

**T.C.**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOMDA  
ENFLAMATUAR PARAMETRE  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sedat Alper ÇİMENCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. İbrahim KOÇER

ERZURUM-2017

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 18.02.2016 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600042949 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Sedat Alper ÇİMENCAN'ın "**Psödoeksfolyatif Glokomda Enflamatuvar Parametre Düzeylerinin Değerlendirilmesi**" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 18.05.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.18.05.2017

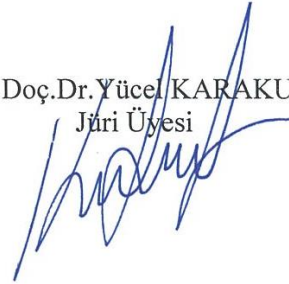


Prof.Dr.Orhan BAYKAL  
Jüri Başkanı

Prof.Dr.İbrahim KOÇER  
Jüri Üyesi



Yrd.Doç.Dr. Yücel KARAKURT  
Jüri Üyesi



## İÇİNDEKİLER

<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>GRAFİK DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Glokomun Tanımı.....	3
2.2. Glokomun Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Psödoeksfolyatif Sendrom.....	4
2.3.1. Tanım .....	4
2.3.2. Tarihçe .....	4
2.3.3. Bilateralite.....	5
2.3.4. Epidemiyoloji .....	5
2.3.5. Genetik.....	7
2.3.6. Patogenez .....	7
2.3.6.1. Bazal Membran Teorisi .....	7
2.3.6.2. Elastik Mikrofibril Teorisi.....	7
2.3.6.3. Enfeksiyon Teorisi.....	8
2.3.6.4. Amiloid Teorisi.....	8
2.3.7. PEM'in Kompozisyonu.....	8
2.3.8. Klinik Bulgular.....	10
2.3.8.1. Lens Kapsülü ve Lens .....	10
2.3.8.2. Kornea .....	12
2.3.8.3. Zonüller ve Siliyer Cisim .....	12
2.3.8.4. İris .....	13
2.3.8.5. Trabeküler Ağ.....	15
2.3.9. Eşlik Eden Sistemik Durumlar.....	16
2.4. Psödoeksfolyatif Glokom .....	16
2.5. Ayırıcı Tanı.....	18
2.5.1. Kapsüler Delaminasyon.....	18

2.5.2. Pigment Dispersiyon Sendromu .....	19
2.6. CRP Ve High Sensitive CRP (HS-CRP) .....	19
2.7. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	20
2.8. - 25 Hidroksivitamin D[25 (OH) vitD].....	21
2.9. Transforming Growth Faktör $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1. İstatiksel Analiz .....	26
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>6.SONUÇLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Ülkemizde Glokom Tiplerinin Dağılımı .....	3
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Özellikler.....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Hs-CRP, TNF- $\alpha$ , Total TGF- $\beta$ 1, 25 (OH) Vit D Düzeyleri .....	29
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Sedimantasyon ve Beyaz Küre Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve Kontrol Grubuna Ait RNFL Kalınlık ve SKK Ölçümleri Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , Total TGF- $\beta$ 1, 25 (OH) vitD, Düzeyleri .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Sağ ve Sol Göz Ortalama RNFL Kalınlık ve SKK Ölçüm Değerleri.....	36

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Lens Ön Kapsülünde PEM'in Karakteristik Görünümü .....	11
<b>Şekil 2.2.</b> Mini PES ve Klasik PES Oluşum Aşaması.....	11
<b>Şekil 2.3.</b> Pupil Kenarında PEM'in Görünümü .....	14
<b>Şekil 4.2.</b> Sampaolesi Çizgisi .....	15
<b>Şekil 2.5.</b> Kapsüler Delaminasyon.....	19
<b>Şekil 2.6.</b> TGF-β1in Matriks Birikimdeki Rolü.....	23



## GRAFİK DİZİNİ

<b>Grafik 4.1.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı .....	27
<b>Grafik 4.2.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı .....	27
<b>Grafik 4.3.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Hs-CRP Dağılımı .....	29
<b>Grafik 4.4.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum TNF- $\alpha$ Dağılımı .....	29
<b>Grafik 4.5.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Total TGF- $\beta$ 1 Dağılımı .....	30
<b>Grafik 4.6.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum 25 (OH) Vit D Dağılımı .....	30
<b>Grafik 4.7.</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama Sedimantasyon ve Beyaz Küre Düzeyinin Dağılımı .....	31
<b>Grafik 4.8.</b> Hasta ve Kontrol Grubuna Ait RNFL Kalınlık ve SKK Ölçümlerinin Dağılımı .....	32
<b>Grafik 4.9.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum Hs-CRP Düzeylerinin Dağılımı .....	34
<b>Grafik 4.10.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum TNF- $\alpha$ Düzeylerinin Dağılımı .....	34
<b>Grafik 4.11.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum Total TGF- $\beta$ 1 Düzeylerinin Dağılımı ..	35
<b>Grafik 4.12.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum 25 (OH) Vit D Düzeylerinin Dağılımı ..	35
<b>Grafik 4.13.</b> Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Sağ Ve Sol Göz RNFL Kalınlık ve SKK Değerleri Dağılımı.....	36

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>PES</b>	: Psödoeksfolyatif sendrom
<b>PEG</b>	: Psödoeksfolyatif glokom
<b>PEM</b>	: Psödoeksfolyatif materyal
<b>GİB</b>	: Göz içi basıncı
<b>PAAG</b>	: Primer açık açılı glokom
<b>PAKG</b>	: Primer açı kapanması glokomu
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
<b>MMPs</b>	: Matriks metalloproteinazlar
<b>TIMPs</b>	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri
<b>ALT</b>	: Argon lazer trabeküloplasti
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforming growth faktör $\beta$ -1
<b>25 (OH) vitD</b>	: 25 hidroksivitamin D
<b>IL-6</b>	: Interlökin-6
<b>LTB<math>\beta</math></b>	: Latent TGF $\beta$ -bağlayan proteinler
<b>LAP</b>	: Latency Associated Protein
<b>LOX</b>	: Lizil oksidaz
<b>RNFL</b>	: Retina sinir lifi tabakası
<b>TNF-R1</b>	: Tümör nekrozis faktör reseptör

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi içinde yetişmemde büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, her türlü desteğini yanımda hissettiğim, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer, kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim KOÇER'e,

İyi bir göz hekimi olabilmem için tecrübeleriyle beni yönlendiren, işlerine verdikleri önemle bana örnek olan değerli hocalarım başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a, Prof. Dr. Orhan ATEŞ'e, Prof. Dr. İlknur Akyol SALMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Sadullah KELEŞ'e, Yrd. Doç. Dr. Osman ÖNDAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ'ye,

Asistanlık süresi boyunca her türlü mutluluğumu ve sıkıntımı paylaştığım birbirinden kıymetli değerli asistan arkadaşlarıma,

Yıllarca cefamı çekip, doktor olduğun günleri görürmüyüm oğlum diyen ve ben hekim olamadan intern iken hayatını kaybeden CANIM ANNEM'e, bugünlere gelmemi sağlayan, bana doğruluğu, dürüstlüğü ve hayatı öğreten babam Hamza ÇİMENCAN'a ve yoğun çalışma temposu nedeni ile çok sık arayamadığım kardeşlerim Ersoy ve Erdem ÇİMENCAN'a

Asistanlık hayatımın en zor ve yoğun zamanlarında yanımda olup her türlü sıkıntıma fedakarca göğüs geren, sadece hayat arkadaşım değil canyoldaşım olan sevgili eşim, Seda ÇİMENCAN'a

Mesleki hayatımda yaşamış olduğum stresi, melek yüzünü görerek unuttuğum hayat enerjimi, yaşama sevincim canım oğlum Ali Hamza'ya, **teşekkür ederim...**

## ÖZET

### PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOMDA

### ENFLAMATUAR PARAMETRE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Psödoeksfolyatif sendrom (PES)'li, Psödoeksfolyatif glokom (PEG)'li ve rutin göz muayenesi normal olan olgularda hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1, 25 (OH) vit D düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ekim 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında başvuran ve sistemik hastalığı mevcut olmayan toplam 90 olgu dahil edildi. Göz muayenesinde PES'i (Grup 1) ve PEG'i (Grup 2) olan 30'ar hasta ve rutin göz muayenesi normal olan (kontrol grubu) 30 olgudan venöz kanlar alındı. Serum hs-CRP, 25 (OH) vitD, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol grubunun yaş ortalaması  $65,80 \pm 7,66$ , hasta grubunda  $68,33 \pm 7,88$  idi. Yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hasta grubunun 47 si (%78,3) erkek, 13'ü (%21,7) kadın, kontrol grubunun 13'ü (%43,3) erkek, 17'si (%56,7) kadın idi. Hasta grubunda serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olarak bulundu. ( $p=0,001$ ) Hasta grubunda serum 25 (OH) vitD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşük olarak bulundu. ( $p=0,001$ ) Grup 2'de serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olarak tespit edildi. ( $p=0,001$ ) Grup 2'de serum 25 (OH) vit D düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşük olarak belirlendi. ( $p=0,008$ )

**Sonuç:** Artan serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri PES'in sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. 25 (OH) vit D eksikliği, PES gelişimi için bir risk faktörü olabilir ve ayrıca vitamin D takviyesi bu hastalarda glokoma ilerleyişi yavaşlatabileceği kanaatini taşımaktayız.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE INFLAMMATORY PARAMETERS IN

### PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA

### GLAUCOMA

**Objectives:** We aimed to compare the serum hs-CRP, 25 (OH) vit D, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 levels with PEX syndrome, PEX syndrome with glaucoma and normal ophthalmic examination individuals.

**Material and Methods:** Ninety patient were selected in Atatürk University Medicine School ophthalmology department between October 2016 – March 2017. In ophthalmic examination patient were divided into PEX syndrome (Group 1), PEX syndrome with glaucoma (Group 2) and had normal ophthalmic examination. Every group has 30 patients and taken these patients venous blood samples. Serum hs-CRP, 25 (OH) vit D, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 levels were measured.

**Conclusion:** Mean age in control group was  $65,80 \pm 7,66$  and patient groups were  $68,33 \pm 7,88$ . Mean age was not statically significant. In patient group 47 were men (%78,3), 13 were women (%21,5), in control group 13 were men (%43,3) and 17 (%56,7) women respectively. Hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 levels were high being statically significant according to control group ( $p=0,001$ ). 25 (OH) vit D level was low which is statically significant according to group 1 ( $p=0,001$ ). In group 2 serum 25 (OH) vit D level according to control group was found low which was statically significant. ( $p=0,008$ )

**Results:** Increasing level of the hs-CRP, 25 (OH) vit D, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta$ 1 in PEX disease shows that it is an systemic condition. Deficiency of 25 (OH) vit D is a risk factor for PEX disease and vitamin D supplementation for this patients may be slowing up progressing of the glaucoma.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psödoeksfolyatif sendrom (PES); tanısı klinik olarak konulan, göz içi ve göz dışı dokularda hücre dışı fibriler materyalin anormal üretimi ve birikimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Psödoeksfolyatif materyal (PEM)'in tam olarak biyokimyasal kompozisyonu bilinmemektedir. Histokimyasal ve immunhistokimyasal çalışmalar, glukokonjugatlar tarafından çevrelenmiş protein bir çekirdekten oluşan kompleks glikoprotein/proteoglikan (glikozaminoglikan) yapıyı düşündürmektedir (2). PEM, korneal endotel, pre-ekvatoryal lens epitel hücreleri, irise ait tüm hücreler, non-pigmente siliyer epitel ve trabeküler endotelyal hücreleri tarafından üretilmekte olup, bu materyal aköz hümör içerisinde dağılır ve ön segmentteki herhangi bir oküler yüzeyde depozitler halinde bulunabilir (3). PES'de en tipik ve en iyi görülen klinik bulgular gözde görülse de, PES sistemik bir hastalıktır (4).

PES'de kronik düşük dereceli bir enflamasyon mevcuttur (5-7).

PES, açık açılı glokom için tanımlanabilir en önemli risk faktörüdür (1). Başlangıç muayenesinde glokom olmayan ekfoliyasyon sendromlu olgular değerlendiren bir çalışmada, bir buçuk yıllık takipte hastaların 1/3'ünde glokom geliştiği gösterilmiştir (8).

Bazı çalışmalar göstermiştir ki; PES'deki PEM kan damarlarındaki endotel hücrelerinin bozulmasına sebebiyet verebilir. Bu durum enflamasyon ile birlikte. Endotelyal disfonksiyon ve enflamasyon neticesinde, hs-CRP düzeyleri yükselmektedir (9).

TGF- $\beta$ 1 artışının, elastik mikrofibrillerin aşırı üretimini, onların enzimatik çapraz bağlanımını ve posttranslasyonel glikolizasyonunu sağlayarak, dokular içinde degrade olmayan fakat zamanla birikime uğrayan tipik ekfoliyatif fibrillerin oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (10).

Sorkhabi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; PES'li hastalarda artan TNF- $\alpha$  nın yetersiz MMP yıkımından sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

Vitamin D, antiinflamatuvar ve antiiskemik özellikleri olan nöroprotektif non-steroid yapılı bir hormondur (12). Literatürde, vitamin D eksikliği ve Primer açık açılı

glokom (PAAG) arasındaki ilişkiyi açıklayan yayınlar bulunmakla birlikte PES ve PEG için bir risk faktörü olabileceğine dair yeterli miktarda yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 30 PES'li, 30 PEG'li ve rutin göz muayenesi normal olan 30 olgudan serumda hs-CRP, 25 (OH) Vit D, TNF- $\alpha$ , ve total TGF- $\beta$ 1 düzeylerini değerlendirerek PES'de sistemik enflamasyonun rolünü belirlemeyi ve PEG gelişim sürecinde enflamasyonun ne denli etkili olduğunu araştırmayı hedefledik.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glokomun Tanımı

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve görme alanı kayıpları oluşturan; tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak görme kaybına neden olan, ilerleyici bir optik nöropatidir. Bu değişiklikler genellikle göz içi basıncı yüksekliği ile birlikte bulunur (13).

### 2.2. Glokomun Epidemiyolojisi

Tüm dünyada 21. yüzyıl başlarında 70 milyonu aşkın glokomlu hasta vardır. Bunların yaklaşık %53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), %36'sı primer açı kapanması glokomu (PAKG) ve geri kalan %11'i sekonder glokomlardır (14).

**Tablo 2.1.** Ülkemizde Glokom Tiplerinin Dağılımı

GLOKOM TİPİ	ORAN
Primer Açık Açılı Glokom	%46.61
Psödoeksfolyatif glokom	%15.6
Normotansif Glokom	%10.14
Primer Açı Kapanması Glokomu	%6.06
<u>Tedaviye Dirençli Glokom Tipleri</u>	
Neovasküler Glokom	%2.83
Oküler İnflamasyona İkincil Glokom	%2.47
Afakik ve Psödofakik Glokom	%3.61
Lense Bağlı Glokom	%1.48
Travmatik Glokom	%1.36
Primer Konjenital Glokom	%0.92
Pigmenter Glokom	%0.91
Göz İçi Tümörlerine Bağlı Glokom	%0.74

## 2.3. Psödoeksfolyatif Sendrom

### 2.3.1. Tanım

Psödoeksfolyatif sendrom (PES); yaşla ilişkili, genetik yatkınlık ile bağlantılı olan intraoküler ve ekstraoküler dokularda anormal ekstrasellüler-fibriler matriks üretimi ve birikimi ile seyreden bir hastalıktır (5).

Gözde ekstrasellüler fibriler materyal ön segment yüzeyinde beyaz renkli, tüysü, kabarık birikintiler olarak görülür. Işık mikroskopunda, makroskopik olarak bu materyal nodüler yapıda ve tüysü görünümüne sahiptir. Ekstrasellüler-fibriler matriksin birçok hücreden aktif olarak üretilen bir materyal olduğu düşünülmektedir. Bu materyal aköz hücreler içerisinde dağılır ve ön segmentteki herhangi bir oküler yüzeyde depozitler halinde bulunabilir. Psödoeksfolyatif materyal (PEM) üretim sürecine dahil olan hücreler sıklıkla korneal endotel, pre-ekvatoryal lens epitel hücreleri, irise ait tüm hücreler, non-pigmente siliyer epitel ve trabeküler endotelyal hücreleridir (3).

PES, glokom ve katarakt oluşumuna sebep olması ve aynı zamanda spontan ve intraoküler cerrahi komplikasyonlara sebebiyet vermesi nedeni ile oftalmolojik açıdan ayrı bir klinik önemi vardır.

