol/ml, SOD 10.689 (median 9.696-12.015) U/ml, katalaz  $31.201 \pm 4.862$  U/L, GSH 7.091 (median 4.277-9.137)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 26.501 (median 18.525-44.645)  $\mu\text{mol/L}$ , sigara içmeyenlerde MDA  $8.854 \pm 1.631$  nmol/ml, SOD 10.349 (median 9.251-12.680) U/ml, katalaz  $30.141 \pm 6.022$  U/L, GSH 5.820 (median 4.066-7.488)  $\mu\text{mol/ml}$ , NO 24.804 (median 20.764-34.462)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Sigara kullanımında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.580$ ,  $p=0.749$ ,

p=0.461, p=0.127, p=0.802). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığında MDA 8.374±1.132 nmol/ml, SOD 9.364 (median 8.733-12.890) U/ml, katalaz 29.652±4.117 U/L, GSH 4.999 (median 3.677-6.306) µmol/ml, NO 33.651 (median 26.689-54.131) µmol/L, yaşa bağlı makula dejenerasyonu yokluğunda MDA 9.017±1.330 nmol/ml, SOD 10.684 (median 9.555-12.116) U/ml, katalaz 30.827±5.515 U/L, GSH 6.893 (median 4.291-8.439) µmol/ml, NO 24.489 (median 18.609-37.547) µmol/L'dir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır (p=0.301, p=0.446, p=0.645, p=0.188, p=0.099). Kadınlarda MDA 8.618±1.350 nmol/ml, SOD 10.623 (median 9.390-14.494) U/ml, katalaz 29.373±6.01 U/L, GSH 5.573±2.271 µmol/ml, NO 28.249 (median 21.868-37.863) µmol/L, erkeklerde MDA 9.142±1.282 nmol/ml, SOD 10.434 (median 9.458-11.909) U/ml, katalaz 31.437±4.968 U/L, GSH 6.679±2.339 µmol/ml, NO 24.326 (median 18.732-41.744) µmol/L'dir. Cinsiyete bağlı olarak MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri arasında fark bulunmamıştır (p=0.152, p=0.606, p=0.168, p=0.089, p=0.624).

Olgular yaş gruplarına göre sınıflandırıldı, gruplar bazında değerlendirme yapıldı ve biribiri ile karşılaştırıldı. Olguların yaş gruplarına göre sınıflandırılmaları tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Olguların yaş gruplarına göre sınıflandırılması

	Kontrol (n=134)	PES (n=47)	PEG (n=58)
50-59 yaş	16 (%12)	16 (%34)	14 (%24)
60-69 yaş	63 (%47)	16 (%34)	26 (%45)
>70 yaş	55 (%41)	15 (%32)	18 (%31)

Olgular yaş gruplarına göre sınıflandırılarak 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş üstü olmak üzere üç alt grup oluşturuldu. Kontrol grubundaki 134 olgudan 16 kişi (%12) 50-59 yaş arasında, 63 kişi (%47) 60-69 yaş arasında, 55 kişi (%41) ise 70 yaş üstünde idi. PES grubunda 47 olgudan 16 kişi (%34) 50-59 yaş arasında, 16 kişi (%34) 60-69 yaş arasında, 15 kişi (%32) ise 70 yaş üstünde idi. PEG grubunda 14 kişi (%24) 50-59 yaş

arasında, 26 kişi (%45) 60-69 yaş arasında, 18 kişi (%31) ise 70 yaş üstünde idi.

Yaş gruplarına göre oksidatif stres belirteçleri değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. 50-59 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. 50-59 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol (n=16) median (%25-75)	PES (n=16) median (%25-75)	PEG (n=14) median (%25-75)	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
MDA (nmol/ml)	1.63 ±0.85	7.49±1.65	8.94±1.56	p<0.001	p<0.001	p=0.018
SOD (U/ml)	30.96 (22.64-39.76)	8.74 (7.77-11.24)	10.70 (8.73-12.49)	p<0.001	p<0.001	p=0.854
Katalaz (U/L)	46.36 (44.06-55.24)	26.07 (21.39-30.47)	29.14 (26.91-33.66)	p<0.001	p<0.001	p=0.641
GSH (µmol/ml)	4.60±1.64	7.02±1.63	6.51±2.24	p=0.002	p=0.018	p=0.734
NO (µmol/L)	46.05 (39.31-55.67)	40.43 (32.43-53.71)	24.67 (20.74-41.65)	p=0.550	p=0.002	p=0.108

50-59 yaş arasında kontrol grubunda 16 (%12), PES grubunda 16 (%34) ve PEG grubunda 14 (%24) olgu bulunmaktadır. MDA değerleri kontrol grubunda 1.63 ±0.85, PES grubunda 7.49±1.65, PEG grubunda 8.94±1.56 nmol/ml olup tüm gruplar arasında fark vardır (kontrol ile PES ve PEG grupları arasında p<0.001, PES ve PEG grupları arasında p=0.018). SOD enzim aktivite değerleri kontrol grubunda 30.96 (22.64-39.76), PES grubunda 8.74 (7.77-11.24) ve PEG grubunda 10.70 (8.73-12.49) U/ml'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark varken (p<0.001), PES ve PEG grupları arasında fark yoktur (p=0.854). Katalaz enzim aktivite değerleri kontrol grubunda 46.36 (44.06-55.24), PES grubunda 26.07 (21.39-30.47), PEG grubunda 29.14 (26.91-33.66) U/L'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel

olarak ileri derecede anlamlı fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark yoktur ( $p=0.641$ ). GSH değerleri kontrol grubunda  $4.60\pm 1.64$ , PES grubunda  $7.02\pm 1.63$ , PEG grubunda  $6.51\pm 2.24$   $\mu\text{mol/ml}$ 'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.002$ ,  $p=0.018$ ). PES ve PEG grupları arasında ise fark yoktur ( $p=0.734$ ). NO değerleri ise kontrol grubunda 46.05 (39.31-55.67), PES grubunda 40.43 (32.43-53.71), PEG grubunda ise 24.67 (20.74-41.65)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. PES grubu ile kontrol grubu PEG grubu arasında fark vardır ( $p=0.550$ ,  $p=0.108$ ). Kontrol grubu ile PES grubu arasında ise fark vardır ( $p=0.002$ ).

60-69 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. 60-69 yaş arasındaki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol (n=63) median (%25-75)	PES (n=16) median (%25-75)	PEG (n=26) median (%25-75)	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
MDA (nmol/ml)	1.74 (1.29-2.36)	6.18 (5.25-7.06)	9.56 (8.24-991)	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.132$
SOD (U/ml)	33.12 (21.38-40.09)	10.18 (8.41-11.93)	10.93 (9.48-12.31)	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=1.00$
Katalaz (U/L)	$51.54\pm 6.25$	$25.83\pm 4.69$	$30.23\pm 5.27$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.05$
GSH ( $\mu\text{mol/ml}$ )	$3.78\pm 1.48$	$6.16\pm 2.41$	$6.39\pm 2.55$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.928$
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	32.63 (23.15-46.77)	43.47 (29.25-51.82)	25.40 (19.21-41.84)	-	-	-

60-69 yaş arasında kontrol grubunda 63 (%47), PES grubunda 16 (%34) ve PEG grubunda 26 (%45) olgu bulunmaktadır. MDA değerleri kontrol grubunda 1.74 (1.29-2.36), PES grubunda 6.18 (5.25-7.06), PEG grubunda 9.56 (8.24-991) nmol/ml'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri dercede anlamlı fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.132$ ). SOD enzim aktivite değerleri kontrol grubunda 33.12 (21.38-40.09), PES grubunda 10.18 (8.41-11.93), PEG grubunda 10.93 (9.48-12.31) U/ml'dir. Kontrol grubu ile PES ve

PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri dercede anlamlı fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=1.00$ ). Katalaz enzim aktivite değerleri kontrol grubunda  $51.54\pm 6.25$ , PES grubunda  $25.83\pm 4.69$ , PEG grubunda  $30.23\pm 5.27$  U/L'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri dercede anlamlı fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.05$ ). GSH değerleri kontrol grubunda  $3.78\pm 1.48$ , PES grubunda  $6.16\pm 2.41$ , PEG grubunda  $6.39\pm 2.55$   $\mu\text{mol/ml}$ 'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri dercede anlamlı fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.928$ ). NO değerleri kontrol grubunda 32.63 (23.15-46.77), PES grubunda 43.47 (29.25-51.82), PEG 25.40 (19.21-41.84)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. NO değerleri açısından kontrol, PES ve PEG grupları arasında fark olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır ( $p=0.082$ ).

