



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU, PSÖDOEKSFOLİYATİF
GLOKOMU VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMU OLAN
HASTALARDA ÖN KAMARA SIVISI VE SERUM
ÖRNEKLERİNDE CLUSTERİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ
VE KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fuat YAVRUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

PSÖDOEKSFOİYASYON SENDROMU, PSÖDOEKSFOİYATİF
GLOKOMU VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMU OLAN
HASTALARDA ÖN KAMARA SIVISI VE SERUM
ÖRNEKLERİNDE CLUSTERİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ
VE KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fuat YAVRUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadriye UFUK ELGİN

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Değerli hocam ve başhekimimiz **Prof. Dr. M. İlker Toker**'e,

Değerli hocam **Prof Dr. Pelin Yılmazbaş**'a,

Uzmanlık eğitimim süresince geçen 4 yılın başından sonuna kadar varlığını ve desteğini hep hissettiğim; özverili ve kararlı bir şekilde biz asistanların eğitimi için uğraşan, tezimin konu seçiminden sunumuna kadar tüm aşamalarında yardımı ve desteği olan ablam; hocam, eğitim sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. K. Ufuk Elgin**'e, cerrahi, teorik, akademik olarak üzerimde emeği olan başta tüm eğitim görevlisi hocalarıma ve değerli uzman hekimlerimize,

Huzur ve dostluk ortamı içinde keyifle birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde çok büyük emekleri olan ve her koşulda yanımda olan aileme ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşime,

Üzerimde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fuat Yavrum

ANKARA 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 GLOKOM TANIMI:	3
2.2 GLOKOM PATOGENEZİ:	3
2.2.1 Mekanik Teori:.....	3
2.2.2 Vasküler Teori:	4
2.2.3 Apoptozis:	4
2.2.4 Oksidatif stres:	4
2.2.6 Nitrik Oksit:	5
2.2.7 İmmunolojik Teori:	5
2.2.8 Genetik Faktörler:	5
2.3 GLOKOM SINIFLANDIRMASI.....	6
2.4 PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM:.....	8

2.4.1 Primer Açık Açılı Glokom Epidemiyolojisi:	8
2.4.2 Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri:	8
2.5. PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE PSÖDOEKSFOLİASYON GLOKOMU:	10
2.5.1 Epidemiyoloji:	10
2.5.2 Patogenez:	11
2.5.3 Psödoeksfoliyatif Materyalin Yapısı:	11
2.5.4 Psödoeksfoliyasyon Sendromu Klinik Bulguları:	12
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1 Hasta Seçimi:	16
3.1.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:	16
3.1.2 Dışlama Kriterleri	20
3.2 Oküler Muayene ve Değerlendirilen Parametreler:	20
3.3 Numunelerin Toplanması ve Saklanması:	20
3.4 Numunelerdeki Clusterin Düzeyinin Ölçümü:	21
3.5 İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

CYP1B1:	Sitokrom p450 1B1
EİDK:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
GİB:	Göz içi basıncı
HA:	Hümör aköz
kDa:	Kilo dalton
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LOXL1:	Lizil oksidaz benzeri 1
MKK:	Merkezi kornea kalınlığı
NMDA:	N-metil D-aspartat
NO:	Nitrik oksit
OHT:	Oküler hipertansiyon
OKT:	Optik koherens tomografi
PAAG:	Primer açık açılı glokom
PEG:	Psödoeksfolyatif glokom
PEM:	Psödoeksfoliasyon materyali
PES:	Psödöeksfoliasyon sendromu
UV:	Ultraviyole

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Amerikan Akademi Oftalmoloji grubu sınıflamasına göre glokom tipleri	7
Tablo 2. PES, PEG, PAAG ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	22
Tablo 3. Grupların göz içi basıncı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamaları	23
Tablo 4. Gruplar arasındaki serum ve humor aköz clusterin düzeyleri karşılaştırması	24



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PAAG, PEG ve PES gruplarının humor aköz clusterin düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslanması.....	25
Şekil 2. PEG, PES, PAAG gruplarının humor aköz clusterin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması	26
Şekil 3. PES ile kontrol gurubu arasındaki humor aköz clusterin düzeyi dağılım grafiği	27
Şekil 4. PES ile PEG gurubu arasındaki humor aköz clusterin düzeyi dağılım grafiği	27

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. PES’li hastada pupil kenarındaki PEM depolanması (Prof. Dr. Ufuk Elgin arşivinden).....	13
Resim 2. PES’lu hastada lens üzerinde halka şeklindeki PEM birikimi görünmekte (Prof. Dr. Ufuk Elgin arşivinden).....	13

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU, PSÖDOEKSFOLİYATİF GLOKOMU VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMU OLAN HASTALARDA ÖN KAMARA SIVISI VE SERUM ÖRNEKLERİNDE CLUSTERİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) ve psödoeksfoliatif glokomun (PEG) etyolojisinde clusterinin rolünü aydınlatmak için, PES, PEG, primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarının hüümör aköz ve serum clusterin düzeylerinin ölçülmesi ve kontrol grubuyla kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: PES, PEG, PAAG ve beraberinde klinik anlamlı kataraktı olan hastalar ve katarakt gelişimi için herhangi bir oküler ve sistemik patolojisi bulunmayan kontrol grubundan cerrahi öncesi serum ve cerrahi sırasında ön kamara örnekleri toplandı. Tüm hastaların cerrahi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB), ayrıntılı ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. Glokom tanısı için bunlara ek olarak optik koherens tomografi (OKT) (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany) ve Humphrey otomatize 24-2 görme alanı ölçümleri yapıldı. Serum ve ön kamara örnekleri ELISA yöntemiyle (My Bio Source / Human Clusterin PicoKine ELISA Kit) ölçüldü.