### 2.3.2. Tarihçe

PES, ilk olarak Finlandiyalı oftalmolog Lindberg tarafından 1917 yılında glokomlu hastalarda, pupil kenarındaki gri ekxfolyatif materyal tanecikleri olarak tanımlanmıştır (15,16).1923 yılında Vogt bu biriken materyalin lens kapsülünden kaynaklandığını, delaminasyonun ileri yaşta görülen formu olduğunu öne sürerek “*glokoma capsulare*”, “*senil ekxfolyasyon*” terimlerini kullanmıştır. 1928 yılında Bussaca, Vogt’un bu görüşüne karşı çıkarak bu materyalin lens üzerinde, gözün başka bir kısmında oluştuktan sonra depolandığını iddia etmiştir (15,16). 1954 yılında Dvorak ve Theobald, Bussaca’nın görüşünü doğrulamışlar ve ekxfolyatif materyalinin, kapsüler delaminasyondan farklı olduğunu histokimyasal olarak göstermişler ve “*psödoekxfolyasyon sendromu*” tanımını ortaya atmışlardır. Tarkkanen siliyer proseslerde, Ringuold konjonktiva dokusunda psödoekxfolyatif materyal varlığını, Sampaolesi ise kan aköz bariyerindeki değişiklikleri ve melanin

dispersiyonunu göstermiştir (15). 1979 yılında Eagle, PES'in anormal bazal membran sekresyonu olduğuna inanarak bu duruma "*membran eksfoliyasyon bazal sendromu*" adını vermiştir. 1991 yılında Ursula Schlötzer-Schrehardt ilk kez göz dışında eksfoliyatif bir materyal saptamış ve bunların okülomotor kaslar, vorteks venleri ve orbita bağ dokusu düzeyinde olduğunu bildirmiştir (17). 1992'de B.Streeten iç organlarda da fibrilopatinin olduğunu bildirmiştir (18).

Psödoeksfoliyatif materyal (PEM), gözde birikim gösterdiği olgular psödoeksfoliyatif sendrom, bu birikimin göz içi basıncını artırdığı olgular ise psödoeksfoliyatif glokom (PEG) olarak tanımlanmaktadır (19).

### **2.3.3. Bilateralite**

Klinik olarak unilateral tutulum bilateral tutulum için sıklıkla öncüdür ve tanıdan 5-10 yıl sonra hastaların %50'ye yakınında bilateral görünüm bildirilmiştir. Genelde diğer gözde 5 yıl içinde PES görülme sıklığı %6.8, 10 yıl içinde ise %16.8'dir (20). Bilateral tutulumu olan hastalar unilateral tutulumu olanlara göre daha yaşlı olmaya ve daha yüksek glokom prevalansına sahip olmaya eğilimlidirler (20,21). Klinik olarak tüm tutulan ve tutulmayan kontralateral gözlerin neredeyse hepsinde konjonktiva ve diğer peribulber dokularında, elektronmikroskopi ile tipik PEM birikimi saptanmıştır (22-25).

Başka bir ışık mikroskopik immünohistokimyasal çalışmada klinik olarak etkilenmemiş gözlerin periferik iris damarlarında klasik psödoeksfoliyasyona benzeyen anormal depozitler saptanmıştır. Bu bulgular, PES'in gerçekte unilateral olmaktan daha ziyade hastalığın klinik asimetric tutulumu olduğunu göstermektedir (26,27).

### **2.3.4. Epidemiyoloji**

Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte, PES insidansı ve prevalansı ile yapılan çalışmalar birbirinden oldukça farklı sonuçlar vermektedir. Bunun sebeplerinden biri, çalışmalarda değerlendirilen toplumların özelliklerinin farklılığı ve özellikle etnik topluluklarda uygun hasta seçimi yapılmamasıdır. Bir diğer etken ise araştırmacının uyguladığı muayene yöntemidir ki, pupilla dilatasyonu sonrasında %4 ila %10 arasında daha önce tanısı konulmamış vaka saptanabilmektedir (28). En

yüksek sıklık İskandinavya (İzlanda %25, Finlandiya%20)'da 60 yaş üzeri bireylerde bildirilmiştir (29-32). PES sıklığı ile ilgili, henüz Türkiye'de yapılmış genel bir prevelans çalışması yoktur. Ancak bölgelere göre yapılan çalışmalara bakıldığında, sıklığın %11.0 ila %16.5 arasında olduğu görülmektedir (28-36). PES prevalansı, İrkeç'in Ankara bölgesinde yaptığı çalışmada 40 yaş üzerindeki bireylerde %12.8, Alpay ve ark.'nın (33) İstanbul bölgesinde yaptığı çalışmada 50 yaş üzerinde %11.0, Arıtürk ve ark.'nın (34) Karadeniz bölgesinde glokomu olmayan bireylerde yaptığı çalışmada %16.5, Cumurcu ve ark.'nın (35) Orta Karadeniz bölgesinde yaptığı çalışmada %12.2 olarak bulunmuştur. 1992'de Doğu Akdeniz bölgesinde Yalaz ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada bu oran 50-60 yaş arası bireylerde %7.2, 60 yaş üzerinde ise %11.2 olarak gösterilmiştir.

PES görülme sıklığı, bir ülkenin farklı coğrafik bölgelerinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, Fransa'da yapılan bir çalışmada %3.6 (Toulon) ile %20.6 (Brest) arasında değişen oranlar bildirilirken, Ringvold'un Norveç'te yaptığı çalışmada birbirine çok yakın üç bölgede görülme sıklığı %10.2, %19.6 ve %21.0 olarak bulunmuştur (31,37). Toplumlar arasında ve aynı toplum içinde farklı bölgeler arasındaki bu prevelans farkı tam olarak açıklanamamakla beraber, coğrafi dağılımın bu durumu açıklayabileceği öne sürülmüştür (38-40). Ekvatora yakın bölgelerde PES prevalansının daha düşük olduğunu ve kuzey yarım kürede, daha kuzeyde yaşayan bireylerde PES gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38,39). Ayrıca, güneş ışığı maruziyetinin PES gelişme riskini artırdığı veya etkisinin görülmediği saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (39,40).

Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarda, PES sıklığının yaş ile arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzerinde her on yılda ortaya çıkma sıklığının iki kat arttığı bulunmuştur (29). Aynı çalışmada, Finlandiya'da PES sıklığı 60-69 yaş arası %10, 70-79 yaş arası %21 ve 80-89 yaş arası %33 olarak saptanmıştır. 2007 yılında Aström ve ark.'nın (32) 21 yıllık takip sonuçlarını verdikleri çalışmada, 66 yaşında %23 olan PES prevalansı, olgular 87 yaşına geldiğinde %61 olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra, bazı etnik gruplarda (Güney Afrika yerlileri, Avusturalyalı Aborijinler gibi) PES'nin erken başlangıçlı olduğu görülmüştür (41).

### 2.3.5. Genetik

Lizil oksidaz (LOX), lizin ve hidroksilizin yan zincirlerinin oksidatif deaminasyonu ile bağ dokuda elastin ve kollajenin kovalen çapraz bağlanmasını hızlandıran enzim ailesidir (42,43). Bu ailenin 5 üyesi bulunmaktadır; lizil oksidaz ve lizil oksidaz benzeri 1-4 (LOXL1-4). LOXL1, özellikle tropoelastin çapraz bağlanmasında ve doku hasarı, fibrozis, kanser gelişimde elastik fibril oluşumu, devamlılığı ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynamaktadır (42,43).

Kromozom 15q24'de lokalize olan LOXL1 kod bölgesinde polimorfizm PES ve PEG ile birliktelik göstermektedir (44). LOXL1, PES ve PEG gelişiminde majör risk sahibi olmasına rağmen hastalığın gelişimini ve ciddiyetini etkileyen ek genetik ve çevresel faktörler mevcuttur (45)

### 2.3.6. Patogenez

PES/PEG ile ilgili patogenezi açıklamak için 4 teori öne sürülmüştür.

#### 2.3.6.1. Bazal Membran Teorisi

Göz içi PEM'de bazal membran komponentlerinden laminin, nidojen, heparan sülfat gibi bazal membran epitoplarnın varlığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (46). PEM'in bazal membrana benzerliğinin saptanması ve PEM'in bulunduğu yerde defektif bazal membranın gösterilmesi bu teorinin desteklenmesine neden olmuştur (47). PEM yapımının, bazal membran metabolizması bozukluğu ile ilişkili olduğu ve anormal görünümlü bazal membranda PEM'in görülmesi, bazı araştırmacıların bu sendromu '*bazal membran eksfoliyasyon sendromu*' olarak adlandırmasına sebep olmuştur (48).

#### 2.3.6.2. Elastik Mikrofibril Teorisi

Birçok elastik sistem içeriğinin PEM'deki fibriler yapı ile benzerlik göstermesi nedeni ile bu teori ileri sürülmüştür. Daha sonra elastin, fibrillin, vitronektin, ve amiloid-P'ye ait epitoplarnın immünohistokimyasal olarak PES'li hasta dokularında gösterilmesi bu teoriyi güçlendirmiştir. Yapılan çalışmalar eksfoliyatif fibrillerin hücre içinde değil hücre yüzeyinde temas halinde olduğunu saptamıştır (49).

İmmunoelektron mikroskopide PEM'in mikrofibriler subunitinde fibrillin-1 ve LTBP-1 gibi elastik mikrofibrillerin öne çıkması, patogenezi bu elastik mikrofibrillerin artmış üretimi ile birlikte anormal agregasyonunun rol oynadığını düşündürmüştür. Son yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, moleküler biyolojideki gelişmeler ve fibrillin-1 ve LTBP-1/2 mRNA aşırı yapımının birçok hücre tipini kapsadığının konfirme edilmesi, PES/PEG patogeneziinde elastik mikrofibrilleri etkileyen bir çeşit elastoziisin rol oynadığı elastik mikrofibril teorisini desteklemiştir.

### **2.3.6.3. Enfeksiyon Teorisi**

Ringvold ve ark., 343 evli çiftin her iki bireyinde PES'in yaygınlığının beklenenden daha yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca Ringvold, Pirion hastalığında görülen fibriler materyal ile eksfoliyasyon fibrilleri arasında göze çarpan benzerlikler saptamıştır. Yine yaşlı bir donörden alınan greft sonrası genç hastada PES gelişmesi de enfeksiyon teorisi ile açıklanabilir (50).

### **2.3.6.4. Amiloid Teorisi**

Başlangıçta PEM'in amiloid yapıda olduğu öne sürülmüştür, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda Kongo kırmızısı boyası veya beta-amiloid, amiloid-A, amiloid prekürsör proteini, transtretin ve immünooglobulin ışık zincirleri kullanılarak yapılan testler amiloid için negatif sonuç vermiştir (51).

Hiçbir teori PES/PEG daki patogenezi tek başına açıklayamamaktadır. Son çalışmalar ışığında elastik mikrofibril ve bazal membran teorileri patolojik süreci kısmen tanımlayabilmektedir.

### **2.3.7. PEM'in Kompozisyonu**

PEM'in tam olarak biyokimyasal kompozisyonu bilinmemektedir. Histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar, glukokonjugatlar tarafından çevrelenmiş protein bir çekirdekte oluşan kompleks glikoprotein/proteoglikan (glikozaminoglikan) yapıyı düşündürmektedir. Bugüne kadar uygulanan aminoasit analizi sonuçlarında PEM'in amiloid, nonkollajen bazal membran bileşenlerine elastik mikrofibriller ile uyumlu olduğu saptanmıştır (2).

PEM'in elementer kompozisyonu "*energy-filtering transmission electron microscopy*" ile analiz edildiğinde psödoeksfolyatif fibrillerde nitrojen, sülfür, klor, çinko ve kalsiyum açığa çıkarılmıştır (25).

PES'in mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, aberant ekstraselüler matriks sentezini kapsayan bir bozukluk olduğu hakkında güçlü deliller vardır (5).

Schlötzer-Schrehardt ve ark. PES'li hastaların hümör aközlerinde, matriksmetalloproteazların ve onların inhibitörlerinin konsantrasyonlarında artış ile beraber ortalama askorbik asit seviyelerinde belirgin olarak düşüklük saptamışlardır. Askorbik asid, serbest radikallere karşı önemli bir koruyucu faktör olduğundan, PES etyopatolojisinde serbest radikallerin rolü tartışma konusu olmuştur. PES'in artmış oksidatif stress ile ilişkisi olup olmadığını saptamak için, hastaların aköz hümörlerinde *in vivo* oksidatif stresin bir belirteci olarak 8-isoprostaglandin F2 $\alpha$ 'nın konsantrasyonuna bakılmış ve PES'li hastaların aköz hümörlerinde 8-isoprostaglandin F2 $\alpha$ 'nın ortalama konsantrasyonunun, kontrol grubundan 5 kat yüksek olduğu bulunmuştur. PES'li hastaların aköz hümörlerinde 8-isoprostaglandin F2 $\alpha$ 'nın artışının ve askorbik asid konsantrasyonunun azalmasının, PES patogenezinde serbest radikal hasarının önemli bir rol oynadığını düşünmemizi sağlamıştır (52).

Elektron mikroskopik histokimyasal çalışmalarda, PEM'in lizozomal enzim işaretleyicisi olan asid fosfataz aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır. PES'li kataraktlı gözlerin hümör aközlerinde PES'siz kataraktlı gözlerin hümör aközlerinden anlamlı olarak daha yüksek asit fosfataz seviyesi saptanmıştır. Bunun dışında Katepsin-B gibi diğer lizozomal proteinazlarda da artış anlamlı olarak bulunmuştur (53)

Ayrıca PES'de, hümör aközde  $\alpha$ 1-lipoprotein, seruloplasmin, transferrin, fibronektin, albumin ve IgG seviyelerinde değişiklikler bildirilmiş ve bu değişikliklerin hastalığın patogeneziyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Histolojik ve ultrastrüktürel düzeyde yapılan çalışmalar, PES'de kan-aköz bariyerindeki defektin aközdeki protein artışından sorumlu olabileceğini desteklemiştir. Bu defekt iris flörosein

anjiografisindeki kaçaklar, flörofotometri Lazer flare-cell meter gibi yöntemler kullanılarak kanıtlanmıştır (54).

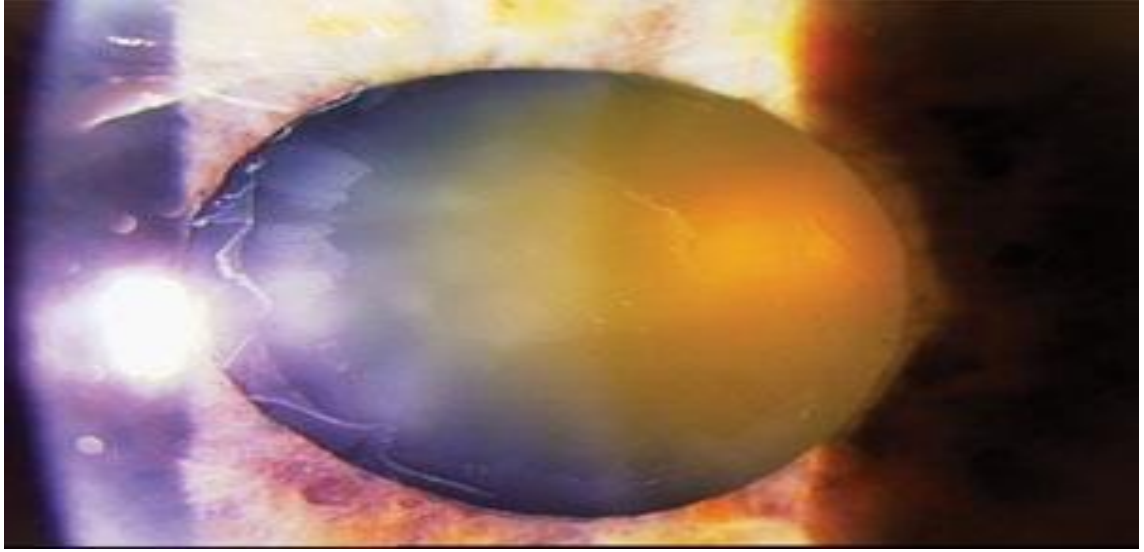
PES'li olgularda gastrik mukoza biyopsisinde *Helicobacter pylori* pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. *Helicobacter pylori* antikorlarının siliyer cisim epitelyal antijenleri ile çapraz reaksiyon verdiği bilinmektedir. Gastrik mukozada apoptozisi indükleyen *Helicobacter pylori* aynı zamanda trabeküler ağda aynı patogenetik etkiyle glokoma predispozan olabileceği bildirilmiştir (55).

PES'de viral etiyolojiyi veya prion hastalığı olasılığını düşündüren çeşitli bulgular da saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, PES'li hasta grubunda kontrol grubuna göre HSV insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuş VZV insidansında ise bir korelasyon saptanmamıştır (56).