70 yaş üstündeki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. 70 yaş üstündeki olguların oksidatif stres belirteçlerinin değerleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol (n=55) median (%25-75)	PES (n=15) median (%25-75)	PEG (n=18) median (%25-75)	Kontrol-PES karşılaştırma	Kontrol-PEG karşılaştırma	PES-PEG karşılaştırma
MDA (nmol/ml)	1.74 $\pm$ 0.62	6.83 $\pm$ 1.63	8.73 $\pm$ 1.37	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
SOD (U/ml)	32.80 (26.11-41.06)	10.16 (8.46-10.68)	10.17 (9.60-11.18)	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=1.00$
Katalaz (U/L)	51.37 $\pm$ 7.73	29.77 $\pm$ 5.22	31.62 $\pm$ 5.17	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.725$
GSH ( $\mu\text{mol/ml}$ )	3.62 (2.28-5.87)	7.10 (5.26-7.82)	6.14 (3.92-7.67)	$p=0.001$	$p=0.012$	$p=1.00$
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	40.98 (23.13-49.64)	40.24 (34.19-54.18)	26.64 (16.25-36.90)	$p=1.00$	$p=0.067$	$p=0.033$

70 yaş üstünde kontrol grubunda 55 (%41), PES grubunda 15 (%32) ve PEG grubunda 18 (%31) olgu bulunmaktadır. MDA değerleri kontrol



grubunda  $1.74 \pm 0.62$ , PES grubunda  $6.83 \pm 1.63$ , PEG grubunda  $8.73 \pm 1.37$  nmol/ml'dir. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır ( $p < 0.001$ ). SOD enzim aktivite değerleri kontrol grubunda 32.80 (26.11-41.06), PES grubunda 10.16 (8.46-10.68), PEG grubunda 10.17 (9.60-11.18) U/ml'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark varken ( $p < 0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p = 1.00$ ). Katalaz enzim aktivite değerleri kontrol grubunda  $51.37 \pm 7.73$ , PES grubunda  $29.77 \pm 5.22$ , PEG grubunda  $31.62 \pm 5.17$  U/L'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark varken ( $p < 0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p = 0.725$ ). GSH değerleri kontrol grubunda 3.62 (2.28-5.87), PES grubunda 7.10 (5.26-7.82), PEG grubunda 6.14 (3.92-7.67)  $\mu\text{mol/ml}$ 'dir. Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.012$ ). PES ve PEG grupları arasında ise fark yoktur ( $p = 1.00$ ). NO değerleri kontrol grubunda 40.98 (23.13-49.64), PES grubunda 40.24 (34.19-54.18), PEG grubunda 26.64 (16.25-36.90)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. PES ve PEG grupları arasında fark vardır ( $p = 0.033$ ). Kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p = 1.00$ ,  $p = 0.067$ ).

Farklı yaş gruplarına ait MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri Kontrol, PES ve PEG gruplarının her birinde karşılaştırıldı.

Kontrol grubu için oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Kontrol grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması

	50-59 yaş median (%25-%75)	60-69 yaş median (%25-%75)	70 yaş üstü median (%25-%75)
MDA (nmol/ml)	1,59 (0.84-2.29)	1.74 (1.29-2.36)	1.73 (1.18-2.17)
p değeri	p=0.400		
SOD (U/mL)	30.96 (22.64-39.76)	33.12 (21.38-40.09)	32.80 (26.11-41.06)
p değeri	p=0.768		
Katalaz (U/L)	46.36 (44.06-55.24)	51.88 (46.63-56.49)	50.88 (45.33-56.40)
p değeri	p=0.304		
GSH ( $\mu$ mol/ml)	5.14 (3.52-5.75)	3.72 (2.28-5.16)	3.62 (2.28-5.87)
p değeri	p=0.198		
NO (nmol/mg)	46.05 (39.31-55.67)	32.63 (23.15-46.77)	40.98 (23.13-49.64)
p değeri	p=0.05		

Kontrol grubunda 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş üstü olgulara ait MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri tablo 4.21’de verilmiştir. Ölçülen oksidatif stres belirteçlerinin her biri için, oluşturulan üç yaş grubu arasında fark saptanmamıştır (p=0.400, p=0.768, p=0.304, p=0.198, p=0.05).

PES grubu için oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. PES grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması

	50-59 yaş median (%25-%75)	60-69 yaş median (%25-%75)	70 yaş üstü median (%25-%75)
MDA (nmol/ml)	7.21 (6.59-8.41)	6.18 (5.25-7.06)	6.47 (5.69-8.13)
p değeri	p=0.025		
SOD (U/mL)	8.74 (7.77-11.24)	10.18 (8.41-11.93)	10.16 (8.46-10.68)
p değeri	p=0.605		
Katalaz (U/L)	26.07 (21.39-30.47)	25.99 (22.0-29.14)	30.69 (25.20-30.0)
p değeri	p=0.088		
GSH (µmol/ml)	6.81 (6.38-7.75)	6.81 (3.98-8.24)	7.10 (5.26-7.82)
p değeri	p=0.763		
NO (nmol/mg)	40.43 (32.43-53.71)	43.47 (29.25-51.82)	40.24 (34.19-54.18)
p değeri	p=0.984		

PES grubunda 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş üstü olgulara ait MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri tablo 4.22’de verilmiştir. MDA için oluşturulan üç yaş grubu arasında istatistiksel olarak fark vardır (p=0.025). MDA 50-59 yaş arasında  $7.49 \pm 1.65$ , 60-69 yaş arasında 6.18 (median 5.25-7.06), 70 yaş üstünde ise  $6.83 \pm 1.63$  nmol/ml’dir. Yaş grupları arasında karşılaştırma yapıldığında 50-59 yaş grubu ile 60-69 yaş grubu MDA değerleri arasında fark saptanırken (p=0.02), 70 yaş üstü ile 50-59 ve 60-69 yaş grupları arasında fark yoktur (p=0.383, p=0.755). SOD, katalaz, GSH ve NO için ise yaş grupları arasında fark saptanmamıştır (p=0.605, p=0.088, p=0.763, p=0.984).

PEG grubu için oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması tablo 4.23’te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. PEG grubunda oksidatif stres belirteçlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması

	50-59 yaş median (%25-%75)	60-69 yaş median (%25-%75)	70 yaş üstü median (%25-%75)
MDA (nmol/ml)	9.09 (7.61-9.89)	9.56 (8.24-9.91)	8.39 (7.94-9.91)
p değeri	p=0.538		
SOD (U/mL)	10.70 (8.73-12.49)	10.93 (9.48-12.31)	10.17 (9.60-11.18)
p değeri	p=0.802		
Katalaz (U/L)	29.14 (26.91-33.66)	30.55 (26.51-35.0)	30.85 (28.27-36.63)
p değeri	p=0.737		
GSH (µmol/ml)	29.14 (26.90-33.65)	6.43 (4.01-8.89)	6.14 (3.92-7.67)
p değeri	p=0.836		
NO (nmol/mg)	24.67 (20.74-41.65)	25.40 (19.21-41.84)	26.64 (16.25-36.90)
p değeri	p=0.745		

PEG grubunda 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş üstü olgulara ait MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerleri tablo 4.23'te verilmiştir. Ölçülen oksidatif stres belirteçlerinin her biri için, oluşturulan üç yaş grubu arasında fark saptanmamıştır (p=0.538, p=0.802, p=0.737, p=0.836, p=0.745).