### **2.3.8. Klinik Bulgular**

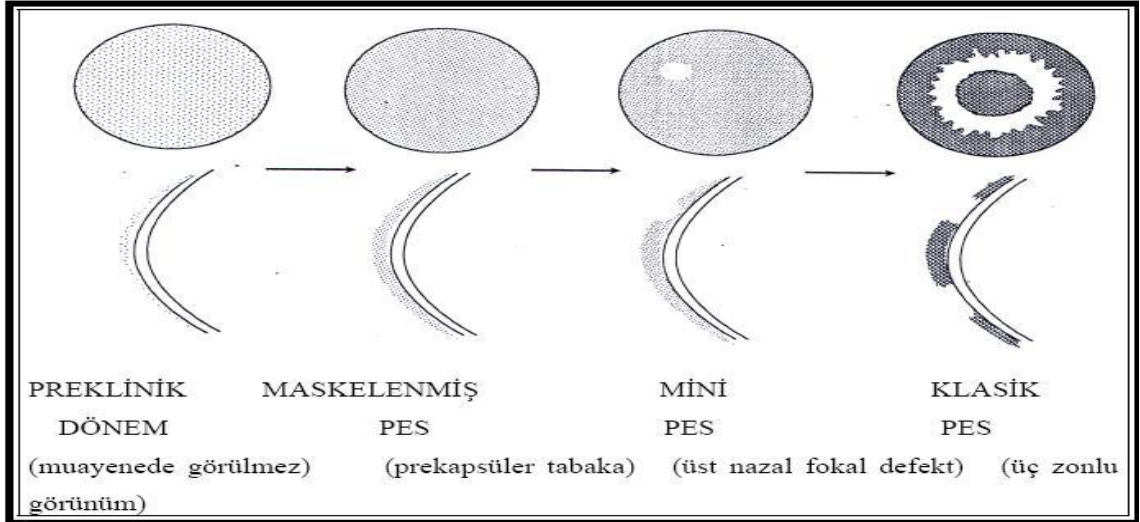
#### **2.3.8.1. Lens Kapsülü ve Lens**

Ön kapsül değişiklikleri tanı için önemli olmasına rağmen nispeten bu değişiklikler zararsızdır. Pupil dilatasyonu ile PEM'in karakteristik görünümü lens ön kapsülünde tanınabilir (57). Bu karakteristik görünüm; PEM'in gevşek olarak yapıştığı santral zon, irisin hareketleri sonucu oluşan psödoeksfolyatif fibrillerden yoksun clear zon, radyal çizgilenmeleri olan ve nodüler fibriler birikim gösteren granüler zon olmak üzere üç ayrı zona sahiptir. Santral zon lens ön yüzeyinde her zaman olmayabilir ama granüler zon daima vardır (47).



**Şekil 2.1.** Lens Ön Kapsülünde PEM'in Karakteristik Görünümü

PES'nun prelinik fazında; fibriler materyalin tüm ön kapsül yüzeyinin bütününde birikmesi ile homojen buzlu cam görünümüne sahip prekapsüler film tabakası oluşur (58). Prekapsüler film tabakası PES'in prekürsörü kabul edilmektedir. Daha sonra midperiferal zonda sıklıkla superonazalde soluk görünümde küçük bir halka oluşur. Bu görünüme "MİNİ PES" adı verilir (59).



**Şekil 2.2.** Mini PES ve Klasik PES Oluşum Aşaması

PES, klinik olarak unilateral veya bilateral olabilir. Klinik olarak unilateral olan vakalarda diğer gözde gizli histolojik değişiklikler gösterilmiştir (20,60,61). Ön ve arka lens kapsülü morfolojik olarak normal görünmektedir ve PES olmayan gözlerle

karşılaştırıldığında benzer ortalama kalınlıkta ve elastikiyetinde oldukları rapor edilmiştir (62). Bu durumun aksine; ön kapsülün pre-ekvatoryal bölgesi (lens epitelinin proliferatif zonuna karşılık gelen kısım) intraoküler cerrahi için tehlikeli bölgedir. Bu bölgede pre-ekvatoryal lens epiteli tarafından PEM üretilmektedir. Patolojik değişiklikler oluştuğunda bu bölgedeki zonüler bağlantılarda instabilite meydana geldiği düşünülmektedir (62-65).

PES'li gözlerde yüksek oranda lens opasifikasyonu gelişmektedir. Birçok çalışmada PES'in artmış katarakt (genellikle nükleer) insidansı ile beraber olduğu ve bu durumun nedeninin oküler iskemi olduğu gösterilmiştir (47).

### **2.3.8.2. Kornea**

Histopatolojik çalışmalarda; korneal endotel hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiş olan fokal PEM birikimlerinin posterior korneal yüzeyde ve desme membranında biriktiği ortaya konulmuştur (66). Bu değişikliklerle ilişkili olarak; kornea endotelinde spesifik olmayan sitolojik değişiklikler; fokal dejenerasyon ve proliferasyon aynı zamanda anormal bazal membran üretimi görülmektedir (66). Naumann ve arkadaşları glokom varlığından bağımsız olarak PES keratopatisini, Fuchs keratopatiden farkının desme membranında düzensiz kalınlaşmalar ve azalmış endotel hücreleri tarafından fagosite edilmiş melanin pigmentleri olduğunu göstermişlerdir (67).

Psödoeksfolyasyon keratopatisi, son zamanlarda penentran keratoplasti gerektiren korneal dekompanyasyon sebebi olarak rapor edilmiştir (68).

PES'i olan gözlerde kornea endotelinin speküler mikroskopisi, anlamlı ölçüde normalden düşük hücre yoğunluğu ile hücre boyut ve şekil değişikliğini ortaya koymaktadır (66,67).

### **2.3.8.3. Zonüller ve Siliyer Cisim**

PEM en erken siliyer proseslerin üzerinde ve zonüllerde saptanabilir. Non-pigmente siliyer epitel hücreleri tarafından üretilen PEM siliyer prosesler ve zonüler liflerde gösterilmiştir. Fakododonezis ve lens luksasyonu olan vakalarda zonüler lifler

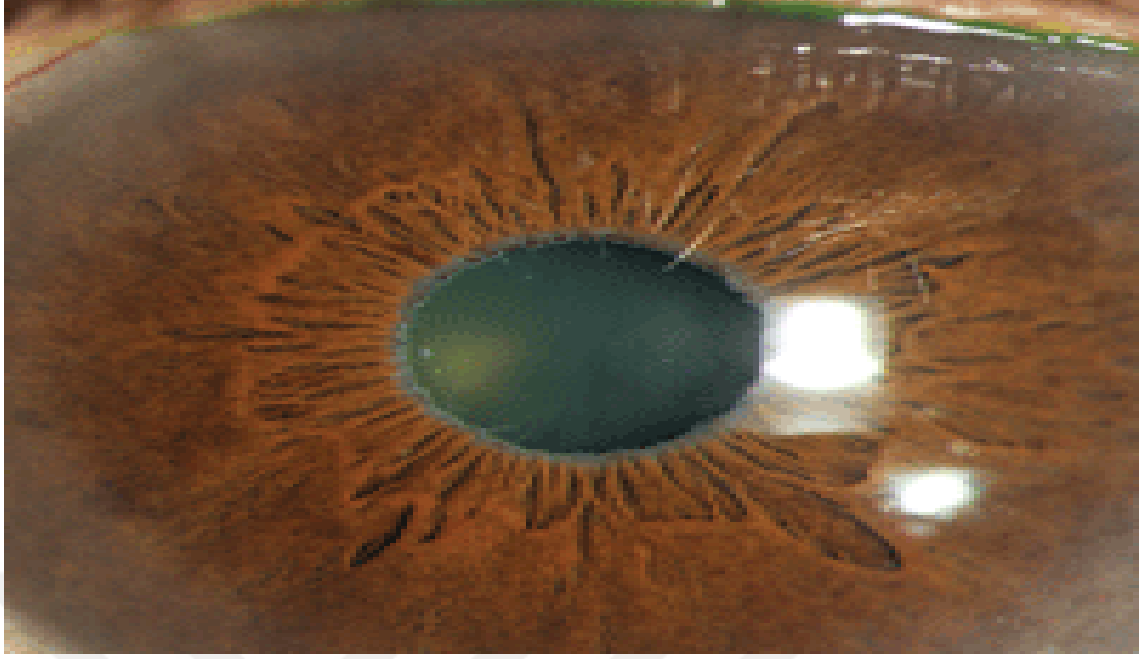
sağlam veya parçalanmış olabilir ve bu vakalarda zonüler fibrillerde dejeneratif değişiklikler gözlemlenir (69-71).

Psödoeksfoliatif materyal lens zonüllerinde üç farklı yerde değişikliklere neden olur; zonüllerin başlangıç yeri olan siliyer cismin bazal membranında birikim, siliyer cisim ve lens arasında lens zonüllerinin infiltrasyonu ve lens kapsülü ile lens zonülleri arasında birikim gelişir, bu oluşumlar da zonüloz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. PEM içindeki lizozomal enzimlerinin immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilmesi ile proteolitik mekanizmaların zonüler bütünlüğün parçalanmasını kolaylaştırdığı ortaya çıkmıştır (72).

Zonuler desteğin zayıflaması ve sonrasında oluşan laksisite lensin hareketine izin verir. Özellikle prone pozisyonunda lens öne doğru hareket ederek pupiller blok sonucu kapalı açılı glokoma yatkınlık oluşturmaktadır. Miyotik ajanlar iris lens diyaframının öne doğru hareketini artırarak kapalı açılı glokom atağına sebep olabilirler (73,74).

#### **2.3.8.4. İris**

PES, iris dokusunda klinik önemi olan çok sayıda etkisi mevcuttur. Çok sayıda çalışmada; posterior pigment epiteli, dilatatör ve sfinkter kası, stromal melanositler ve fibroblastlar, kan damarları gibi irisin hemen hemen tüm hücre tiplerinde PEM üretimi ve depolanması gösterilmiştir (57). Pupiller bölgede pigment epitel hücrelerinde fokal hücre membran rüptürü, ve melanin granüllerinin dağılması ile dejeneratif değişiklikler görülür (75). Bu değişiklikler iris sfinkter bölgesinde translüminasyon defektine sebep olur. Bu değişiklik yüksek derecede klinik şüphe yoksa gözden kaçabilir (47).



**Şekil 2.3.** Pupil Kenarında PEM'in Görünümü

PEM in iris damarlarının adventisyasında birikmesi, perisitlere, düz kas ve endotel hücrelerine zarar verir (75). Bu durum iris damarlarında obliterasyona yol açarak irisde hipoperfüzyon ve aköz hümörde parsiyel oksijen basıncında azalmaya sebep olur (76,77). PES'de irisde meydana gelen hipoperfüzyon irisde yeni damar oluşumu ile sonuçlanabilir. Fluoresein anjiografisinde irisde fluoresein kaçığı görülebilir (78-80). Oküler iskemi katarakt oluşumu ve korneal endotel hücrelerinde görülen değişimlere katkıda bulunur. PES'de irisin stromasında ve düz kas hücrelerinde PEM birikimi ve damarlardaki obliterasyonu sebep olduğu hipoksi neticesinde irisin dilate olma özelliğinde azalma görülür. Diğer klinik öneme sahip bulgu da; dilatasyon sonrası spontan intrastromal hemorajidir (75).

İrisde görülen vasküler patolojinin (ve daha az oranda da silier cisim epitel disfonksiyonu) diğer bir yanması ise kan-aköz bariyerinin kronik yıkımıdır. Klinik olarak bu durum aköz flare ve lens ön kapsülünü kaplayan PEM ile posterior pigment hücreleri arasında posterior sineşiye sebep olarak psödoüveit tablosuna yol açar. Posterior sineşi, PES'li gözlerde ön kapsül üzerindeki klinik bulguları maskeleyebilir. Bu durum "maskelenmiş PES" olarak adlandırılır (54,80-82).

### 2.3.8.5. Trabeküler Ağ

Ekstra trabeküler ve intra trabeküler üretilen PEM ve pigment dispersiyonundan kaynaklanan melanin pigmentleri, trabeküler dokunun dış kısmında, jukstakanaliküler dokuda ve Schlemm kanalında patolojik olarak birikir. Schlemm kanalında görülen patolojik birikim kanalda obliterasyona ve yıkıma sebebiyet verir (83,84).

Psödoeksfoliasyon ve pigment dispersiyon sendromu, trabeküler ağın artmış pigmentasyonunda en sık iki nedendir. Psödoeksfoliasyondaki artmış pigmentasyon daha az belirgindir ve pigment dispersiyon sendromundaki yoğun homojen depolanma yerine daha yamalı şekildedir. Pigment aynı zamanda Schwalbe çizgisinin önüne ve üzerine depolanabilir ki bu yeni oluşan hatta '*Sampaolesi çizgisi*' adı verilir (85).



**Şekil 4.2.** Sampaolesi Çizgisi

PES'de diğer ilginç bir gözlem ise; Schwalbe hattının önündeki korneal endotelyal hücrelerde görülen proliferasyon ve bu hücrelerin trabeküler ağa doğru göçüdür. Bu durum ön kamarada görülen hipoksinin bir sonucudur. Bu gözlem neden bazı hastaların medikal tedaviye iyi veya kötü sonuç verdiğini kısmen açıklar (47).

### **2.3.9. Eşlik Eden Sistemik Durumlar**

PES'de en tipik ve en iyi görülen klinik bulgular gözde görülse de, PES sistemik bir hastalıktır (4). Elektron mikroskopi ile, PEM pek çok perioküler dokuda (konjonktiva, orbital dokular, ekstraoküler kaslar, optik sinir kılıfı ve siliyer arterler) ve vücudun diğer bölgelerinde (akciğer, deri, kalp kası, damar duvarı, karaciğer, mesane ve serebral meninksler) gösterilmiştir (17).

Yapılan pek çok çalışmada PES ve sistemik hastalıklar ilişkisi değerlendirilmiştir, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, PES ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile yakın ilişki gösterilirken, diğerlerinde PES'de bu hastalıkların sıklığının artmadığı bildirilmiştir (86-89). Yine, PES ile abdominal aort anevrizması ilişkisinin gösterildiği çalışmalar olduğu gibi, bu ilişkinin görülmediği çalışmalar da mevcuttur (90,91).

Yapılan çalışmalarda, PES olgularında plazma homosistein seviyesinin arttığı gösterilmiştir (92,93). Homosistein, vasküler oklüzyon riskini artırmakta ve venöz oklüzyonlar, PEG'de sık görülmektedir (94). Ancak vasküler bozukluğun sık olduğu normal basınçlı glokom olgularında da hiperhomosisteinemi gösterilmesi nedeniyle, bunun PEG'ye spesifik olmadığı düşünülmüştür (92-95). Bazı çalışmalardaki sensörinöral işitme kaybı ve PES ilişkisinden de, eksfoliasyon nedeniyle kohlear arterdeki vasküler patolojiler sorumlu tutulmuştur (95).

### **2.4. Psödoeksfolyatif Glokom**

PES açık açılı glokom için tanımlanabilir en önemli risk faktörüdür (1). PEG'i klinik olarak yönetmek açık açılı glokomdan daha zordur. Çünkü tedaviye yanıtızlık daha fazladır. PEG ile açık açılı glokom karşılaştırıldığında: PEG'de, daha yüksek ortalama intraoküler basınca bağlı olarak daha kötü prognoz, daha şiddetli optik sinir hasarı, GİB'ında daha fazla diurnal fluktuasyon, medikal tedaviye daha az yanıt ve daha sık cerrahiye gidiş görülür. Ayrıca, tanı esnasında daha yüksek intraoküler basınç ve görme alanı defekti ve retina sinir lifi kalınlığında daha fazla azalma görülür. Konstas ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, PEG'li hastalarda hedef GİB'ı 17 mmHg ve altında tutmanın glokom progresyonunu azalttığı ve önlediği gösterilmiştir. Çünkü GİB'in pik seviyelerinin gündüz vaktinde

ofis şartları dışında geliştiği, tek GİB ölçümünün ortalama GİB değeri için yeterli olmadığı bulunmuş. Ayrıca GİB ölçümlerinde santral korneal kalınlık (SKK) değeri de dikkate alınmalıdır. Glokom varlığı gözetilmeksizin, PES li hastalarda SKK kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (5).

PES'li hastalarda pupil dilatasyonu sonrasında melanin granüllerinin ve PEM'in ön kamaraya dağılımına bağlı olarak geçici GİB artışları görülebilir. Dilatasyon sonrası bu GİB artışı 30 mmhg ya kadar yükselebilir ve bu artış pik değerine 2-3 saatte ulaştıktan sonra 10-15 saat içerisinde normal değerine döner (5).

PES'li hastalarda ilk tanı sonrası glokom gelişme riski 5 yılda %5, 10 yılda %15 olarak rapor edilmiştir (96).

Glokom tanısı konulduğunda genellikle kombinasyon tedavisi başlamak gerekir (97). Konstas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 103 hastanın dahil edildiği, çok merkezli, daha önce tedavi almamış, 3 aylık prospektif bir çalışmada tek başına timolol ve latanoprost alan hastalar karşılaştırılmış ve latanoprost monoterapisi alan hastalarda daha anlamlı diurnal GİB düşüşü görülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PEG'li hastalarda latanoprost monoterapisinin, aköz hümörde, TGF- $\beta$ 1, MMP-2, TIMP-2 seviyesini normalize ederek, uzun vadede GİB'i düşürmenin yanında anormal matriks üretimini de kontrol altına aldığı iddia edilmiştir (98).

Argon lazer trabeküloplasti (ALT), trabekuluma uygulanan küçük lazer yanıkları ile aköz dışa akımını arttırarak, GİB' i düşüren bir prosedürdür. PEG, argon lazer trabeküloplasti uygulamalarına en iyi cevap veren glokom tiplerindedir. ALT uygulaması sonrasında PEG'li hastalarda erken dönemde PAAG'lı hastalara göre daha yüksek bir GİB artışı görülmektedir. Bununla birlikte bu artış sonrasında GİB düşüşü PEG hastalarında daha fazla görülmektedir. Bu trabekülumda biriken pigmentasyona bağlıdır (1). PEG'li hastalarda sıklıkla GİB'ini ani düşürücü etkisi mevcuttur ve başlangıçta %80 e varan başarılı etkisi varken 3 yıl içinde bu etki ortalama %50 ye düşmektedir (99).

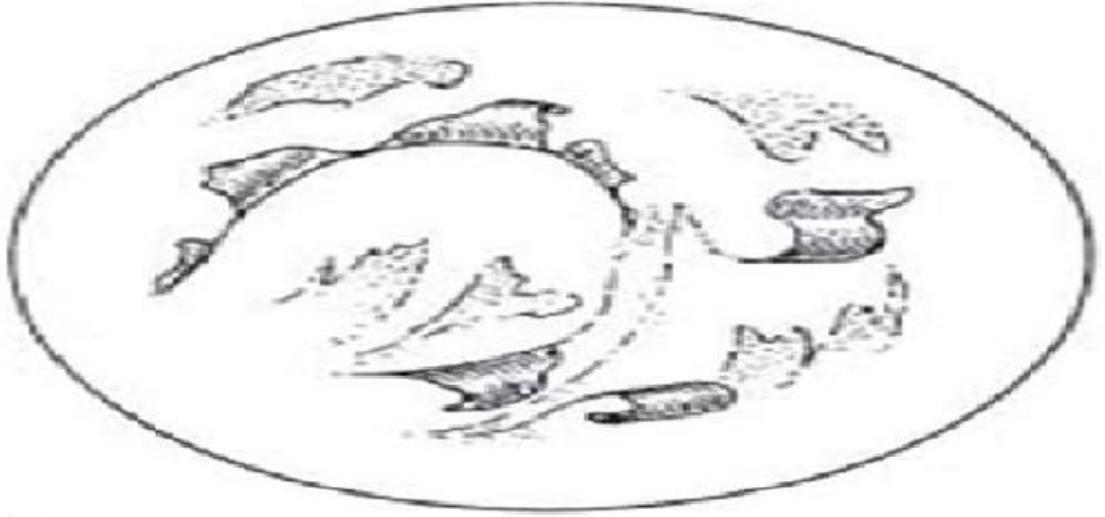
Trabeküler aspirasyon yöntemi, pigment ve eksfoliyasyon materyalini trabeküler ağdan uzaklaştırmak için tarif edilmiştir. Pigment dispersiyonlu ve PEG'li gözlerde uygulanabilmektedir. Bu yöntem, PEG'li hastalarda birkaç haftalık GİB'i düşürücü etkiye sahiptir. Bu etki süresinin kısa olmasının sebebi PEM'in üretim ve salınımının sürekli olmasından kaynaklanmaktadır (100).

Medikal tedavi ve ALT ile kontrol altına alınamayan hastalarda, son basamak cerrahi tedavidir. Cerrahi komplikasyonlar PAAG'a göre daha sıktır. Ameliyat öncesi çok yüksek GİB'i, koroidal hemoraji ve effüzyon olasılığını artırır. Zayıflamış zonüler destek, ameliyat esnasında lensin öne hareketine, subluksasyonuna, lens hasarına, vitreus kaybına neden olabilir. Daha önce tespit edilmeyen iris neovaskülarizasyonu nedeniyle iridektomi yerinden cerrahi esnasında veya daha sonra hifemaya neden olabilir. PEG'li hastalarda, trabekülektomi ameliyatı sonrasında katarakt görülme riski yüksektir (101).

## **2.5. Ayırıcı Tanı**

### **2.5.1. Kapsüler Delaminasyon**

Lens kapsülünün yüzeyel tabakaları derin tabakalarından kıvrım benzeri tabakalar oluşturmak üzere ve bazen ince berrak membranlar olarak ön kamarada yüzecek şekilde ayrılır. Elschning bu durumu ilk olarak cam üfleyicilerinde tariflemiş ve cam üfleyici kataraktı ifadesini kullanmıştır, sonrasında bu durumdan çeşitli mesleklerde kullanılan infrared ışımaya uzun süre maruz kalma sorumlu tutulmuştur. Maruz kalan çalışanların koruyucu gözlük kullanması nedeni ile bu durum nadir olmasına rağmen klinik olarak benzer olgular travma, intraoküler enflamasyon ve idiyopatik olarak ileri yaşla ilişkili olarak görülebilir. Glokom bu bozuklukta sık görülen bir özellik değildir. Kapsüler delaminasyon ya da lens kapsülünün eksfoliyasyonu diye adlandırılan durum, Dravok Theobald tarafından eksfoliyasyondan ayrılmak için lens kapsülünün gerçek eksfoliyasyonu olarak adlandırılması önerilmiştir (102).



**Şekil 2.5.** Kapsüler Delaminasyon

### **2.5.2. Pigment Dispersiyon Sendromu**

Sıklıkla çift taraflı, iris pigment epitelinden pigment granüllerinin saçılması ve ön segmentte birikmesi ile karakterize bir durumdur. Gonyoskopide trabeküler ağ yapıda homojen pigmentasyon artışı dikkati çeker (PES’de yama tarzında pigmentasyon mevcut). İris midperiferinde radyal tarzda transluminasyon defekti görülür (PES’de iris translüminasyonu pupil kenarındadır) (102).

### **2.6. CRP Ve High Sensitive CRP (HS-CRP)**

C reaktif protein (CRP), “*Streptococcus pneumonia*” nın hücre duvarının C-polisakkaridi ile reaksiyona giren bir protein olarak 1930 yılında keşfedilmiş ve isimlendirilmiştir. Akut faz yanıtında önemli bir parametre olan CRP molekülü, sağlıklı insanlarda kanda eser miktarda bulunur (103). CRP karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteindir (104). C-reaktif proteinin nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinden de bahsedilmektedir (105). Bu bölgelerde sentezin nasıl kontrol edildiği iyi bilinmese de, plazma CRP düzeyine bu sentez yerlerinin de etkisi olmaktadır. CRP inflamasyonun spesifi olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut enflamatuar durumlarda veya doku hasarında gecici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik enflamatuar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir (106,107). Ligand bağlı CRP klasik kompleman yolunu aktive eder, immün hücreler

üzerindeki immunglobulin reseptörlerine bağlanır ve sitokin üretimini, enflamatuar iskemik hasarı şiddetlendirebilen kompleman ilişkili inflamatuvar reaksiyonları indükler (103). Yakın zamana ait bilimsel çalışmaların çoğu aterosklerozun progresyonu ve trombotik komplikasyonları başta olmak üzere bu hastalığın tüm evrelerinde enflamasyonun önemli bir rol oynadığına dair sonuçlar elde etmiştir. Bu yüzden enflamasyonla ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmak için CRP iyi bir biyokimyasal göstergedir (108). Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik enflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlılık yöntemleri (high sensitiveCRP:hs-CRP) uygulanmaya başlanmıştır. Başlıcaları immünradyometrik, immünelometrik ve immünetürbidimetrik yöntemler olan yüksek duyarlılık bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir (109). Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hs-CRP ölçümlerine başvurulmaktadır.

Ayrıca erken evre PES'de aköz hümeör içerisinde IL-6 seviyesi artmaktadır ve bu durum PES ile enflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermektedir (110,111).

Vasküler disregölasyon, kan akım bozuklukları ve plazma homosistein seviyeleri PES ile ilişkili bulunmuştur (112,113). Bazı çalışmalar göstermiştir ki; PES'deki PEM kan damarlarındaki endotel hücrelerinin bozulmasına sebebiyet verebilir (Atalar ve ark 2006). Hs-CRP, koroner arter hastalıkları, aterotromboz ve periferik vasküler hastalıklar için bir belirteçtir ayrıca ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyon patogeneğinde rol alır (114,115). PES'li hastaların plazma, aköz hümeör ve gözyaşındaki artan homosistein düzeyleri CRP gibi enflamatuar markırları artırmaktadır. PES'li hastalarda artan homosistein düzeyleri bu hastalardaki vasküler hastalığı kısmen açıklamaktadır (116,117).

## **2.7. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$ , 19 farklı protein ligandından oluşan TNF süperfamilyasında yer alan bir sitokindir. TNF- $\alpha$  fizyolojik ve enflamasyon, immunregölasyon, proliferasyon ve apoptozis gibi patolojik olaylarda rol oynayan bir sitokindir. Toplanan çalışmalar TNF- $\alpha$  nın glokom etyolojisinde rol aldığını desteklemektedir. Nöronların hayatta kalması için elzem olan genlerin ekspresyonuna aracılık eden TNF- $\alpha$ , immun

sistemin nöroprotektif komponenti olduğu düşünülmektedir. TNF- $\alpha$  nın nöroprotektif rolüne karşın, mitokondri aracılı apoptozis yolağına aracılık eden nörodejeneratif bir faktör olabilir. Böylece bu iki yolla hücreler için narin bir denge belirlenir ve bu dengedeki kayma zararlı etkilerle sonuçlanabilir (118).

MMPs (Matriks Metalloproteinazlar), ekstrasellüler matriks turnoverına aracılık eder ve TIMPs ise MMP ı regüle eder. MMP ve TIMPs ekspresyonu, TNF - $\alpha$  tarafından etkilenir. Artan TNF - $\alpha$  seviyeleri MMP ve TIMPs ı uyandır. Sorkhabi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; PES'li hastalarda artan TNF- $\alpha$  nın yetersiz MMP yıkımından sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

## **2.8. - 25 Hidroksivitamin D[25 (OH) vitD]**

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının %95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamininin deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D3), besinlerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin D2)'dür (119).

Diyet ve deriden elde edilen vitamin D dolaşıma geçer. Dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D (25 (OH)vit D)'ye dönüşür (120).

D vitamini ile glokom arasındaki ilişkiyi açıklayan muhtemel bir mekanizma altta yatan bozulmuş oküler kan akımıdır. Birçok çalışma D vitamininin periferik ve mikrovasküler dolaşım üzerine etkisinin olduğunu göstermiştir (121). Bu çalışmalar D vitamininin renin-anjiyotensin sistemini etkilediği ve endotelial hücre bağımlı vazodilatasyon üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Hayvan kaynaklı bir çalışmada, renin-anjiyotensin sistemi baskılanmasının oküler kan akımını artırarak glokom gelişme riskini düşürdüğü gösterilmiştir (122). Düşük vitamin D düzeylerinin glokom için risk faktörü olduğu ve D vitamininin yüksek GİB'e bağlı glokom da koruyucu etkiye sahip olabileceği rapor edilmiştir. Muhtemel etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte D vitamininin direk etkisi ile; 25 (OH) vit D vitamini reseptörleri, T ve B lenfositler, makrofaj ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere, tüm immün sistem hücrelerinde fagositoz

aktivitesini artırarak immün sistem üzerinden etkili olduğu gibi (123) indirek etki üzerinden; kalsiyum hemostazı düzenlemesi yoluyla oküler kan akımını artırarak etki gösterebileceği düşünülmektedir (122). Son araştırmalarda immünolojik hasarın optik sinir akson ve ganglion hücrelerinde nörodejenerasyona neden olduğu göstermiştir. D vitamininin bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyici etkisi ile optik siniri artmış GİB'e karşı korunmasında anahtar rolü olabileceğini düşündürmüştür. D vitamininin bu nörotropik etkisi optik sinirin rejenerasyonuna katkı yapması olasıdır (124,125). Bunun yanında antioksidan etkisi ile nöronlardaki oksidatif stresi azaltarak optik siniri yüksek GİB hasarına karşı koruyucu etkisi olabilir (126).

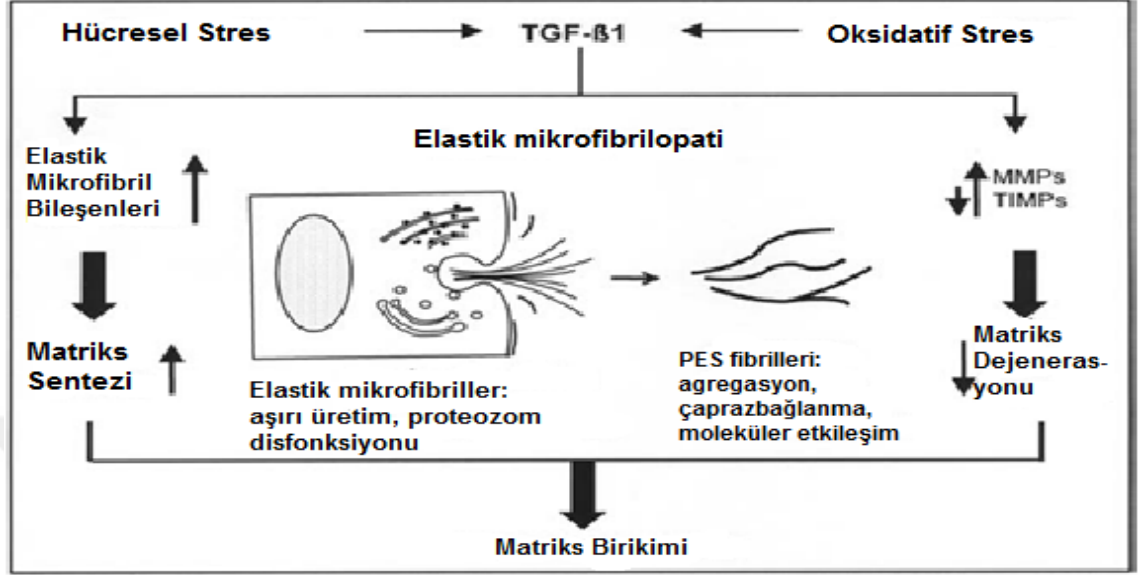
### **2.9. Transforming Growth Faktör beta-1 (TGF-β1)**

Transforming Growth Faktör beta-1 (TGF-β1) yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa'luk bir homodimerdir. TGF-β1 hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTBP (latent TGFβ-bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF-β1 formunda salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "Latency Associated Protein" (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF-β1'in yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması (veya LAP'ın konformasyonel değişikliği) sonucu aktif TGF-β1 oluşur (127).

TGF-β1 çoğu fibrotik hastalıklarda matriks formasyonunu majör düzenleyicisidir ve fibrotik PES sürecinin anahtar mediatörüdür (5). Son çalışmalarda, PES'li hastaların hüme aközlerinde, belirgin olarak artmış büyüme faktörü aktivitesi saptanmıştır. Artmış büyüme faktörü aktivitesini gösteren TGF-β1 düzeylerini belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır. Özellikle TGF-β1 artışının, elastik mikrofibrillerin aşırı üretimini, onların enzimatik çapraz bağlanımını ve posttranslasyonel glikolizasyonunu sağlayarak, dokular içinde degrade olmayan fakat zamanla birikime uğrayan tipik eksfoliyatif fibrillerin oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (10).

MMPs ve TIMPs arasında sağlıklı bireylerde bir denge söz konusudur. Bu denge enzim ve inhibitörü arasında 1:1 olacak şekildedir. TGFβ-1, bu dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Dengenin bozulmasının sonucu olarak da trabeküler

ağda yoğun extrasellüler materyal birikimi ile sonuçlanmaktadır. Extrasellüler materyal birikimi ile de GİB'i yükselmektedir (128).



Şekil 2.6. TGF-β1'in Matriks Birikimdeki Rolü

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ekim 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında başvuran, muayenede PES'li 30, PEG'li 30 ve rutin göz muayenesi normal olan 30 olgu olmak üzere, 90 olgu dahil edildi. Sistemik ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Olgular tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildiler. Snellen eşeli kullanılarak tashihli görme keskinlikleri tespit edilip ondalık değer olarak kayıt edildi. GİB'lari Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Ön segment muayeneleri biomikroskopa yapıldı. Tropikamid %1 (Tropamid ® %1, Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.) damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. PES ve PEG'li hastalar için görme alanı değerlendirilmesi Humphrey Field Analyzer ile santral 30-2 standart eşik testi kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara RTVue (SD-OCT; Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) cihazı kullanılarak Retina Sinir Lifi Tabakası kalınlık (RNFL) ölçümü ve Ganglion Cell Complex (GCC) ölçümü yapıldı.

Hastalar sistemik ve oküler açıdan enflamatuar veya enfektif bir hastalık geçirip geçirmediği konusunda sorgulandı.

Sistemik açıdan çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Yakın zamanda enfektif bir hastalık geçirmemiş olma
- Enflamatuar tipte romatizmal hastalık olmaması
- Diabetes mellitus'un olmaması
- Cerrahi geçirmemiş olma
- Sistemik ilaç kullanmama
- Yakın zamanda travma geçirmemiş olma

Oküler açıdan çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Konjonktivit, keratit, preseptal veya orbital sellülit gibi aktif enfektif bir hastalık olmaması

- Aktif veya geçirilmiş üveit bulgusunun olmaması
- Katarakt veya trabekülektomi dışında oküler cerrahi geçirmemiş olma
- Anti-glokomatöz dışında damla kullanmama
- Yakın zamanda oküler travma geçirmemiş olma

Çalışmamızda; öncelikli olarak 30 olgu kontrol ve 60 olgu hasta grubu olarak iki grup oluşturuldu. Hasta grubu kendi içerisinde 30'ar kişi olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1, PES'li olgulardan ve Grup 2 ise PEG'li olgulardan oluşturuldu.

Kontrol grubu;

- GİB 21 mmHg altında
- Ön kamara açısında, lens üzerinde ve pupil kenarında psödoeksfolyasyon materyali bulunmayan

- Optik sinir normal
- RNFL ve GCC normal

PES'i mevcut olup glokomu olmayan olgular (Grup 1);

- GİB 21 mmHg altında
- Ön kamara açısında ve/veya lens üzerinde ve/veya pupil kenarında psödoeksfolyasyon materyali

- Optik sinir normal
- Görme alanı normal
- RNFL ve GCC normal

PES'i mevcut olup glokomu olan olgular (Grup 2);

- GİB 21 mm Hg ve üzeri
- Ön kamara açısında ve/veya lens üzerinde ve/veya pupil kenarında psödoeksfolyasyon materyali

- Glokomatöz optik disk hasarı
- Glokomatöz görme alanı değişiklikleri
- RNFL ve GCC'de incelme

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan hs-CRP,25 hidroksivitamin D, total TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$  çalışılmak üzere venöz kanlar alındı.