## 5.TARTIŞMA

PES ise yaşa bağlı ekstrasellüler matriks bozukluğu olup yaşla birlikte glokom ve katarakt yanında sistemik hastalıkların görülme sıklığında da artış olan multisistemik bir bozukluktur. Yapılan tüm çalışmalara rağmen PES gelişiminin etyopatogenezi ve PEM yapısı tam olarak açıklanamamaktadır. Çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin hepsi patogeneze üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (1,2).

Dünya genelinde 60 yaş üstü bireylerin yaklaşık %10-20'sini etkiler (2). 80 yaş üstü bireylerde bu oran %40'lara kadar çıkmaktadır. PES'in bazı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda görülme sıklığı artmaktadır. İskandinav, Baltık, Akdeniz ve Arap toplumlarında daha sık görülmektedir. Türkiye de PES'in sık görüldüğü coğrafya üzerinde yer almaktadır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda PES görülme sıklığı ortalama %12 civarındadır (39,40,41). PES'e bağlı açık açılı glokom, tüm açık açılı glokom tiplerinin %20-60'ını oluşturur. Hatta bazı ülkelerde (örneğin Umman) primer açık açılı glokomdan daha sık görülür (22).

Oksidatif stres katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi yaşlanma ile ilişkili kronik göz hastalıklarının patogenezinde rol aldığı gibi sistemik ve yaşa bağlı bir süreç olan PES patogenezinde de önemli bir yere sahiptir. PES patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin artması ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalması sonucunda lipid, protein, karbonhidrat gibi biyomoleküllerin yapısında değişiklik ve DNA hasarı ile hücrede yapısal ve metabolik bozulma meydana gelir (5).

Çalışmamızda psödoeksfolyatif sendrom ve glokom hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA), antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz, enzimatik olmayan bir antioksidan olan glutatyon (GSH) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçülmüştür. Aynı hastalarda daha önce çalışılmış olan LOXL1 gen polimorfizmi ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda MDA değer ortalamaları kontrol grubunda 1.72 (1.21-2.22), PES grubunda 6,58 (5,96-7,68) ve PEG grubunda 9,28 (7,94-9,91)

nmol/ml düzeyinde idi. Her üç grup arasında da anlamlı düzeyde fark saptanması ( $p \leq 0.001$ ), oksidatif stresin göstergesi olan MDA'nın psödoeksfoliyasyon ve psödoeksfoliyatif glokom gelişimi üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir. Yağcı ve arkadaşlarının PES ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı, psödoeksfoliyasyon sendromunda oksidatif stres ve protein oksidasyonunun rolünü araştırdığı çalışmada da MDA değerleri PES grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (118). Faschinger ve arkadaşlarının PAAG üzerine MDA'nın etkisi incelediği bir başka çalışmada ise PAAG, PES ve kataraktı olan hastaların aköz ve serum örneklerinde ve herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrol grubunun da serum örneklerinde MDA düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum MDA düzeyleri psödoeksfoliyasyonu olmayan katarakt grubunda en yüksek düzeyde iken, oküler hastalığı bulunmayan kontrol grubunda en düşük düzeylerde saptanmıştır. Aközde ölçülen değerlere bakıldığında ise MDA değerleri PAAG grubunda en yüksek düzeyde bulunmuştur. Hem serumda hem de aközde ölçülen MDA değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı görülmüştür (133). Psödoeksfoliyasyon sendromlu hastaların lens epitel hücrelerinde oksidatif stres belirteçlerinin ölçüldüğü Gartaganis ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise MDA düzeylerinin PES grubunda, kontrol grubuna göre 2,5 kat artmış olduğu gösterilmiştir (120). Engin ve ark.'larının yaptığı, glokom hastalarında oksidatif stres belirteçlerinin ölçüldüğü çalışmada ise MDA düzeyinin glokom grubunda artmış olduğu görülmüştür. Çalışmaya 160 glokom hastası dahil edilmiş olup bunlardan 21 tanesi PEG'dir. PEG hastalarındaki MDA değerlerindeki artış glokom hastalarının ortalamasından daha yüksek saptanmıştır (134). PAAG ve PEG hastalarında yapılan Erdurmuş ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise MDA değerleri PAAG'da PEG'e göre daha yüksek olup en düşük kontrol grubunda bulunmuştur (135).

PES'de MDA düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. PES’de MDA düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti

	Hasta sayısı				MDA					
	PEG	PES	PAAG	Kontrol	PEG	PES	PAAG	Kontrol	Birim	Örnek
Yağcı		50		55		2.04±0.43		1.76±0.38	nmol/L	Serum
Faschinger		39	33	111		1.019	0.992	1.176	µmol/L	Serum
Faschinger		39	33	111		0.274	0.298	0.279	µmol/L	Aköz
Gartaganis		10		10		1.08±0.62		0.43±0.18	pmol/mg	Lens epiteli
Engin	21			31	1.4±0.3			1.15±0.16	µmol/L	Plazma
Erdurmuş	24		23	19	1.7±0.4		1.9±0.2	1.1±0.2	µmol/L	Serum
Çalışmamız	58	47		134	9,28 (7,94-9,91)	6,58 (5,96-7,68)		1.72 (1.21-2.22)	nmol/ml	Serum

Süperoksit radikalinin ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen SOD enzim aktivitesi antioksidan savunma sisteminin bir göstergesidir. Çalışmamızda SOD değerleri kontrol grubunda 32.55 (24.14-40.11), PES grubunda 10.16 (8.12-11.22) ve PEG grubunda 10.57 (9.44-12.09) U/ml düzeyindeydi. İstatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı derecede fark olduğu görüldü ( $p \leq 0.001$ ). PES ve PEG gruplarının birbirleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 1.00$ ). PES ve PEG grubunda kontrol grubuna göre SOD düzeylerinin düşük olması, psödoeksfolyasyon gelişiminde antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğine bağlanabilir. Ancak PES ve PEG gruplarında SOD düzeyleri arasında fark saptanmaması PEG gelişiminde belirgin rolü olmadığını düşündürmektedir. Benzer sonuçlar Yağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da elde edilmiştir. PES grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmış SOD değerlerinin saptanması PES patogenezinde oksidatif stresin rolünü ve antioksidan mekanizmaların yetersizliğini desteklemektedir (116). Engin ve arkadaşlarının yaptığı, glokom hastaları üzerinde serum oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da glokom hastalarının SOD aktivite düzeyleri düşük saptanmıştır. Ancak bu çalışmaya her çeşit glokom hastası dahil edilmiş olup PEG de bu gruplardan biridir. 160 glokom hastasından, 21 hasta PEG hastası olup bu hastaların SOD değerleri kontrol grubundan ve glokom hastalarının genel ortalamasından daha düşüktür (134). Uçakhan ve arkadaşlarının yaptığı lens kapsülünde SOD aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada ise; PES hastalarının lens kapsül hücrelerinde SOD aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bulduğumuz sonuçlar ile uyuşmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlarda psödoeksfolyatif grupta SOD düşük iken; bu çalışmada PES grubunda lens epitel hücrelerinde SOD aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu durum SOD aktivitesinin oksidatif strese karşı kompensatuar bir mekanizma ile lokal artışı şeklinde yorumlanmaktadır. Ancak iki çalışmanın yöntem farklılıkları vardır; yaptığımız çalışma periferik kan örnekleri kullanılarak yapılmışken, Uçakhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise katarakt cerrahisi sırasında alınan lens ön kapsülü ile yapılmıştır.