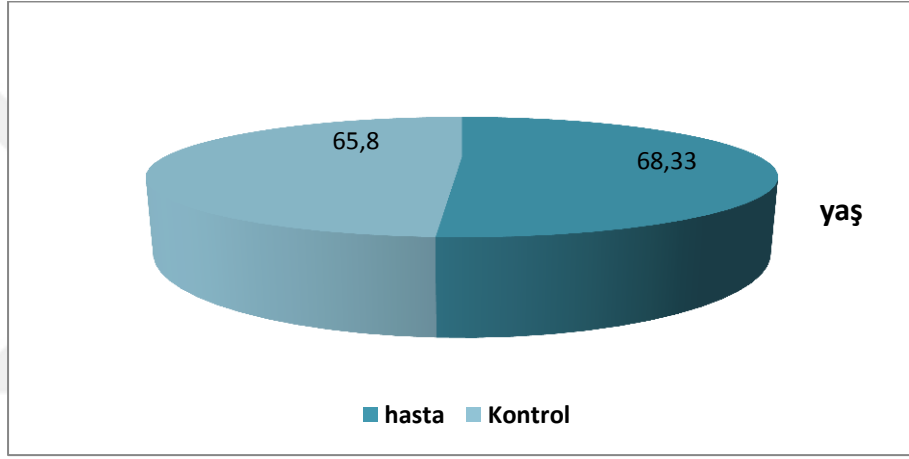
Biyokimya tüplerine alınan venöz kanlar 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilip çalışılacağı güne kadar - 80°C de saklandı. Uygun koşullarda serumlar çözüldükten sonra serum TGF  $\beta$  (Cat No: BMS249-4, thermofisher scientific Life Technologies, CA, USA) ve TNF  $\alpha$  (Sun Red Biological Tecnology, Shanghai, CHINA) ticari ELİSA kitleri kullanılarak mikropleyt okuyucuda (Bio-tek PowerWave XS; Massachusetts, USA) ile de ölçüm yapıldı. Rutin Biyokimya analizlerinden total 25 hidroksivitamin D (25 (OH) vitamin D) düzeyleri BeckmanCoulterUniCelDxl 800 cihazında kemilüminesans yöntem ile High sensitif CRP (hs- CRP) düzeyleri BeckmanCoulter AU 5800 cihazında immünotürbidimetrik yöntem ile belirlendi.

### **3.1. İstatiksel Analiz**

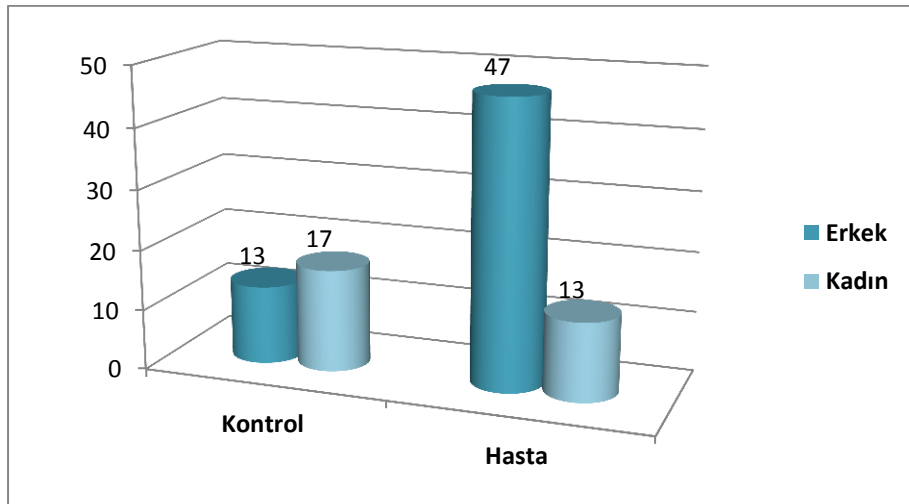
Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında independent samples t-testi (student t test) kullanıldı. Korelasyon analizleri pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistik analizleri SPSS 20.0 programı (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak verildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yaş aralığı kontrol grubunda 55-84, hasta grubunun 50-84 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $65,80 \pm 7,66$ , hasta (PES'li olgular) grubunda  $68,33 \pm 7,88$  idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Çalışmamız 30 kadın, 60 erkekten oluşmaktaydı. Hasta grubunun 47'si (%78,3) erkek, 13'ü (%21,7) kadın, kontrol grubunun 13'ü (%43,3) erkek, 17'si (%56,7) kadın idi. Hasta grubunda erkekler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi. ( $p=0,002$ ) Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 4.1'de görülmektedir.



**Grafik 4.1.** Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı



**Grafik 4.2.** Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı

**Tablo 4.1.** Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Özellikler

Parametre	Hasta (ort±sd)	Kontrol (ort±sd)
Yaş	68,33±7,88	65,80±7,66
Cinsiyet (E/K)	47/ 13	13/ 17

Yapılan lens muayenesinde; kontrol grubundaki gözlerin 43'ünde şeffaf kristalin lens, 7'sinde arka kamara İOL, 8'inde nükleer kesafet, 2'sinde ise arka subkapsüler kesafet mevcuttu. Hasta grubunda ise gözlerin, 46'sında şeffaf kristalin lens, 16'sinde arka kamara İOL, 48'inde nükleer kesafet, 3'sinde ise arka subkapsüler kesafet, 2'sinde ön kamara İOL mevcuttu. 1 hasta ise afakik idi.

Hasta grubunda serum ortalama hs-CRP düzeyi  $2,61\pm 0,67$  mg/L, kontrol grubunda  $1,33\pm 0,42$  mg/L idi. ( $p=0,001$ ).

Hasta grubunda serum ortalama TNF- $\alpha$  düzeyi  $133,11\pm 26,04$  ng/L, kontrol grubunda  $89,49\pm 13,53$  ng/L idi. ( $p=0,001$ ).

Hasta grubunda serum ortalama total TGF- $\beta 1$  düzeyi  $23,45\pm 5,70$  ng/ml, kontrol grubunda  $10,68\pm 4,68$  ng/ml idi. ( $p=0,001$ )

Hasta grubunda serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta 1$  düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olarak belirlendi.

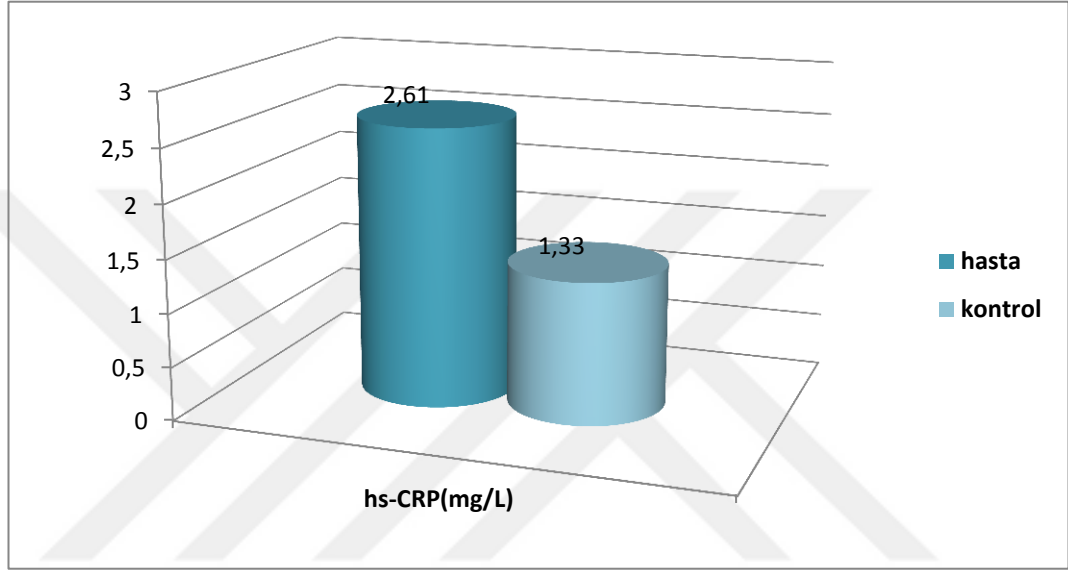
Hasta grubunda serum ortalama 25 (OH) vitD düzeyi  $15,44\pm 4,68$  ng/ml, kontrol grubunda  $24,21\pm 5,30$  ng/ml idi. ( $p=0,001$ )

Hasta grubunda serum 25 (OH) vitD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşük olarak belirlendi.

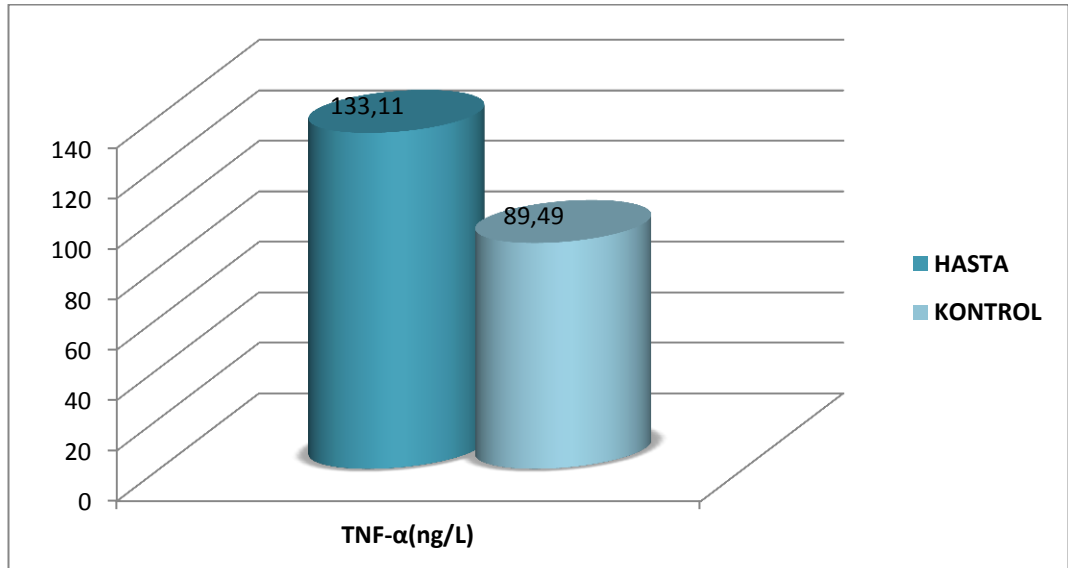
Hasta ve kontrol grubuna ait serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta 1$ , 25 (OH) vit D düzeyleri ve anlamlılık değerleri Tablo 4.2'de görülmektedir

**Tablo 4.2.** Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Hs-CRP, TNF- $\alpha$ , Total TGF-B1, 25 (OH) Vit D Düzeyleri

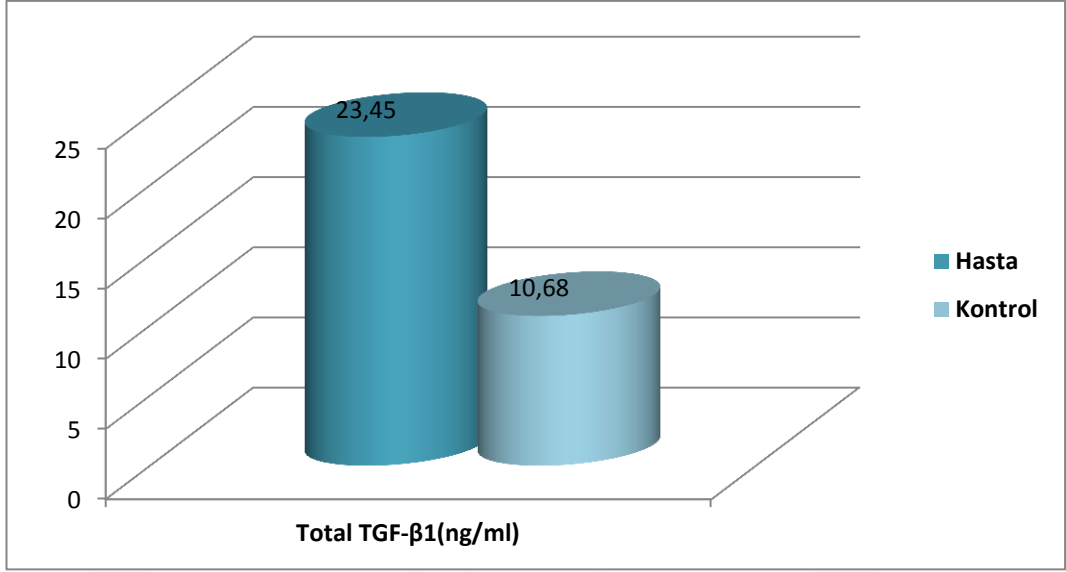
Parametre	Hasta (ort $\pm$ sd)	Kontrol (ort $\pm$ sd)	p değeri
hs-CRP (mg/L)	2,61 $\pm$ 0,67	1,33 $\pm$ 0,42	0,001
TNF- $\alpha$ (ng/L)	133,11 $\pm$ 26,04	89,49 $\pm$ 13,53	0,001
Total TGF- $\beta$ 1 (ng/ml)	23,45 $\pm$ 5,70	10,68 $\pm$ 4,68	0,001
25 (OH) vitD (ng/ml)	15,44 $\pm$ 4,68	24,21 $\pm$ 5,30	0,001



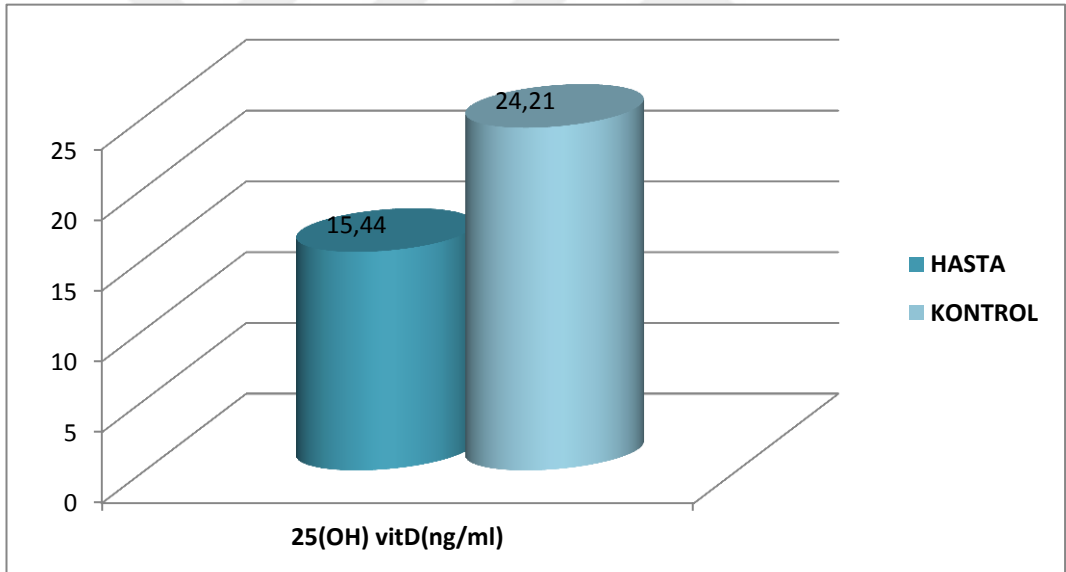
**Grafik 4.3.** Hasta ve Kontrol Grubunda Hs-CRP Dağılımı



**Grafik 4.4.** Hasta ve Kontrol Grubunda Serum TNF- $\alpha$  Dağılımı



**Grafik 4.5.** Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Total TGF-β1 Dağılımı



**Grafik 4.6.** Hasta ve Kontrol Grubunda Serum 25 (OH) Vit D Dağılımı

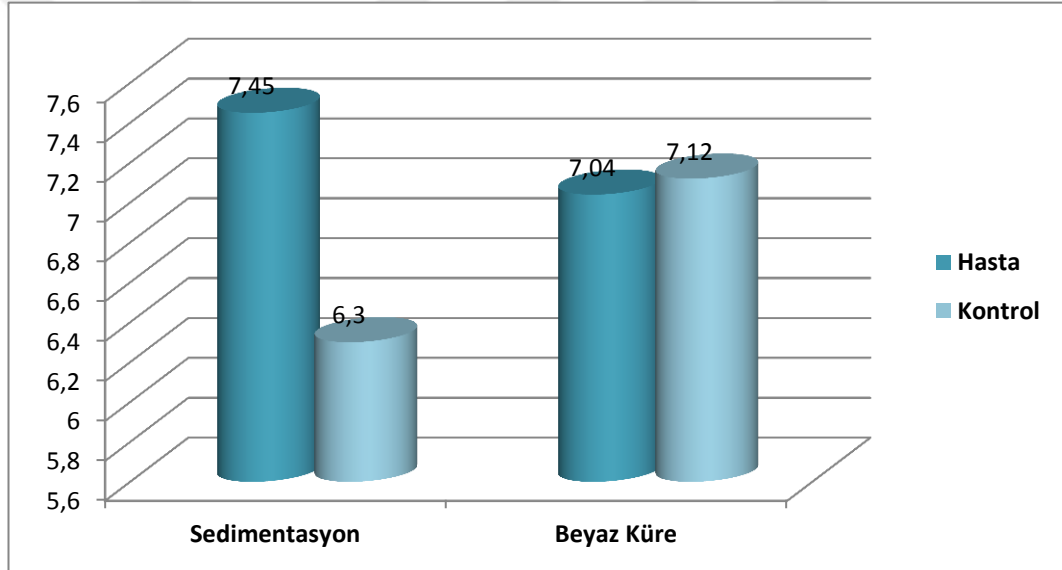
Hasta grubunda ortalama eritrosit sedimentasyon düzeyi  $7,45 \pm 5,11$  mm iken; kontrol grubunda  $6,30 \pm 7,75$  mm idi. ( $p=0,306$ )