Ayrıca oksidatif stresin psödoeksfolyasyon gelişiminde olduğu gibi; katarakt etyopatogenezinde de rol aldığı bilinmektedir ve lens ön kapsülündeki SOD aktivitesi lokal bir yanıtın göstergesi olabilir oysa ki psödoeksfolyasyon sistemik bir bozukluktur (115). Erdurmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PEG ve PAAG hastalarını karşılaştırmıştır. SOD aktivitesi PEG grubunda PAAG grubundan daha düşük bulunmuştur ancak kontrol grubunun SOD düzeyleri her iki glokom grubundan daha düşüktür (135). Bu bulgular çalışmamız ile farklılık göstermektedir; çalışmamızda kontrol grubunun SOD aktivitesi yüksek iken psödoeksfolyatif grubun SOD aktivitesi daha düşük bulunmuştur. Ferreira ve arkadaşlarının aközde yaptığı bir başka çalışmada, lens ön kapsülünde yapılan çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aköz SOD aktivite düzeyleri en yüksek PEG grubu iken; kontrol grubunda belirgin azalma mevcuttur. PAAG hastalarının aköz SOD aktivite düzeyleri de yüksektir. PEG ve PAAG grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmazken, kontrol grubunun aköz SOD aktivitesi ile aralarında anlamlı düzeyde fark vardır. Bu durumun glokom hastalarında artmış oksidatif strese karşı antioksidan enzimlerin lokal kompensatuar artışı ile olduğu düşünülmektedir (114).

PES'de SOD enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti tablo 5.2'de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. PES’de SOD enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti

	Hasta sayısı				SOD					
	PEG	PES	PAAG	Kontrol	PEG	PES	PAAG	Kontrol	Birim	Örnek
Yağcı		50		55		3.51±1.49		5.04±2.19	U/L	Serum
Engin	21			31		3.06±0.7		3.38±0.69	-	Plazma
Uçakhan		21		24		4.36±1.80		2.71±2.61	IU/ml	Lens epiteli
Erdurmuş	24		23	19	11.6±0.2		13±0.5	9.4±0.6	mg/ml	Serum
Ferreira	25		25	25	44±7		42±5	27±3	U/ml	Aköz
Çalışmamız	58	47		134	10.57 (9.44-12.09)	10.16 (8.12-11.22)		32.55 (24.14-40.11)	U/ml	Serum

Antioksidan nitelikte bir enzim olan katalaz, hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) suya ( $H_2O$ ) ve oksijene ( $O_2$ ) parçalar ve hücreyi hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korur. Çalışmamızda katalaz enzim aktivitesi kontrol grubunda 50.79 (45.61-56.33), PES grubunda 27.65 (24.23-31.15) ve PEG grubunda 30.20 (27.26-35.00) U/L düzeyinde ölçüldü. İstatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu ile PES ve PEG grupları arasında anlamlı derecede fark olduğu görülürken ( $p \leq 0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.59$ ). Bu sonuçlar SOD enziminde elde edilen sonuçlar ile benzer özellik göstermektedir. Katalaz değerlerinin kontrol grubunda, psödoeksfolyatif gruba göre daha yüksek saptanması psödoeksfolyasyon gelişiminde oksidatif stresin rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak PES ve PEG arasında anlamlı fark saptanmaması PEG patogenezi üzerindeki etkilerini açıklayamamaktadır. Antioksidan bir enzim olan katalazın psödoeksfolyatif grupta düşük saptanması, oluşan oksidatif hasara karşı azaldığını ya da antioksidan sistemlerin yetersiz olduğunu göstermektedir. Sonuçta katalaz değerlerindeki azalma, oksidatif hasarın etkilerine karşı savunmanın yetersiz olduğunu ve oksidatif hasarın psödoeksfolyasyon gelişimi üzerinde etkili olduğunu gösterir. Koliakos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada katalaz enzim aktivitesi hem aköz hem de serum örneklerinde ölçülmüştür. Her iki örnekte de PES ve PEG gruplarının katalaz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük iken, PES ve PEG grupları arasında fark saptanmamıştır (117). PES hastalarında serum katalaz aktivitesinin düşük olması Zoric ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (137). Ferreira ve arkadaşlarının PEG ve PAAG hastalarının aköz örneklerinde yaptıkları çalışmada kontrol, PEG ve PAAG hastalarının, aköz katalaz düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (114).

PES'de katalaz enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti tablo 5.3'te gösterilmiştir.

Tablo 5.3. PES’de katalaz enzim aktivite düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti

	Hasta sayısı				Katalaz					
	PEG	PES	PAAG	Kontrol	PEG	PES	PAAG	Kontrol	Birim	Örnek
Koliakos	20	20		20	116±38	103±21.4		189±84.3	U/ml	Serum
Koliakos	20	20		20	12.2±6	10.1±4.5		14.6±1.9	U/ml	Aköz
Ferreira	25		25	25	40±5		42±4	38±7	fmol/m	Aköz
Çalışmamız	58	47		134	30.20 (27.26-35.00)	27.65 (24.23-31.15)		50.79 (45.61-56.33)	U/L	Serum

Tripeptit yapısında bir antioksidan olan glutasyon, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil ( $OH^-$ ) gibi serbest oksijen radikallerini temizler ve serbest radikaller ile reaksiyona girerek hücreyi oksidatif hasara karşı korur. Enzim yapısında olmayan bir antioksidandır. En güçlü endojen antioksidan moleküldür ve hem intrasellüler hem de ekstrasellüler yerleşimlidir. Çalışmamızda glutasyon düzeyleri eritrosit paketlerinde ölçülmüştür. Kontrol grubunda 3.74 (2.42-5.31), PES grubunda 6.84 (5.26-7.82) ve PEG grubunda 6.31 (4.08-8.20)  $\mu\text{mol/ml}$  düzeyindedir. Kontrol grubunda ölçülen glutasyon değerleri psödoeksfolyatif gruba göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ( $p \leq 0.001$ ), PES ve PEG grupları arasında ise belirgin bir fark izlenmemiştir ( $p=1.00$ ). Psödoeksfolyatif grup ile kontrol grubu arasında görülen bu farklılık, ortamda var olan oksidatif hasara karşı gelişen bir savunma mekanizması olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda ölçtüğümüz diğer antioksidanlardan SOD ve katalaz ise glutasyondan farklı olarak psödoeksfolyatif grupta düşük saptanmıştır. SOD ve katalaz enzim yapısında olan antioksidanlardır oysa ki glutasyon enzim yapısında değildir ve oksidatif hasara karşı ilk savunma mekanizmalarındandır. Literatür incelendiğinde elde ettiğimiz sonuçlar ile örtüşen bir çalışma karşımıza çıkmamaktadır. Gartaganis ve arkadaşlarının yaptığı PES'li hastaların lens epitel hücrelerinde oksidatif stresin araştırıldığı çalışmalarında glutasyon düzeyleri PES'li hastalarda 2.2 kat düşük saptanmıştır (120). Yine aynı grubun PES'li hastaların aköz sıvılarında yaptıkları bir diğer çalışmada da, glutasyon düzeyleri PES grubunda kontrol grubuna göre %28 daha düşüktür (119). Ancak bu ölçümler hücrede ve aköz örneklerinde yapılmıştır, bizim çalışmamız ise periferik kan örnekleri kullanılarak yapılmıştır. Psödoeksfolyatif hastalarda yapılan sistemik glutasyon düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışma henüz literatürde yoktur. PAAG ve normotansif glokomlu hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, kan glutasyon düzeylerinin araştırıldığı PAAG hastalarında sistemik glutasyon düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (138). Normotansif glokomlu ve PAAG'lu hastaların birlikte değerlendirildiği bir başka çalışmada da bu hastaların kan glutasyon düzeyleri düşük saptanmıştır (139). Kore'de yapılan

bir başka çalışmada ise normotansif glokom ile kontrol grubu arasında kan glutatyon düzeyleri arasında fark görülmemiştir (140).

PES'de GSH düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti tablo 5.4'te gösterilmiştir.

Tablo 5.4. PES’de GSH düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti

	Hasta sayısı					GSH						
	PEG	PES	PAAG	NTG	Kontrol	PEG	PES	PAAG	NTG	Kontrol	Birim	Örnek
Gartaganis		10			10		14.32±5.25			32.06±6.78	nmol/mg	Lens epitel
Gartaganis												Aköz
Gherghel			21		34			225.27±83.03		332.23±98.50	nmol	Eritrosit
Gherghel			34	30	53			228.77±130.29	328.19±240.52	437.38±224.77	nmol	Eritrosit
Park				19	30				524.02 ± 231.09		nmol	Eritrosit
Çalışmamız	58	47			134	6.31 (4.08-8.20)	6.84 (5.26-7.82)			3.74 (2.42-5.31)	µmol/ml	Eritrosit

Glokom etyopatogenezinde GİB artışı gibi mekanik bir sebebin yanında, damarsal değişiklikler sonucu beslenme yetersizliğinin de önemli olduğu görülmektedir. Göz kan dolaşımı ile birlikte, damarsal kaynaklı hücrel mediatörlerin de patogeneizde rol oynadığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili en çarpıcı örnek GİB yüksek olmayan normotansif glokomlu hastalarda görülen optik disk değişiklikleri ve skotomların varlığıdır. GİB'in günlük değişimi, arteriyel hipertansiyon varlığı, düşük sistolik perfüzyon basıncı, düşük diastolik perfüzyon basıncı ile vazospastik hastalıklarda görülen kan basıncı düşüklükleri de GİB yüksekliği kadar önemli faktörlerdir. Damarsal homeostazisi sağlamada damar endoteli, damarı etkileyen mediatörleri salgılayarak oldukça önemli bir rol alır. Damar mikro dolaşımı vazodilatasyon yapan NO, prostosiklin ve hidrojen peroksit ile vazokonstrüktör endotelin-1, anjiotensin ve tromboksan aracılığıyla damar esnekliği ve geçirgenliğinin düzenlenmesi ile sağlanır. NO damar genişletici etkisi ile damarsal homeostazisin devamında oldukça önemli bir moleküldür. NO hem serbest radikal özelliğinde olup hem de lipit peroksitlerle reaksiyona girdiği için antioksidan özellikler taşımaktadır. Vazodilatasyon yapmasının yanında nörotransmitterdir ve savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde de görevlidir. NO ve endotelin-1 damarsal gerginliğini düzenleyerek lokal kan akımının düzenlenmesinde önemli rol alırlar. Endotelial damar hastalığı varlığında damarsal geçirgenlikte artış, vazokonstrüktör mediatörlere yanıtta artış, yetersiz NO yanıtı, endotelin-1 yanıtında artış, VEGF üretim değişiklikleri görülür. NO ve endotelin-1 arasındaki denge bozulmuştur. NO'deki azalma NOS içeren endotel hücrelerinin apoptozisi, ortaya çıkan oksidatif stres, artmış vazokonstrüksiyon nedeni ile proinflamatuvar mediatörlerin artması sonucu gerçekleşir. NO koroid, optik disk ve retinada temel damar genişletici molekül olması nedeni ile kan akımının kontrol edilmesinde kilit moleküldür. Glokomda görülen damar endotel hastalığında gözdeki damar endotel hücrelerinin yanında trabeküler ağdaki ve Schlemm kanalındaki endotel hücreleri de etkilenir. NO damarlar üzerine gevşetici bir etki gösterirken; trabekülumda, trabekülumu kontrakte ederek dışa akımı düzenler. Yapılan çalışmalarda PAAG başta olmak üzere glokomda NO ve



endotelin-1 arasındaki dengede bozukluk olduğu gösterilmiştir. PAAG'u olan hastaların aköz örneklerinde ve plazmalarında NO ürünlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (141,142). Azalmış NO vazodilatasyonda azalmaya ve vazokonstriksiyonda artışa yol açarak, glokomda da bildirildiği gibi kan akımında azalmaya neden olur.

Psödoeksfoliyasyonlu hastalar üzerinde oksidatif stresin rolünü araştırdığımız çalışmamızda ölçülen plazma NO değerleri kontrol grubunda 39.50 (25.06-49.71), PES grubunda 40.43 (32.43-53.71) ve PEG grubunda 24.80 (19.97-38.83)  $\mu\text{mol/L}$  düzeyinde idi. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak PEG grubunda ölçülen NO değeri en düşük düzeyde idi. İstatistiksel analiz yapıldığında PEG grubu ile kontrol ve PES grupları arasında anlamlı düzeyde fark varken ( $p<0.001$ ), PES ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ( $p=0.606$ ). Yapılan benzer çalışmalar değerlendirildiğinde Borazan ve arkadaşlarının PEG ve PES'li hastalarda yaptıkları, aközde ve plazmada VEGF ve NO düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, VEGF aközde ve plazmada psödoeksfoliyasyonlu hastalarda yüksek iken ( $p<0.001$ ), NO ise sadece psödoeksfoliyasyonlu hastaların aköz örneklerinde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Plazma NO değerleri açısından ise PES, PEG ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (122). Altıntaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PAAG, PES ve PEG'u olan hastaların plazma homosistein ve NO düzeyleri değerlendirilmiş ve homosistein düzeyleri PES ve PEG gruplarında yüksek bulunmuştur. NO düzeyleri ise PES, PEG ve PAAG gruplarında kontrol grubuna göre hafif yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (121). Yağcı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise PES hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır ve PES grubunda plazma NO değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.001$ ) (117). Erdurmuş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NO değerleri PAAG ve PEG hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.005$ ) (135).

PES'de NO düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti tablo 5.5'te gösterilmiştir.

Tablo 5.5. PES’de NO düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların özeti

	Hasta sayısı				NO					
	PEG	PES	PAAG	Kontrol	PEG	PES	PAAG	Kontrol	Birim	Örnek
Doğanay			16	14			72.72±11.21	86.92±11.23	µmol/L	Aköz
Galassi			38	46			156.82±54.8	259.20±72.62	µmol/mg protein	Aköz
Galassi			38	46			166.68±38.4	228.39 ±76.22	µmol/mg protein	Plazma
Borozan	15	37		32	41.89±21.82	34.96±16.55		23.01±12.49	ng/ml	Aköz
Borozan	15	37		32	20.66±7.69	18.89±7.18		17.10±5.60	ng/ml	Plazma
Altıntaş	22	18	19	20	321.93±52.37	367.91±55.41	206.28±42.6	282.12±45.93	µmol/L	Plazma
Yağcı		43		41		94.23±27.72		61.96±19.05	µmol/L	Serum
Erdurmuş	24		23	19	66.1±8.1		74.3±14.4	62.3±13.5	µmol/L	Serum
Çalışmamız	58	47		134	24.80 (19.97-38.83)	40.43 (32.43-53.71)		39.50 (25.06-49.71)	µmol/L	Serum

Psödoeksfolyasyon patogenezi aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan genetik çalışmalar doğrultusunda PEM birikimine sebep olabilecek birçok gen bölgesi tanımlanmıştır. 2007 yılında İzlanda ve İsveç popülasyonunda yapılan çalışmada, PES ve LOXL1'i kodlayan gen bölgesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. LOXL1 elastik lif sentezi ve homeostazisinde görev alır. 15. kromozomun uzun kolunda 24. lokusta (15q24) kodlanmıştır (6,22). 2007 yılında yapılan bu çalışmada LOXL1 geninde üç adet SNP (tek nükleotid polimorfizmi) saptamıştır. İntronik SNP rs2165241 ve ekzonik SNP'ler rs1048661(R141L) ve rs3825942(G153D) oluşmaktadır (7). Bu çalışmadan sonra Amerika, Avustralya, Avrupa, Japonya, Çin, Hindistan, Suudi Arabistan, Kore gibi dünya genelinde farklı toplumlarda benzer çalışmalar yapılmış ve LOXL1 ile PES ve PEG arasındaki ilişki doğrulanmış, LOXL1 geninde oluşan tek nükleotid polimorfizminin PES için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (22).