Hasta grubunda ortalama Beyaz Küre düzeyi  $7,45 \pm 5,11 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  iken; kontrol grubunda  $7,12 \pm 1,58 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  idi. ( $p=0,801$ )

Hasta ve kontrol grubu arasında serum Sedimentasyon ve Beyaz Küre değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum Sedimentasyon ve Beyaz Küre düzeyleri ve anlamlılık değerleri Tablo 4.3'de görülmektedir

**Tablo 4.3.** Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Sedimentasyon ve Beyaz Küre Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (ort±sd)	Kontrol (ort±sd)	p değeri
Sedimentasyon (mm)	7,45±5,11	6,30±7,75	0,306
Beyaz Küre (10 <sup>3</sup> /µl)	7,04±1,82	7,12±1,58	0,841



**Grafik 4.7.** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama Sedimentasyon ve Beyaz Küre Düzeyinin Dağılımı

Hasta grubunda sağ göz RNFL kalınlık ölçümü ortalaması 94,40±19,56 µm iken; kontrol grubunda 106,23±10,45 µm idi. (p=0,001)

Hasta grubunda sol göz RNFL kalınlık ölçümü ortalaması 88,66±19,23 µm iken; kontrol grubunda 104,50±12,48 µm idi. (p=0,001)

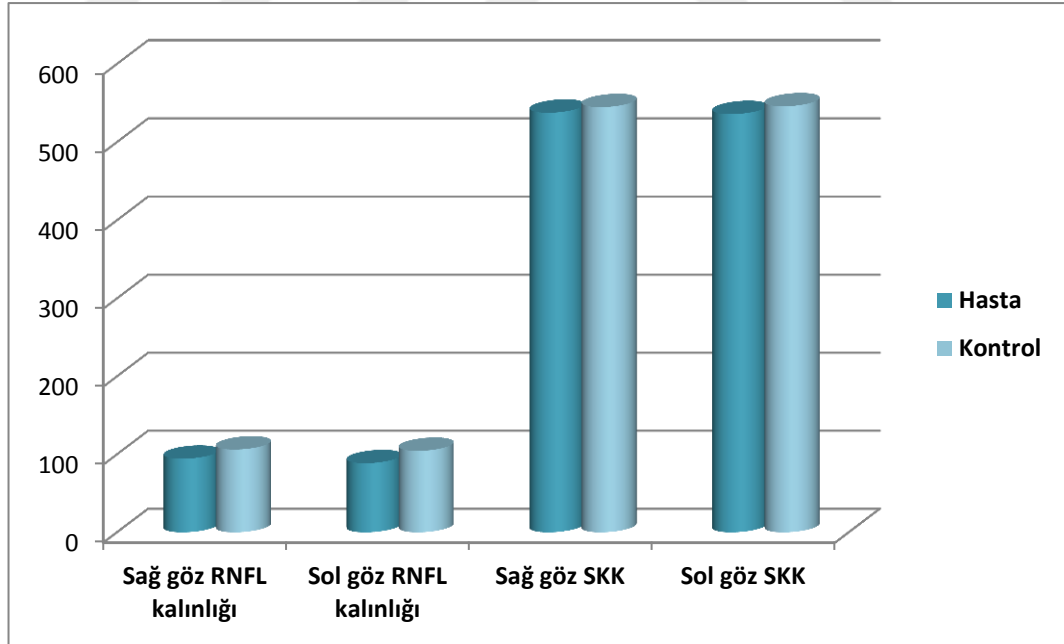
Hasta grubunda sağ göz SKK ölçümü ortalaması 537,66±25,24 µm iken; kontrol grubunda 544,76±22,24 µm idi. (p=0,195)

Hasta grubunda sol göz SKK ölçümü ortalaması  $535,85 \pm 26,40$   $\mu\text{m}$  iken; kontrol grubunda  $545,80 \pm 22,86$   $\mu\text{m}$  idi. ( $p=0,082$ )

Hasta grubunda hem sağ göz hem de sol göz RNFL kalınlığında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde incelmeye tespit edilmiş iken; SKK'da hem sağ göz hem de sol gözde anlamlı fark tespit edilemedi. Hasta ve kontrol grubuna ait RNFL kalınlık ve SKK ölçümleri anlamlılık değerleri Tablo 4.4'de görülmektedir

**Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol Grubuna Ait RNFL Kalınlık ve SKK Ölçümleri Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (ort $\pm$ sd)	Kontrol (ort $\pm$ sd)	p değeri
Sağ göz RNFL kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	94,40 $\pm$ 19,56	106,23 $\pm$ 10,45	0,001
Sol göz RNFL kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	88,66 $\pm$ 19,23	104,50 $\pm$ 12,48	0,001
Sağ göz SKK ( $\mu\text{m}$ )	537,66 $\pm$ 25,24	544,76 $\pm$ 22,24	0,195
Sol göz SKK ( $\mu\text{m}$ )	535,85 $\pm$ 26,40	545,80 $\pm$ 22,86	0,082



**Grafik 4.8.** Hasta ve Kontrol Grubuna Ait RNFL Kalınlık ve SKK Ölçümlerinin Dağılımı

Hasta grubu PES'li olgular (Grup1) ve PEG'li (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların yapılan ön segment muayenesinde, PEM birikimi; Grup 1'de 21 (%70) hastada bilateral, 9 (%30) hastada ise tek taraflı idi. Grup 2'de ise 23 (%76,7) hastada bilateral, 7 (%23,3) hastada ise tek taraflı idi.

Grup 1'de ortalama serum hs-CRP düzeyi  $2,20 \pm 0,43$  mg/L, Grup 2'de ise  $3,01 \pm 0,62$  mg/L idi. ( $p=0,001$ )

Grup 1'de ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyi  $117,37 \pm 20,92$  ng/L, Grup 2'de ise  $148,85 \pm 20,73$  ng/L idi. ( $p=0,001$ )

Grup 1'de ortalama serum total TGF- $\beta 1$  düzeyi  $20,51 \pm 4,94$  ng/ml iken; Grup 2'de  $26,39 \pm 4,88$  ng/ml idi. ( $p=0,001$ )

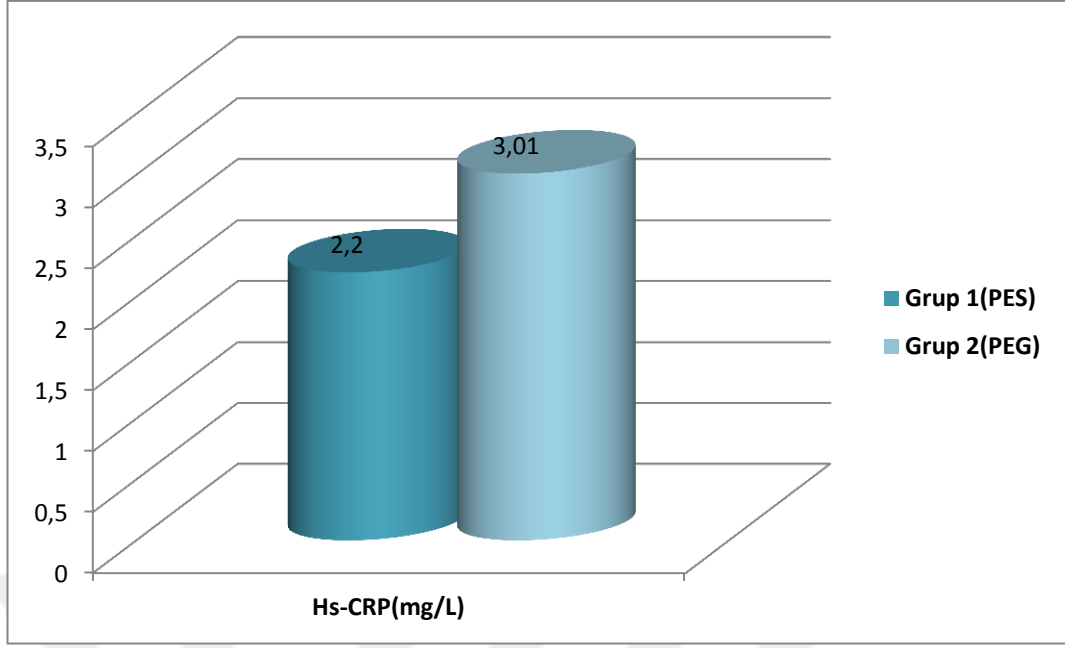
Grup 2'de serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta 1$  düzeyleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olarak belirlendi.

Grup 1'de ortalama serum 25 (OH) vitD düzeyi  $17,03 \pm 4,89$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $13,85 \pm 3,92$  ng/ml idi. ( $p=0,008$ )

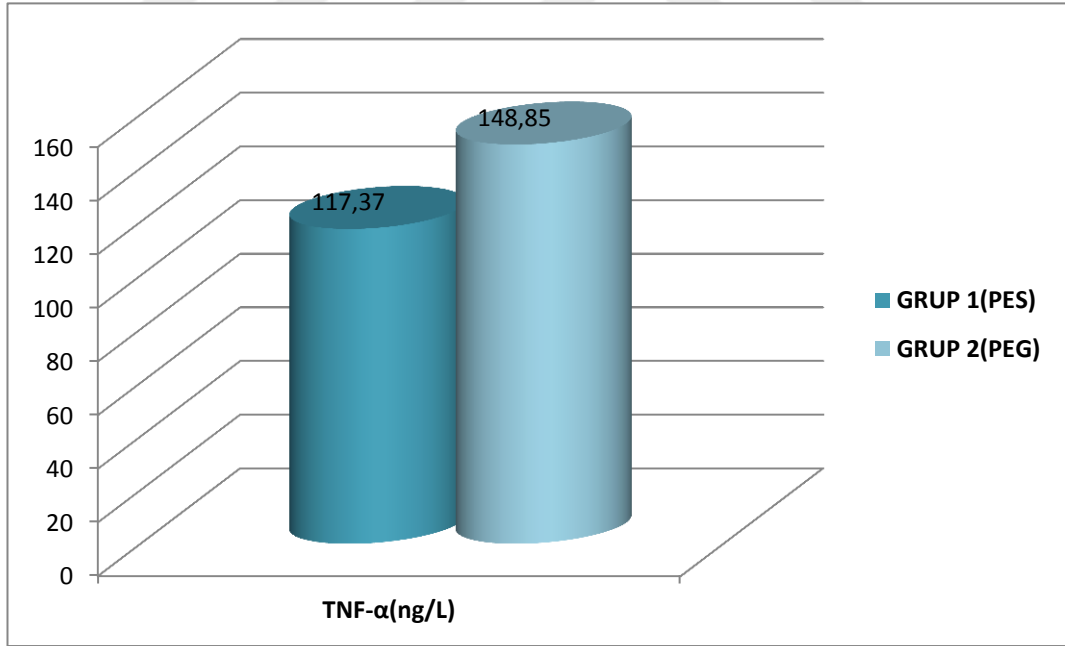
Grup 2'de serum 25 (OH) vitD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşük olarak belirlendi. Grup 1 ve grup 2'ye ait serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta 1$ , 25 (OH) vitD, düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri Tablo 4.5 'de görülmektedir

**Tablo 4.5.** Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , total TGF- $\beta 1$ , 25 (OH) vitD, Düzeyleri

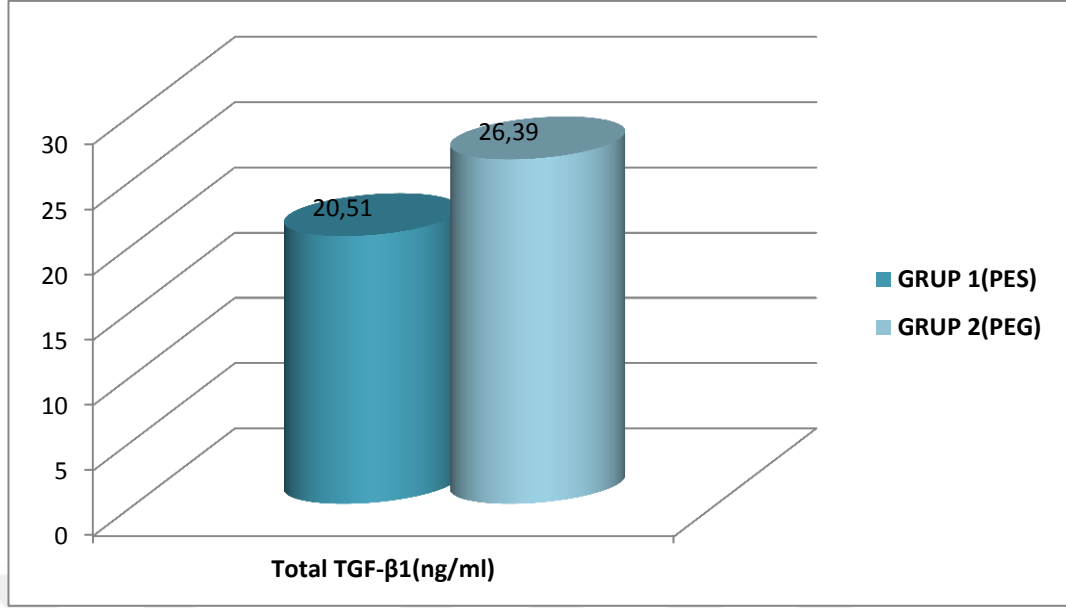
Parametre	Grup 1 (PES) (ort $\pm$ sd)	Grup 2 (PEG) (ort $\pm$ sd)	p değeri
hs-CRP (mg/L)	$2,20 \pm 0,43$	$3,01 \pm 0,62$	0,001
TNF- $\alpha$ (ng/L)	$117,37 \pm 20,92$	$148,85 \pm 20,73$	0,001
Total TGF- $\beta 1$ (ng/ml)	$20,51 \pm 4,94$	$26,39 \pm 4,88$	0,001
25 (OH) vitD (ng/ml)	$17,03 \pm 4,89$	$13,85 \pm 3,92$	0,008



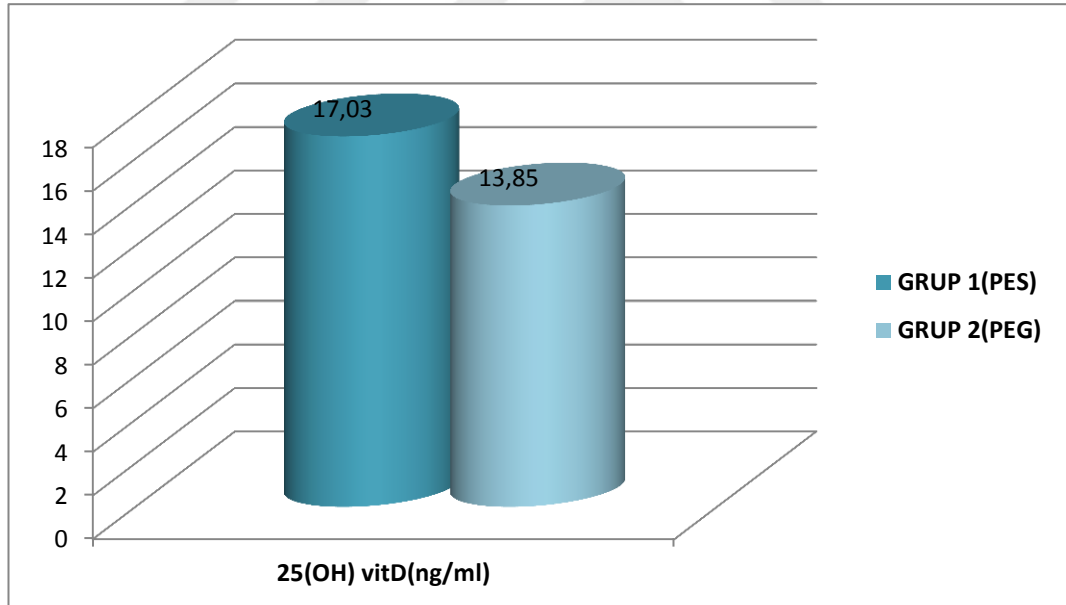
**Grafik 4.9.** Grup 1 ve Grup 2'Ye Ait Serum Hs-CRP Düzeylerinin Dağılımı