Çalışmamıza daha önce LOXL1 tek nükleotid polimorfizmi varlığı araştırılan PES ve PEG hastaları dahil edilmiştir ve rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165241 TT genotipi taşıması riskli olarak bulunmuştur. Ve aynı hastalarda oksidatif stres belirteçleri ölçülmüştür. Literatür incelendiğinde PES ve PEG hastalarında LOXL1 tek nükleotid polimorfizmi ile oksidatif stres belirteçlerinin birlikte çalışıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır. Suudi Arabistan'da yapılan bu çalışmada, PEG hastalarında total antioksidan status (TAS) ölçülmüş ve LOXL1 tek nükleotid polimorfizmi (rs3825942 ve rs1048661) araştırılarak PEG gelişim üzerine olan etkileri araştırılmıştır. TAS, PEG grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür ( $p < 0.001$ ). rs3825942 GG ve rs1048661 GG genotipine sahip kontrol ve PEG gruplarının TAS değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmış olup PEG grubunda TAS daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). rs1048661 GT genotipinde ise TAS PEG grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak kontrol grubu ile arasında fark saptanmamıştır ( $p = 0.131$ ). Bu çalışmanın sonucunda TAS değeri ve rs3825942 GG polimorfizmi PEG gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (143). Bu çalışmada

kullanılan TAS organizmadaki antioksidan durumun genel bir göstergesidir. Bilindiği gibi antioksidanlar ve serbest radikaller kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, kronik renal yetmezlik, kanser, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardan etkilenebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir bu nedenle TAS ölçümü ile hangi basamakta sorun olduğu belirlenemez (144).

Çalışmamızda PES, PEG ve kontrol gruplarının herbiri LOXL1 genotipik varyantlarına göre alt gruplara ayrıldı ve alt grupların MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO düzeyleri değerlendirildi (Tablo 4.5, 4.6, 4.7). PES ve PEG hastalarında rs3825942 GA ve AA genotipi, rs1048661 TT genotipi saptanmamıştır, rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165241 TT genotipleri ise riskli kabul edilmiştir. Oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri riskli genotip taşıyıp taşınamamasına göre değişiklik göstermemiştir. Her üç grupta da ölçümü yapılan oksidatif stres belirteçleri ile LOXL1 geninin genotipik varyantları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ve bu maddelerin yarattığı hasarı dengeleyen antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıdır. Oksidatif stres radikallerin ölçümü, oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü, antioksidan savunma sistemlerinin ölçümü ya da enzim kofaktörlerinin ölçümü ile değerlendirilebilir. Bu ölçümlerin yapılması oldukça hassas ve zahmetlidir. Ölçümler çevresel faktörlerden etkilenebilir. Oksidatif stres glokom yanında katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi oküler patolojiler yanında hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, astım, KOAH gibi solunum sistemi hastalıkları, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar, depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar, kanser ve diyabet gibi birçok hastalığın patogenezinde rol alır. Bu nedenle oksidatif stres belirteçlerinin sistemik hastalık varlığında düzeylerinin değişmesi beklenmektedir.

Çalışmamızda her üç grup sistemik hastalık birlikteliği ve sigara kullanımı bakımından sorgulandı, göz dibi incelemesi sırasında yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ait bulgular kaydedildi. Kontrol grubunda diyabet, hipertansiyon, yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığı ve sigara kullanımı

ölçülen parametrelerin hiçbirinde, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi ise NO dışında hiçbir parametrede fark yaratmamıştır. NO değerleri, koroner arter hastalığı olanlarda olmayan gruba göre düşük ölçülmüştür. Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen NO'nin koroner hastalığı olanlarda düşük saptanması, vasküler regülasyonun bozulduğunun göstergesidir (145). PES grubunda ise diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığı ve sigara kullanımı ölçülen oksidatif stres belirteçlerinin hiçbirinde fark yaratmamıştır. PEG grubunda ise diyabet, yaşa bağlı makula dejenerasyonu varlığı ve sigara kullanımı ölçülen parametrelerin hiçbirinde, hipertansiyon MDA değerleri, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi ise katalaz değerleri dışında hiçbir parametrede fark yaratmamıştır. MDA değerleri hipertansiyonu olan hastalarda olmayanlara göre düşük ölçülmüştür. Oysa ki oksidatif stresin etkili olduğu hipertansiyon varlığında MDA'nın yüksek ölçülmesi beklenirdi. Katalaz ise koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre düşük ölçülmüştür ancak yeteri kadar fark yaratmamıştır.

Oksidatif stresin yarattığı etkiler yaşlanma sürecinde rol oynamaktadır. Olgular dekatlara göre yaş gruplarına ayrılarak 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş üstü olmak üzere üç adet yaş grubu oluşturulmuştur. Kontrol ve PEG gruplarında MDA, SOD, katalaz, GSH ve NO değerlerinin yaş grupları arasında farklılık göstermediği görülmüştür. PES grubunda ise SOD, katalaz, GSH ve NO değerlerinin yaş grupları arasında farklılık göstermezken; MDA değerleri yaş grupları arasında farklılık göstermiştir. 50-59 yaş grubu ile 60-69 yaş grubu MDA değerleri arasında fark saptanırken ( $p=0.02$ ), 70 yaş üstü ile 50-59 ve 60-69 yaş grupları arasında fark yoktur ( $p=0.383$ ,  $p=0.755$ ). Ancak beklenenin aksine 50-59 yaş grubunda MDA değeri diğer yaş gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

PES çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin etyopatogenezinde rol aldığı multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulduğu oksidatif stresin de PES patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar ise LOXL1 polimorfizminin PES için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen PES patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA, antioksidan enzimlerden SOD ve katalaz, enzimatik olmayan bir antioksidan olan GSH ve NO düzeyleri ölçülmüştür. Aynı hastalarda daha önce çalışılmış olan LOXL1 gen polimorfizmi ve sistemik hastalık varlığı ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

MDA değerleri kontrol, PES ve PEG gruplarında giderek artış göstermiştir ve en yüksek değerler PEG grubundadır. Üç grup arasında anlamlı derecede fark saptanması, lipit peroksidasyonunun PES patogenezinde etkili olduğunu göstermekle birlikte PEG gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. Antioksidan enzimler olan SOD ve katalaz ise PES ve PEG grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. PES ve PEG grupları arasında ise fark görülmemiştir. Bu durum psödoeksfolyasyon gelişiminde antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığını göstermektedir. Enzim yapısında olmayan GSH'un SOD ve katalazın tersine PES ve PEG grubunda daha yüksek saptanması ise oksidatif strese karşı kompensatuar bir artış olarak değerlendirilmiştir. Oksidan ve antioksidan özellikleri olan NO ise PEG grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Vazodilatatör özelliği olan NO'in PEG grubunda düşük olması, glokom gelişiminde vasküler regülasyonun bozulduğunun bir göstergesidir.

LOXL1 genotipik varyantlarına göre oksidatif stres belirteçleri karşılaştırıldığında ise üç grupta da fark olmadığı görülmüştür. Riskli genotipe sahip olan ile olmayan olguların oksidatif stres belirteçleri arasında fark saptanmaması, PES gelişiminde çevresel ve LOXL1 gen polimorfizmi dışında

başka genetik faktörlerin de etkili olduğunu desteklemektedir. Fibrozisi düzenleyen gen bölgeleri ve epigenetik faktörler de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak oksidatif stres, PES patogenezinde rol oynayan önlenabilir bir risk faktörüdür. Oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan sistemlerinin rolünün artırılması ile PES gelişimini engelleyebilecek yeni tedavi modelleri geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45(4):265-315.
2. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):921-37. Review.
3. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology.* 1998;105(6):951-68.
4. Schlötzer-Schrehardt U, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol.* 1992;110:172-6.
5. Schlötzer U. Oxidative stress and pseudoexfoliation glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010 Feb;227(2):108-13.
6. Wiggs JL. Association between LOXL1 and pseudoexfoliation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:420-1.
7. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-400.
8. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des.* 2004;10:1611-26.
9. Repo LP, Terasvirta ME, Koivisto KJ. Generalized transluminance of iris and frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. *Ophthalmology* 1993;100:352-55.
10. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-87.



11. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-60.
12. Bojic L, Ermacora R, Polic S, et al. Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:446-49.
13. Ulus T, Nadir A, Yaz YA, Ozdemir AO, Mutlu F, Yazici HU, Cavusoglu Y, Yildirim N. Cardiovascular involvement in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(8):587-92.
14. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:283-85.
15. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye* 2002;16:261-66
16. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to the production of glaucoma capsulocuticularis. *Am J Ophthalmol* 1954;37:1-12.
17. Sunde OA. Senile exfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1956;45(Suppl):7-85.
18. Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR. The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. *Fibrilopathia epitheliocapsularis*. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1964;42:1096-113.
19. Eagle RC Jr, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*.1979;97(3):510-5
20. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O: The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 1988;184(Suppl):48-53.

21. Yıldırım N. Psödoeksfoliyatif sendrom ve glokom. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:9 Glokom 2009;123-36
22. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2011; 18(1): 30–36.
23. Ringvold A. Epidemiology of glaucoma in northern Europe. Eur J Ophthalmol. 1996;6(1):26-9.
24. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Surv Ophthalmol. 1980;24:335–610.
25. Cashwell LF, Jr, Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern United States population. Arch Ophthalmol. 1988;106:335–6.
26. Challa P, Schmidt S, Liu Y, et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. Mol Vision.2008;14:146-9.
27. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnés eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2010;17(2):118-24.
28. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, Pappas T, Koskosas A, Coleman AL. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. Am J Ophthalmol. 2007;144(4):511-9.
29. Anraku A, Jin YP, Butty Z, Jinapriya D, Alasbali T, Mammo Z, Flanagan JG, Trope GE. The Toronto epidemiology glaucoma survey: a pilot study. Can J Ophthalmol. 2011;46(4):352-7.

30. Abu-Amero KK, Osman EA, Dewedar AS, Schmidt S, Allingham RR, Al-Obeidan SA. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a Saudi Arabian population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2010;16:2805-10.
31. Al-Bdour MD, Al-Till MI, Idrees GM, Abu Samra KM. Pseudoexfoliation syndrome at Jordan University Hospital. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):755-7.
32. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol*. 2011;27:11-8.
33. Arvind H, Raju P, et al. Pseudoexfoliation in south India. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1321-23.
34. Rao RQ, Arain TM, Ahad MA. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Pakistan. Hospital based study. *BMC Ophthalmol*. 2006 22;6:27.
35. Taylor HR, Hollows FC, Moran D. Pseudoexfoliation of the lens in Australian Aborigines. *Br J Ophthalmol*. 1977;61(7):473-5.
36. Miyazaki M, Kubota T, et al. The Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in a Japanese Population: The Hisayama Study. *Jour Glaucoma*. 2005;14(6):482-4.
37. Forsius H. Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finns, Lapps, Icelanders, Eskimos, and Russians. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(2):296-8.
38. İrkeç M. Senil psödoeksfoliyasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir inceleme. *T Oft Gaz*, 1979;9:263-8.
39. Yalaz M, Otman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Çıkıntaş Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(2):209-13.

40. Arıtürk N, Oge I, Eski Yücel O. Exfoliation syndrome in middle east and black sea area of Turkey. 5th International Glaucoma Symposium. Final program and book of abstracts 2005, A 72.
41. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1007-11.
42. Arnarsson AM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009;87 Thesis 3:1-17.
43. Aström S, Stenlund H, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(8):832-7.
44. Konstas AG, Ritch R, Bufidis T et al. Exfoliation Syndrome in a 17-Year-Old Girl. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1063-7.
45. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Järvelä I, Forsius H. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):500-7.
46. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1023-31.
47. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris M, Siganos DS, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG. Crete, Greece glaucoma study. *J Glaucoma*. 2000;9(2):143-9.
48. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrillopathy or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974;52:596-602.
49. Perasola R, Raitta C. Glaucoma of institutionalized geriatric patients. *Acta Ophthalmol* 1987;182(Suppl):5-8.

50. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The middle Norway eyescreening study.II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:273-280.
51. Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Halsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:217-222.
52. Ohrt V, Nehen JH. The incidence of glaucoma capsulare based on a Danish hospital material. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59:888-893.
53. Bialasiewicz AA, Wali U, Shenoy R, Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation (PEX) syndrome among a population with high prevalence of PEX. Clinical findings and morphological and surgical characteristics. *Ophthalmologe.* 2005;102:1064–8.
54. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:214-8.
55. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and glaucoma – a prospective 10 year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11:517-24.
56. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, Pappas T, Koskosas A, Coleman AL. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(4):511-9.
57. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnés eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(2):118-24.
58. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Hofmann-Rummelt C, Kaiser A, Kirchner TH. Latent TGF- $\beta$ 1 binding protein (LTBP-1): a new marker for intra- and extraocular PEX deposits. *Klin Monatsbl augenheilkd* 2000;216:412-9.

59. Ovodenko B, Rostagno A, Liebmann JM, Bley LM, Jofe MA, Smolyak RM, Pinhas D, Ghiso JA, Ritch R. Complement Activation in Exfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 3763.
60. Kubota T, Schlötzer-Schrehardt U, Inomata H, Naumann GO. Immunoelectron microscope localization of the HNK-1 carbohydrate epitope in the anterior segment of pseudoexfoliation and normal eyes. *Curr Eye Res* 1997;16:231-8.
61. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy –filtering transmission electron microscopy in the elemental analysis of pseudoexfoliation material. *Curr Eye Res* 2001;22(2):154-62.
62. Cumurcu T, Mendil D, Etika I. Levels of zinc, iron and copper in patients with pseudoexfoliation cataract. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(4):548-53.
63. Yıldırım Z, Uçgun NI, Kılıç N, Gursel E. Pseudoexfoliation syndrome and trace elements. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:207-12.
64. Yılmaz A, Ayaz L, Tamer L. Selenium and pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):272-6.
65. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. 8-isoprostaglandin F<sub>2α</sub> and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003;87:353-6.
66. Koliakos GG, Konstas GP, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T et al. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *American J Oph.* 2002;134(6):879-83.
67. Güllülü G, Kıvanç SA. Göz ve eklerinin embriyolojisi. Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y (ed). *Temel Göz Hastalıkları 2.baskı. Güneş Tıp Kitabevleri*; 2010:3-10.
68. Meretoja J, Tarkkanen A. Occurrence of amyloid in eyes with pseudoexfoliation. *Ophthalmic Res* 1977; 19:245-54.

69. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The middle Norway eyescreening study.I. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:652-8.
70. Ringvold A. Exfoliation syndrome immunological aspects. *Acta Ophthalmol* 1988;184:35-43.
71. Kühle M, Naumann GOH. Occurrence of pseudoexfoliation following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1992;76:98-100.
72. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM, Mela Ek, Lamari F, Karamanos NK. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:572-5.
73. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73:765-80.
74. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1117-25.
75. Yilmaz A, Adigüzel U, Tamer L, et al. Serum oxidant/antioxidant balance in exfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;88:523-7.
76. Gillies WE, Brooks AMV. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30:176-8.
77. Akarsu C, Ünal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eye* 2005;19:1297-300.
78. Kotikoski H, Moilanen E, Vapaatalo H, Aine E. Biochemical markers of the L-arginine nitric oxide pathway in the aqueous humour in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:191-5.