**Grafik 4.10.** Grup 1 ve Grup 2'Ye Ait Serum TNF-α Düzeylerinin Dağılımı



**Grafik 4.11.** Grup 1 ve Grup 2'Ye Ait Serum Total TGF-β1 Düzeylerinin Dağılımı



**Grafik 4.12.** Grup 1 ve Grup 2'Ye Ait Serum 25 (OH) Vit D Düzeylerinin Dağılımı

Grup 1 ve 2 arasında serum sedimentasyon ve Beyaz Küre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Grup 1'de sağ göz RNFL kalınlık ölçümü ortalaması  $102,06 \pm 14,75$   $\mu\text{m}$  iken; Grup 2'de  $88,73 \pm 21,66$   $\mu\text{m}$  idi. ( $p=0,001$ )

Grup 1'de sol göz RNFL kalınlık ölçümü ortalaması  $100,20 \pm 22,22$   $\mu\text{m}$  iken; Grup 2'de  $77,13 \pm 18,74$   $\mu\text{m}$  idi. ( $p=0,001$ )

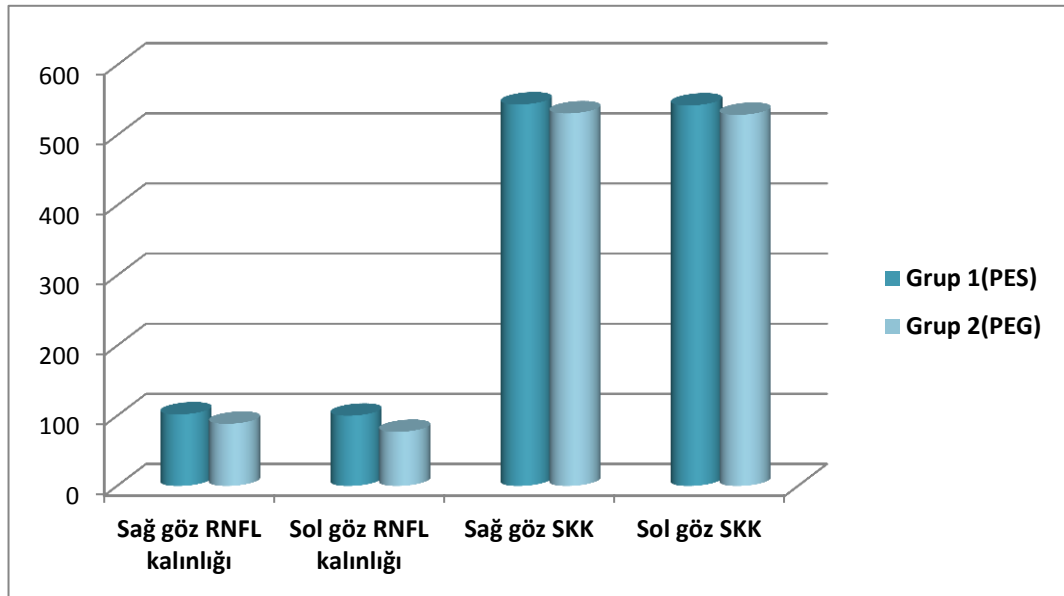
Grup 1'de sağ göz SKK ölçümü ortalaması  $544,00 \pm 19,32$   $\mu\text{m}$  iken; Grup 2'de  $531,33 \pm 28,99$   $\mu\text{m}$  idi. ( $p=0,052$ )

Grup 1'de sol göz SKK ölçümü ortalaması  $542,56 \pm 20,27$   $\mu\text{m}$  iken; kontrol grubunda  $529,13 \pm 30,22$   $\mu\text{m}$  idi. ( $p=0,048$ )

Grup 2'de hem sağ göz hem de sol göz RNFL kalınlık ölçümlerini Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde incelemiştir olduğu tespit edildi. Grup 1 ve grup 2'ye ait sağ ve sol göz RNFL kalınlık ve SKK ölçüm değerleri Tablo 4.6'da görülmektedir

**Tablo 4.6.** Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Sağ ve Sol Göz Ortalama RNFL Kalınlık ve SKK Ölçüm Değerleri

Parametre	Grup 1 (ort $\pm$ sd)	Grup 2 (ort $\pm$ sd)	p değeri
Sağ göz RNFL kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	$102,06 \pm 14,75$	$88,73 \pm 21,66$	0,001
Sol göz RNFL kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	$100,20 \pm 22,22$	$77,13 \pm 18,74$	0,001
Sağ göz SKK ( $\mu\text{m}$ )	$544,00 \pm 19,32$	$531,33 \pm 28,99$	0,052
Sol göz SKK ( $\mu\text{m}$ )	$542,56 \pm 20,27$	$529,13 \pm 30,22$	0,048



**Grafik 4.13.** Grup 1 ve Grup 2'ye Ait Sağ ve Sol Göz RNFL Kalınlık ve SKK Değerleri Dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Glokom kalıcı körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir. Amerika Birleşik Devletlerinde genel nüfusta üçüncü büyük körlük sebebiyken, Afrika kökenli Amerikalılarda körlüğün en yaygın sebebidir. Bu yüzyılın başında dünyada 70 milyon üzerinde glokomlu hasta olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş olan ülkelerde glokomlu hastaların ancak yarısı kayıt altındayken gelişmekte olan ülkelerde bu oran çok daha düşüktür (129).

PES tanısı klinik olarak konulan, göz içi ve göz dışı dokularda hücre dışı fibriler materyalin anormal üretimi ve birikimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. PES, açık açılı glokom için tanımlanabilir en önemli risk faktörüdür (1).

PES'de en tipik ve en iyi görülen klinik bulgular gözde görülse de, PES sistemik bir hastalıktır (4). PES'de kronik düşük dereceli bir enflamasyon mevcuttur (5-7).

PES'in sistemik bir enflamasyon olması sebebi ile parametrelerimiz serumda çalışılmıştır.

Roedl ve ark'nın yaptığı çalışmada, PES'li hastalarda; plazma, aköz hümör ve gözyaşında homosistein düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (116). Artan homosistein düzeyinin enflamatuar sitokinleri ve CRP'yi situmule ettiği gösterilmiştir (130). CRP, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde enflamatuar reaksiyonları provoke eder, bu yüzden CRP seviyeleri endotelial disfonksiyon ve plak formasyonu ile ilişkilidir (131). Atalar ve ark. PES'li hastalarda yüksek çözünürlüklü ultrasound kullanarak endotelial fonksiyonun bozulduğunu göstermişlerdir (132).

Bizim çalışmamız 30 kontrol, 60 hasta grubundan oluşmaktaydı. Ortalama serum hs-CRP düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan değerlendirmede de ortalama serum hs-CRP düzeyleri; PEG'de, PES'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Stefan ve ark.; glokomun patogenezinde CRP'nin rolünü belirlemek için 14 glokomlu olgu ve 12 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, plazma CRP seviyelerini glokomlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (133).

Leibovitch ve ark; 20 NTG'li ve 30 kontrol grubunda hs-CRP seviyesini incelemişler. NTG grubunda hsCRP seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ve NTG'de vasküler endotelial bir sürecin rol alabileceği sonucuna varmışlardır (134).

Sorkhabi ve ark; 30 PES'li ve 30 kontrol grubundan oluşan çalışmada, PES'li grupta serum hs-CRP düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuşlar ve sistemik kardiyovasküler hastalık yokluğunda PES'de kan akımı bozukluğunun güvenilir bir göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir. PES'de enflamasyonun ve periferik endotelial disfonksiyonun göstergesi olan hs-CRP'nin, sistemik ve oküler PES için bir risk faktörü olabileceğini sonucuna varmışlardır (11).

Su ve ark; 40 NTG'lu, 40 PAAG'li ve 40 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada serumda hs-CRP çalışmışlar ve gruplar arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (115)

Literatürde az sayıda olan hs-CRP ile PES ve PEG arasında ilişki olmadığını iddia eden çalışmalar vardır (135). Biz çalışmamızda hasta grubunda hs-CRP'yi kontrol grubuna göre yüksek bulduk. PEG'li olgularda da hs CRP'yi PES'li olgulara göre yüksek bulduk.

PES'li hastalarda hs-CRP'nin endotelial disfonksiyonun ve enflamasyonun bir göstergesi olup aynı zamanda PES ve PEG gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

TNF- $\alpha$ , enflamatuvar bir sitokindir. Doku iskemisi ve hasarı durumunda üretimi artar. Nörondejenerasyonda, remodelling sürecine katkıda bulunur (136). Çoğu çalışmada glokomatöz optik nöropati ve TNF- $\alpha$  arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir. GİB'nin yüksek olduğu hayvan modellerinde, retina ganglion hücre ve oligodentrosit kaybı olmadan önce TNF- $\alpha$ 'nın yükseldiği tespit edilmiştir. TNF- $\alpha$  oligodentrositleri olumsuz etkiler ve optik sinir başındaki ganglion hücrelerinin aksonlarını ekzotoksisteye hassas hale getirir (137,138). TNF- $\alpha$ , büyük ihtimalle intraoküler

stres, yüksek GİB ve iskemi durumlarında, aktive makrofaj, astrosit, mikroglia ve müller hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Önceki çalışmalar aköz hümöre TNF- $\alpha$ 'nın vitreus jelinden difüzyon ile geçtiğini ifade etse de, iris ve silier cisimden de salgılanabildiği gösterilmiştir (139).

Çalışmamızda ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan değerlendirmede de ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri; PEG'de, PES'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Bazı çalışmalar göz hastalıkları ve artan TNF- $\alpha$  arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Zoreno ve ark.'nın diabetik hastalarda yaptığı çalışmada, artan serum TNF- $\alpha$  nın tüm diabetik hastalarda retinopati için bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (140).

TNF- $\alpha$ 'nın oküler enflamasyonda rol oynadığını göstermeyi amaçlayan Sugita ve ark. üveitik hastaların aköz hümöründe TNF- $\alpha$ 'nın arttığını göstermişlerdir (141).

Sawada ve ark.'nın 84 açık açılı glokom (29 PAAG, 28 NTG, 27 PEG) ve 79 kontrol grubundan oluşan çalışmada aköz humörde TNF- $\alpha$  çalışılmış ve açık açılı glokomda TNF- $\alpha$  düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. PAAG, NTG ve PES'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sadece PES'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmişlerdir (139).

Yan ve ark.'nın post mortem hastalarda yapmış olduğu çalışmada glokomatöz gözlerde kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  seviyesinin ve TNF- $\alpha$  reseptörünü olan TNF-R1'in ekspresyonunun iç retinal tabakalarda arttığını tespit etmiştir (142).

Sorkhabi ve ark.'ı 30 PES'li ve 30 kontrol grubundan oluşan çalışmada, PES'lu hastalarda TNF- $\alpha$  seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu sendromun patogenezinde sistemik nöro-enflamatuar bir sürecin rol aldığını bildirmişlerdir (11).

Bizim çalışmamızda; PES'li hastalarda artan serum TNF- $\alpha$  düzeyi, PES'de sistemik nöro-enflamatuar bir sürecin rol aldığını göstermektedir ve PEG gelişim süreci ile de ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

TGF- $\beta$ 1 çoğu fibrotik hastalıklarda matrix formasyonunu majör düzenleyicisidir ve fibrotik PES sürecinin anahtar mediatörü olduğu düşünülmektedir (5).

Çalışmamızda ortalama serum total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan değerlendirmede de ortalama serum total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri; PEG'de, PES'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Djordjević-Jocić ve ark.'nın yapmış oldukları, 42'si PEG'li, 30'u PES'li, 36'sı PAAG'li ve 30'u kontrol grubundan oluşan çalışmada; aköz hümrde total TGF- $\beta$ 1 düzeyleri değerlendirilmiş ve total TGF- $\beta$ 1, PEG ve PES'li hastalarda, PAAG ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (128).

Slotzer-Schrehard ve ark.'nın 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada, PES ve PEG'lu hastalarda aköz hümrde TGF- $\beta$ 1 in latent ve matürformunun; Fuchs endotelyal distrofi, PAAG ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (10).

Koliacos ve ark.'nın 50 PES'li ve 54 kontrol grubundan oluşan hastalarda aköz hümrde total ve mature TGF $\beta$ -1 ve TGF $\beta$ -2 düzeyleri değerlendirilmiş. total ve mature TGF $\beta$ -1 düzeyleri PES'lu hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. total ve mature TGF $\beta$ -2 düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (143).

Bizim çalışmamıza göre; PES'li hastalarda artan serum total TGF- $\beta$ 1 düzeyi, PES'unda sistemik fibrotik bir sürecin rol aldığını göstermektedir ve PEG gelişim süreci ile de ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

PES, İsveç, Norveç ve Finlandiya gibi kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir (144). Bu ülkeler iklim özelliğinden dolayı güneş ışınlarına daha az

maruz kalmaktadırlar. Bu yüzden bu ülkelerde serum 25 (OH) Vit D düzeyi düşük ölçülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar da İsveç, Norveç ve Finlandiya ile benzer iklim özelliği gösteren Erzurum ve civar illerdeki hasta popülasyonu olup 25 (OH) Vit D düzeyleri düşüktür.

Vitamin D, anti-enflamatuar ve anti iskemik özellikleri olan nöroprotektif non-steroid yapılı bir hormondur. Sistemik enflamasyona cevap olarak 25 (OH) vit D düzeyi azalır (12). Annweiler ve ark'ı hem enflamasyon hem de iskemi optik nöropati gelişmesinde güçlü mekanizmalar olduğunu ifade edip vitamin D'nin bu durumu önleyebileceğini ifade etmişlerdir.

Uçar ve ark.'ı Postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ve D vitamini düzeylerinin göz içi basınç değerleri ile ilişkisini araştırdığı çalışmada D vitamini eksikliğinin yüksek GİB gelişiminde risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Glokom için en önemli risk faktörü olan GİB yüksekliğini azaltmada D vitamini takviyesinin faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir (145).

Lv ve ark.'nın vitamin D eksikliğindeile vitamin D reseptör polimorfizminde PAAG gelişme riski arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yaptıkları 73 PAAG ve 71 kontrol grubundan oluşan çalışmada, serumda 1a, 25-Dihidroksivitamin D3 seviyelerini ölçmüşler ve PAAG grubunda anlamlı derece 1a, 25-Dihidroksivitamin D3 düzeylerini düşük bulmuşlardır. Vitamin D eksikliğinin glokom gelişiminde bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır (146).

Ekiz ve ark.'nın 23 PES'lu ve 46 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, kemik mineral dansitesi ve 25 (OH) vit D seviyeleri değerlendirilmişler. 25 (OH) vit D seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamamışlardır. PES'un kemik mineral dansitesini etkilemediği ve 25 (OH) vit D'nin ve kemik mineral dansitesinin oküler PES ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (147).

Kocabeyoğlu ve ark.'nın 40 PES'li ve 40 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, 25 (OH) vit D düzeylerini her iki grupta da düşük olarak bulmuşlardır. Düşük 25 (OH) vit D düzeyinin PES ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (148).

Bizim çalışmamızda, literatüre uygun çalışmalardaki gibi hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama 25 (OH) vit D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hasta grubunun kendi içerisinde yapılan değerlendirmede, PEG'li grupta PES'li gruba göre 25 (OH) vit D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 25 (OH) vit D eksikliği, PES gelişimi için bir risk faktörü olabilir ve ayrıca vitamin D takviyesi bu hastalarda glokoma ilerleyişi yavaşlatabilir.

Sorkhabi ve ark.'nın 30 PES'lu ve 30 kontrol grubundan oluşan, OCT-3 ile Retina sinir lifi tabakası kalınlığını (RNFL) karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada PES'lu hasta grubunda ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığını kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmış olarak bulmuşlardır. Fakat kadranlar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (149).

Yüksel ve ark.'ı 22 tek taraflı PES'li (grup1), 22 tek taraflı PES hastaların diğer gözü (grup2) ve 18 kontrol grubu (grup 3) olmak üzere hastaları 3 gruba ayırmış ve RNFL kalınlığını değerlendirmişlerdir. Grup 1 de, nazal kadran hariç diğer bütün kadranlarda, grup 3'e göre incelmeye tespit etmişlerdir ve grup 2'de temporal kadran hariç diğer tüm kadranlarda grup 3'e göre anlamlı bir incelmeye tespit edememişlerdir (150).

Eltutar ve ark.'nın, SD-OCT kullanarak PES'li 35 hastanın 43 gözü ve 29 sağlıklı kişinin 49 gözü arasında peripapiller RNFL kalınlığı karşılaştırılmış. PES'li hastalarda peripapiller RNFL kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye tespit etmişlerdir (151).

Özge ve ark.'nın PEG'li, PES'li ve kontrol grubundan oluşan SD-OCT ile RNFL kalınlıklarının karşılaştırıldığı çalışmada; PEG'lu hastalarda bütün kadranlarda diğer gruplara göre incelmeye tespit etmişlerdir fakat PES'li hastalarda inferotemporal kadran hariç diğer kadranlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye tespit edememişlerdir (152)

Naik ve ark.'nın 30 PES'li ve 30 kontrol grubundan oluşan SD-OCT ile RNFL kalınlıklarının karşılaştırıldığı çalışmada tüm kadranlarda ve ortalama RNFL kalınlığında anlamlı derecede incelmeye tespit edilmiştir (153).