79. Bleich S, Roedl J, von Ahsen N, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:162-4.
80. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, et al. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3742-52.
81. Zenkel M, Kruse FE, Naumann GOH, Schröder-Schrehardt U. Impaired cellular stress response in eyes with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 3789.
82. Parekh P, Green WR, Stark WJ, Akpek EK. Electron microscopic investigation of the lens capsule and conjunctival tissues in individuals with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(4):614-9.
83. Oncel BA, Pinarci E, Akova YA. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom*. 2012;95(5):506-9.
84. Ozcura F, Aydın S, Dayanır V. Central corneal thickness and corneal curvature in pseudoexfoliation syndrome with and without glaucoma. *J Glaucoma*. 2011;20(7):410-3.
85. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(12):2435-46.
86. Kunishi Y, Kunishi M, Yoshino H. Gonioscopic features of pseudoexfoliation. *Jpn J clin Ophthalmol* 1998;52:1683-9.
87. Küchle M, Nguyen NX, Horn F, Naumann GO. Quantitative assessment of aqueous flare and aqueous 'cells' in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(2):201-8.
88. Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1979;87:513-8.



89. Tanhehco T, Chen SH. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(1):81-93.
90. Linner E, Schwartz B, Araujo D. Optic disc pallor and visual field defect in exfoliative and non-exfoliative untreated ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13:21-4.
91. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disc appearance in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997;123:174-80.
92. Demir N, Ulus T, Yucel OE, Kumral ET, Singar E, Tanboga HI. Assessment of myocardial ischaemia using tissue Doppler imaging in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2011;25(9):1177-80.
93. Citirik M, Acaroglu G, Batman C, Yildiran L, Zilelioglu O. A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):11-5.
94. Altintas O, Yuksel N, Sonmez GT, Ozkan B, Altintas L, Caliskan Ş, Caglar Y. Serum antiphospholipid antibody levels in pseudoexfoliation. *J Glaucoma*. 2012;21(5):326-30.
95. Xu F, Zhang L, Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(7):1067-74.
96. Reniewska B, Mulak M, Misiuk-Hojło M, Kostuś E. Coexistence of Alzheimer's disease with pseudoexfoliation syndrome PEX. *Klin Oczna*. 2004;106(1-2):107-9.
97. Ursula Schlotzer-Schrehardt and Gottfried O. H. Naumann. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma a morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol* 1995;36(9):1750-64.
98. Naumann GO, von der Lippe I. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:526.

99. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:88-91.
100. Williams SE, Whingham BT, Liu Y, Carmichael TR, Qin X, Schmidt S, et al. Major LOXL1 allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis* 2010;16:705-12.
101. Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35(1-2):7-20.
102. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:1147-50.
103. Aslan M, Cort A, Yucel I. Oxidative and nitrative stress markers in glaucoma. *Free Rad Bio.* 2008;45:367-76.
104. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Antioxidants. *Harper Biochemistry* 1997:192-8.
105. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357:593-615.
106. Neufeld AH. Nitric oxide: A potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Survey Ophthalm.* 1999;43:129-35.
107. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *GaziTıp Dergisi.* 1992;3:243-50.
108. Halliwell B, Gutteridge JMC *Free Radicals in Biology and Medicine.* Third Edition, Oxford University Pres. Inc., New York 2000:936.
109. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006;612(2):105-14.
110. Ocakoglu Ö, Balcı H, Özkök A ve ark. Primer açık açılı glokomlu ve senil kataraktlı hastalarda oksidatif stresin rolü. *T. Oft. Gaz.* 2008;38:292-7.

111. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston J. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13:12-5.
112. Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, Meyer P, Prunte C, Messerli J, Flammer J. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:51-8.
113. Luthra A, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN, Yucel YH. Oxidative injury by peroxynitrite in neuronal and vascular tissue of the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Exp Eye Res*. 2005;80:43-9.
114. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Antioxidant status in the aqueous humour of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye*. 2009;23:1691-7.
115. Uçakhan OO, Karel F, Kanpolat A, Devrim E, Durak I. Superoxide dismutase activity in the lens capsule of patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2006;32:618-22.
116. Yağcı R, Gürel A, Ersöz İ, et al. Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Res* 2006;31:1029-32.
117. Koliakos GG, Befani CD, Mikropoulos D, Ziakas NG, Konstas P. Prooxidant-antioxidant balance, peroxide and catalase activity in the aqueous humour and serum of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology*. 2008;46:1477-83.
118. Yağcı R, Gürel A, Ersöz İ, Karadağ R, Hepşen İF, Duman S. The activities of paraoxonase, xanthine oxidase, adenosine deaminase and the level of nitrite in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Research*. 2009;42:155-9.

119. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Patsoukis NE, Gotsis SS, Gartaganis VS, Georgiou CD. Glutathione and lipid peroxide changes in pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research*. 2005;30:647-51.
120. Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye* 2007, 1406-11.
121. Altıntaş Ö, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MÖ, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Arch Clin Exp Ophthalmology*. 2005;243:677-83.
122. Borazan M, Karalezli A, Kucukerdonmez C, Bayraktar N, Kulaksızoglu S, Akman A, Akova YA. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19:207-11.
123. Yağcı R, Ersöz I, Erdurmuş M, Gürel A, Duman S. Protein carbonyl levels in the aqueous humour and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye*. 2008;22:128-31.
124. Bleich S, Roedl J, von Ahsen N et al. Elevated homocysteine levels in the aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:162-4.
125. Roedl J, Bleich S, Reulbach U et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:234-9.
126. Roedl J, Bleich S, Reulbach U et al. Vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Neural Transm* 2007;114:571-5.
127. Zenkel M, Krista A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse F, Schlötzer-Schrehardt U. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. *IOVS* 2011;52(11):8488-95.

128. Ohkawa, H, Ohishi, N, Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction .Anal Biochem., 1979; 95:351-8.
129. Winterbourn, C.C., Hawkins, R.E., Brian M, Carrell, R.W. The estimation of red cell superoxide dismutase activity. J Lab Clin Med. 1975;85: 337-42.
130. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. Clin Chim Acta 1991;196:143-52.
131. George S, Jyothi M, Mathew B, Shashidhar S. Changes in glutathione, glutathione-linked enzymes and hexose monophosphate shunt enzymes in senile cataract. Indian J Physiol Pharmacol 2003;47(2):191-6.
132. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin. Chem. 1990;36(8):1440-3.
133. Faschinger C, Schmut O, Wachswender C, Mossböck G. Glaucoma and oxidative stress. Determination of malondialdehyde-a product of lipid peroxidation. Ophthalmologe. 2006 103(11):953-9.
134. Engin NK, Yemişçi B, Yiğit U, Ağaçhan A, Coşkun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. Mol Vis 2010;16:1260-71.
135. Erdurmuş M, Yağcı R, Atış Ö, Karadağ R, Akbaş A, Hepşen IF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. Curr Eye Res. 2011;36(8):713-8
136. Engin KN, Yemişçi B, Yiğit U, Ağaçhan A, Coşkun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. Mol Vis. 2010;16:1260-71.
137. Zoric L, Miric D, Milenkovic S, Jovanovic P, Trajkovic G. Pseudoexfoliation syndrome and its antioxidative protection deficiency as risk factors for age-related cataract. Eur J Ophthalmol. 2006;16(2):268-73.

138. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):877-83.
139. Gherghel D, Mroczkowska S, Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3333-9.
140. Myoung Hee Park, Jungil Moon. Circulating Total Glutathione in Normal Tension Glaucoma Patients: Comparison with Normal Control Subjects. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(2):84-91.
141. Doganay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(1):44-8.
142. Galassi F, Renieri G, Sodi A, Ucci F, Vannozzi L, Masini E. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):757-60.
143. Abu-Amero KK, Kondkar AA, Mousa A, Osman EA, Al-Obeidan SA. Decreased total antioxidants status in the plasma of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2011;17:2769-75.
144. Kusano C, Ferrari B. Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology* 2008;7(1):1-15.
145. Cengel A, Sahinarslan A. Nitric oxide and cardiovascular system. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi.* 2006;6(4):364-8.