Bizim alışmamızda, hasta grubunda hem sağ göz hem de sol göz RNFL kalınlığında, kontrol grubuna göre istatıksel olarak anlamlı düzeyde incelme tespit edilmiş. Henüz glokom gelişmeden önce PES'de retina sinir lifi tabakasında incelme olduğu görülmüştür.



## 6.SONUÇLAR

1. PES, sistemik ve enflamatuvar bir hastalıktır.
2. Enflamasyonun spesifik olmayan belirteci olan hs-CRP, PES'de endotelial disfonksiyon için bir gösterge olabilir.
3. Hs-CRP düzeyinin artması, PES'de glokoma ilerleyişin bir göstergesi olabilir.
4. PES'li hastalarda artan serum TNF- $\alpha$  düzeyi, PES'de sistemik nöro-enflamatuvar bir sürecin rol aldığını göstermektedir ve PEG gelişim süreci ile de ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
5. PES'li hastalarda artan serum total TGF- $\beta$ 1 düzeyi, PES'de sistemik fibrotik bir sürecin rol aldığını göstermektedir ve PEG gelişim süreci ile de ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
6. 25 (OH) vit D eksikliği, PES gelişimi için bir risk faktörü olabilir ve ayrıca vitamin D takviyesi bu hastalarda glokoma ilerleyişi yavaşlatabilir.
7. SKK, PES ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.
8. Henüz glokom gelişmeden önce PES'de retina sinir lifi tabakasında incelleme olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 265-315.
2. Schlötzer-Schrehardt U, Von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38: 970-84.
3. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U, The Composition of Exfoliation Material and the Cells Involved in Its Production *J Glaucoma* Volume 23, Number 8 Suppl 1, October/November 2014.
4. Holló G, Konstas AG: Exfoliation syndrome: a systemic disease. In: Holló G, Konstas AG, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma.* 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 89-95.
5. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141:921–937.
6. Ziouti N, Assouti M, Vynios DH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 2002; 34: 165-171
7. Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)* 2007; 21: 1406-1411
8. Slagvold JE. The development of glaucoma in persons with exfoliation. *Actaophthalmol.* 1986;64 (3):241-245.
9. Atalar PT, Atalar E, Kilic H, Abbasoglu OE, Ozer N, Aksoyek S, et al. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J* 2006 Jan;47 (1):77-84.

10. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliationsyndrome. *Exp Eye Res.* 2001;73: 765-80.
11. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Ahoor M, Nahaei M, Rashtchizadeh N. High-sensitivity C-reactive protein and tumour necrosis factor alpha in pseudoexfoliation syndrome. *Omad Med J.* 2013;28 (1):16-19.
12. Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93 (5):1006-11.
13. LaGrange F: Un moyen de relevement rélevement de la tension oculaire. *Ann Ocul (Paris)* 157:447, 1920
14. Turaclı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktorleri. *Turkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi.* 2004;13:1:1 – 6.
15. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Review Ophthalmology.* 1998 Jun;105:951-968.
16. Skuta L.G, Morgan K.R, Glaucoma. Exfoliation Syndrome, Pigment Dispersion Syndrome, and the Associated Glaucomas. Ğn: *Duane's Clinical Ophthalmology.* Ed. Tasman W, Jaeger A.E. 2002 vol.3 chapter 54B.
17. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol.* 1992 Dec;110:1752-1756).
18. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1992 Dec;110:1757-1762.

19. Ritch R: Exfoliation syndrome. The Glaucomas Vol 2. 2nd edition. Missouri: The CV Mosby Co.1996;993-1013.
20. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001Jul;119:1023-31.
21. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117:1319-24.
22. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilloglycogenopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990 Nov 15;110:490-9.
23. Seland JH. The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome [review]. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184: 28-34.
24. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol*. 1991 Apr;109:565-70.
25. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Curr Eye Res*. 2001 Feb;22: 154-62.)
26. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. Review. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;66: 5-27.
27. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. 1987 Sep;94: 1090-7.
28. İrkeç M. Senil psödoeksfoliasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir klinik, immünolojik ve histokimyasal bir inceleme: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara; 1978

29. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184: 71-85.
30. Krause U, Alanko HI, Karna J, Miettinen R, Larmi T, Jaanio E, Ollila OI, Takala J. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:120-122.
31. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*1988;66: 652-658.
32. Aström S, Stenlund H, Linden 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;85:832-837.
33. Alpay H, Ersoy G. Psödoeksfoliasyon sendromu (İstatistiksel bir çalışma). *T Oft Gaz* 1989;19: 63-66.
34. Arıtürk N, Oge I, Yücel OE: Exfoliation syndrome in middle east and blacksea area of Turkey. In: 5th International Glaucoma Symposium- IGS Final Program and Book of Abstracts, 2005; A 72.
35. Çumurcu T, Kılıç R, Yoloğlu S. The frequency of pseudoexfoliationsyndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol*2010;20: 1007-1011.
36. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Çıkıntaş Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70: 209-213.
37. Colin J, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184: 86-89.
38. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology* 2012;119: 27-35.

39. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, Kang JH, Wiggs JL, Richards JE. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1053-1060.
40. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80: 478-484.
41. Bartholomew RS. Pseudocapsular exfoliation in the Bantu of South Africa. II. Occurrence and prevalence. *Br J Ophthalmol* 1973;57: 41-45.
42. Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88: 660-672.
43. Lucero HA, Kagan HM. Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. *Cell Mol Life Sci* 2006;63: 2304-2316.
44. Liu X, Zhao Y, Gao J, et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet.* 2004; 36 (2):178-182
45. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with exfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet.* 2008;17 (5):710-716
46. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995;102 (9):1279-90
47. R Max Conway PhD FRANZCO, Ursula Schlötzer-Schrehardt PhD, Michael Kühle MD and Gottfried OH Naumann MD. Perspective Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004; 32: 199–210
48. Eagle RC Jr, Front RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome *Arch. Ophthalmol*1979;97 (3):510-5

49. Yue BY. The extracellüler matrix and its modulation in the trabeküler meshwork. *Surv. Ophthalmol* 1996;40 (5):379-90
50. Kuchle M, Naumann GO. Occurance of pseudoexfoliation following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1992;76 (2):98-100.
51. Ringvold. Update etiology and pathogenesis of the pseudoexfoliation syndrome. *New Trends Ophthalmol* 1993;8: 177-80.
52. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle 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.
53. Sbeity Z, Dorairaj SK, Reddy S, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Ultrasound biomicroscopy of zonular anatomy in clinically unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2008;86: 565–8.
54. Kuchle M, Ho TS, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. Protein quantification and electrophoresis in aqueous humor of pseudoexfoliation eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35: 748-52.
55. Kountouras J, Mylopoulos N, Konstas AG, Zavos C, Chatzopoulos D, Boukla A. Increased levels of Helicobacter pylori IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;41:884-90.
56. Detorakis ET, Kozobolis VP, Pallikaris IG, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80: 612-6.
57. Vogt A. Ein neues Splatlampenbild des Pupillengebiets: Hellblauer Pupillensaumfilz mit häutchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1925; 75: 1–12.

58. Dark AJ, Streeten BW. Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation? *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 717–22.
59. Bartholomew RS. Pseudo-capsular exfoliation in the Bantu of South Africa. I. Early or pre-granular clinical stage. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 693–9.
60. Prince AM, Streeten BW, Ritch R. Preclinical diagnosis of pseudo-exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1076–82.
61. Speakman JS, Ghosh M. The conjunctiva in senile lens exfoliation. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 1757–9.
62. 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* 1964; 42: 1096–113.
63. Bergmanson JP, Jones WL, Chu LW. Ultrastructural observations on pseudoexfoliation of the lens capsule: a re-examination of the involvement of the lens epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 118–23.
64. Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC. Pseudoexfoliative disease of the lens. A study in electron microscopy and histo-chemistry. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 343–5.
65. Ghosh M, Speakman JS. Inclusions in human lens capsule and their relationship to senile exfoliation. *Can J Ophthalmol* 1972.
66. Schlötzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 666–74.
67. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Corneal endotheliopathy of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 297–8.

68. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1111–24.
69. Ghosh M, Speakman JS. The ciliary body in senile exfoliation of the lens. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 394–403.
70. Shakib M, Ashton N, Blach R. Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. II. Iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 154–61.
71. Futa R, Furuyoshi N. Phakodonesis in capsular glaucoma: a clinical and electron microscopy study. *Jpn J Ophthalmol* 1989;33: 311–17.
72. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 118:730,1994.
73. Franks WA, Miller MH, Hitchings RA, Jeffrey MN. Secondary angle closure in association with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 350–52. 47.
74. Abramson DH, Chang S, Coleman J. Pilocarpine therapy in glaucoma: effects on anterior chamber depth and lens thickness in patients receiving long-term therapy. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 914–8.
75. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102: 1279–90.
76. Konstas AG, Marshall GE, Cameron SE, Lee WR. Morphology of iris vasculopathy in exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 751–9.
77. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GO. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger J Ophthalmol* 1994; 3: 148–53.
78. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology* 1987; 94: 1090–97.

79. Friedburg D, Bischof G. Fluorescein angiographic features of the pseudoexfoliation syndrome. *Glaucoma* 1982; 4: 13–16. 56.
80. Brooks AM, Gillies WE. Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 249–54.
81. Kùchle M, Nguyen N, Hannappel E. The blood–aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995; 27 (Suppl.): 136–42. 59.
82. Kùchle M, Vinoses SA, Mahlow J, Green WR. Blood–aqueous barrier in pseudoexfoliation syndrome: Evaluation by immunohistochemical staining of endogenous albumin. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 12–18.
83. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 1988; 184: 48–53.
84. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1750–64
85. Ritch R: Exfoliation syndrome. *The Glaucomas Vol 2*. 2nd edition. Missouri: The CV Mosby Co.1996;993-1013.
86. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-687.
87. Şekeroğlu MA, Bozkurt B, İrkeç M, Üstünel S, Orhan M, Saraçbaşı O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2008;18: 551-555.
88. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86: 598-602.

89. Praveen MR, Shah SK, Vasavada AR, Diwan RP, Shah SM, Zumkhawala BR, Thomas R. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye (Lond)* 2011;25: 174-179.
90. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-360.
91. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivela T, Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80: 617-619.
92. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 41-46.
93. Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MO, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:677-683.
94. Prata TS, Rozenbaum I, de Moraes CG, Lima VC, Liebmann J, Ritch R. Retinal vascular occlusions occur more frequently in the more affected eye in exfoliation syndrome. *Eye (Lond)* 2010;24: 658-662.
95. Detorakis ET, Chrysochoou F, Paliobei V, Konstas AG, Daniilidis V, Balatsouras D, Kefalidis G, Kozobolis VP. Evaluation of the acoustic function in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma: audiometric and tympanometric findings. *Eur J Ophthalmol* 2008;18: 71-76.
96. Henry JC, Krupin T, Schmitt M. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987; 94: 545-52
97. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disc appearance in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997;123:174-180.

98. Konstas AGP, Koliakos GG, Liakos P, et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2005;82:319 –322
99. Threlkeld AB, Hertzmark E, Sturm RT. Comparative study of the efficacy of argon laser trabeculoplasty for exfoliation and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5: 311–316.
100. Jacobi, Philipp C., Thomas S. Dietlein, and Günter K. Krieglstein. "Bimanual trabecular aspiration in pseudoexfoliation glaucoma: An alternative in nonfiltering glaucoma surgery ." *Ophthalmology* 105. 5 (1998): 886-894.
101. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaissen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85: 810-21
102. Allingham MD. In: Oya Tekeli editors Shields textbook of glaucoma. 6th ed. Kuzey Carolina: Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins;2014. P248-259
103. Napoli D.M, Schwaninger M, et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2005;36: 1316-1329.
104. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90
105. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986;164:321-6.
106. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TAJr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.

107. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
108. Guesdon F, Freshney N, Waller R, et al. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 6236-6243.
109. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB, et al. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003;49: 1691-5
110. Zenkel M, Lewczuk P, Kruse FE, Junemann AG, Schlotzer-Schrehardt U. Increased levels of interleukin-6 in the aqueous humor of patients with early stages of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *ARVO Abstract* 2007; 48: 5899.
111. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, Shetty V, Thomas S, Yang A et al. Proteomic analysis of exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (4): 1447–1457.
112. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004 Jul;138 (1):162-164.
113. Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MO, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 Jul;243 (7):677-683
114. Kesler A, Irge D, Rogowski O, Bornstein N, Berliner S, Shapira I, et al. Highsensitivity C- reactive protein measurements in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a clue to the presence of a microinflammatory response. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2009 Mar;87 (2):216-221.

115. Su WW, Ho WJ, Cheng ST, Chang SH, Wu SC. Systemic high-sensitivity C-reactive protein levels in normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2007 May;16 (3):320-323.
116. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, Rejdak R, Kornhuber J, Kruse FE, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007 Mar;16 (2):234-239.
117. Puustjärvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Teräsvirta M. Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 Sep;42 (9):749-754.
118. Xin, Xiangyang, et al. Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: a meta-analysis. *Molecular Vision* 2013; 19: 526-235.
119. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54: 110-117.
120. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42: 14-27.
121. Yang L, Ma J, Zhang X, fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol* 2012;279:160-6.
122. Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36: 169-75.
123. Holick MF. Vitamin D: Extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39: 381-400.

124. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and metaanalysis. *Neurology* 2012;79: 1397-405.
125. Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12:1013-23.
126. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39: 458-84.
127. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116: 217-24. 7. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-91.
128. Djordjevic'-Jocic' J, Zlatanovic' G, Veselinovic' D, et al. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69 (3):231–236.
129. Tielsch JM, Katz J, Sommer A et al. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma: Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991; 266: 369.
130. Holven KB, Aukrust P, Retterstol K, Hagve TA, Morkrid L, Ose L, et al. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66 (1):45-54.
131. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 Oct;102 (18):2165-2168.
132. Atalar PT, Atalar E, Kilic H, Abbasoglu OE, Ozer N, Aksoyek S, et al. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J* 2006 Jan;47 (1):77-84.

133. Stefan C, Nenciu A, Melinte D, et al. Protein C reactive and glaucoma. *Ophthalmologia*. 2006;50 (4):82-5.
134. Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, et al. C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2005;14: 384-386
135. Yuksel N, Pirhan D, Altintaş O, Çağlar Y. Systemic high-sensitivity C-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2010 Aug;19 (6):373-376.
136. Muñoz-Fernández MA, Fresno M. The role of tumor necrosis factor, interleukin 6, interferon-, and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system.
137. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, et al. Tumor necrosis factor-mediated oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*. 2006; 26: 12633–12641.
138. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6: 889 – 898.
139. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Feb;51 (2):903-906.
140. Zorena K, Myśliwska J, Myśliwiec M, Balcerska A, Hak Ł, Lipowski P, et al. Serum TNF-alpha level predicts nonproliferative diabetic retinopathy in children. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:92196.
141. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Mochizuki M. The role of soluble TNF receptors for TNF-alpha in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Jul;48 (7):3246-3252.
142. Yan X, Tezel G, Wax B, Edward P. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmology*. 2000;118:666 – 673.

143. Koliakos GG, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG, Bufidis T, Georgiadis N, Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growthfactors in the aqueous humour of patients with exfoliationsyndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239 (7): 482-7.
144. Yichieh Shiuey, MD (March 26, 1997). "Glaucoma Quiz 1". Digital Journal of Ophthalmology. Retrieved 2011-08-21. ... In Scandinavia, this condition represents greater than 50%of all cases of open angle glaucoma.
145. Uçar et al. Postmenopozal Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğu ve D Vitamini Düzeylerinin Göz İçi Basınç Değerleri ile İlişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21: 1-4.
146. Yingjuan Lv, Qingbin Yao, Wenjiang Ma, Hua Liu, Jian Ji and Xiaorong Li. Associations of vitamin D deficiency and vitamin D receptor (Cdx-2, Fok I, Bsm I and Taq I) polymorphisms with the risk of primary open-angle glaucoma. BMC Ophthalmology (2016) 16: 116.
147. Ekiz T, Helvacı S. Bone Mineral Density and 25-Hidroxyvitamin D Levels in Patients With Ocular Pseudoexfoliation Syndrome: A Case Control Study. Journal of Clinical Densitometry: Assessment & of Musculoskeletal Health, vol.19, no.4,419-422.2016.
148. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkeç M, Pinar A, Bozkurt B, Orhan M. Serum vitamin D deficiency and its association with systemic disease in exfoliation syndrome. Eur J Ophthalmol. 2013 Jul-Aug;23 (4):526-3.
149. Sorkhabi R, Rahbani MB, Ahoor MH, Manoochehri V. Retinal nerve fiber layer and central corneal thickness in patients with exfoliation syndrome. Iran J Ophthalmol. 2012;24 (2):40-46.
150. Yüksel N, Altıntaş Ö, Çelik M, Özkan B, Çağlar Y. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using optical coherence tomography. Ophthalmologica. 2007;221:299–304.

151. Eltutar K, Acar F, Ozturker ZK, Unsal E, Erkul SO. Structural changes in pseudoexfoliation syndrome evaluated with spectral domain Optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2015;1: 1-8.
152. Ozge G, Koylu MT, Mumcuoglu T, Gundogan FC, Ozgonul C, Ayyildiz O, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness and choroidal thickness in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Postgrad Med.* 2016;1: 1-5.
153. Naik RR, Bhalke VB. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using spectral domain optical coherence tomography. *Int J Sci Res.* 2015;4 (12):2129-2132.