Bulgular: Hasta sayısı PES grubunda 24, PEG grubunda 24, PAAG grubunda 22 ve kontrol grubunda 22 idi. PES grubundaki hastaların %50'si kadın (n=12), yaş ortalaması 69.83 ± 3.04 ve EİDK düzeyi 0.76 ± 0.28 idi. PEG grubundaki hastaların %41.6'sı kadın (n=10), yaş ortalaması 67.88 ± 3.97 ve EİDK düzeyi 0.80 ± 0.34 idi. PAAG grubundaki hastaların %40.9'u kadın (n=9), yaş ortalaması 68.3 ± 3.99 ve EİDK düzeyi 1.06 ± 0.37 idi. Kontrol grubundaki hastaların %54.5'i kadın (n=12), yaş ortalaması 67.3 ± 3.26 ve EİDK düzeyi 0.93 ± 0.34 idi. Gruplar arasında

yaş, cinsiyet, EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ortalama ikili antiglokomatöz ajanla tedavi altındaki PEG ve PAAG gruplarının GİB ortalaması sırasıyla 18.04 ± 1.83 mmHg ve 19.27 ± 2.62 mmHg idi. PES ve kontrol gruplarındaki ortalama GİB sırasıyla 15.13 ± 1.28 mmHg ve 15.41 ± 1.08 mmHg idi. GİB değerleri açısından PEG ve PAAG grubunun ortalama değerleri kontrol ve PES grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.007$; $p=0.006$). Ortalama serum clusterin düzeyleri PEG grubunda 672.67 ± 136.47 ng/mL, PES grubunda 625.08 ± 110.27 ng/mL, PAAG grubunda 779.41 ± 272.25 ng/mL, kontrol grubunda ise 553.05 ± 124.88 ng/mL idi. Gruplar arasında serum clusterin düzeyi açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.282$). Ortalama hümor aköz (HA) clusterin düzeyleri PEG grubunda 286.76 ± 12.52 µg/mL, PES grubunda 263.93 ± 13.38 µg/mL, PAAG grubunda 272.59 ± 22.04 µg/mL ve kontrol grubunda 193.50 ± 27.66 µg/mL idi. HA clusterin düzeyi ortalaması gruplar arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık gösterdi ($p<0.001$). HA clusterin düzeyleri gruplar teker teker kontrol ile kıyaslandığında, PEG grubunda kontrole göre 1.48 kat, PES grubunda 1.36 kat, PAAG grubunda 1.41 kat artış saptandı.

Sonuç: HA clusterin düzeyi PEG ve PAAG’da, PES ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum glokomun sebep olduğu kan-aköz bariyer bozukluğu ve/veya glokoma bağlı gelişen stres sonucu lokal clusterinin artmasıyla gelişmiş olabilir. Bu sonuçlar clusterinin, PES ve glokom patogenezinde rolü olduğunu ispatlamaktadır. Bu rolü aydınlatmak adına daha yüksek hasta sayısında, daha değişik glokom tiplerindeki olgular üzerinde immünohistokimyasal ve genetik çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Clusterin, primer açık açılı glokom, psödöeksfoliasyon sendromu, psödöeksfoliatif glokom.

ANALYZING CLUSTERIN LEVELS IN ANTERIOR CHAMBER FLUID AND SERUM SAMPLES OF PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME, PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA AND PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA AND COMPARING THE RESULTS WITH THE CONTROL GROUP

ABSTRACT

Purpose: Our purpose was to enlighten the role of clusterin in the etiology of pseudoexfoliation syndrome (PEX), pseudoexfoliative glaucoma (PEXG), measuring the levels of aqueous humor and serum clusterin levels at patients with PEX, PEXG and primary open angle glaucoma (POAG) and comparing them with the control group.

Material and Method: Serum (before the surgery) and anterior chamber (during the surgery) samples were collected from patients with PEX, PEXG, POAG and clinically significant cataract and control group which had clinically significant cataract without any ocular and systemic pathologies for cataract development. Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) with Goldmann applanation tonometry, detailed anterior and posterior segment examinations were performed for all patients before surgery. In addition, optical coherence tomography (OCT) (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) and Humphrey automated 24-2 visual field measurements were performed for the diagnosis of glaucoma. Serum and anterior chamber samples were measured by ELISA (My Bio Source /Human Clusterin PicoKine ELISA Kit).

Results: The number of patients included in the PEX group was 24, PEXG group was 24, POAG group 22 and control group was 22. Fifty percent of the patients in the PEX group were female (n=12), the mean age was 69.83 ± 3.04 and the BCVA was 0.76 ± 0.28 . PEXG group had 41.6% female cases (n=10), the mean age

was 67.88 ± 3.97 and the BCVA was 0.80 ± 0.34 . POAG group had 40.9% female cases (n=9), the mean age was 68.3 ± 3.99 and the BCVA was 1.06 ± 0.37 . The control group had 54.5% female cases (n=12), the mean age was 67.3 ± 3.26 and the BCVA was 0.93 ± 0.34 . No statistically significant differences ($p > 0.05$) were observed between the groups in terms of age, gender, and BCVA. The mean IOP of PEXG and POAG groups under treatment with mean 2 antiglaucomatous agent was 18.04 ± 1.83 mmHg and 19.27 ± 2.62 mmHg, respectively. The mean IOP of PEX and control group was 15.13 ± 1.28 mmHg and 15.41 ± 1.08 mmHg, respectively. In terms of IOP values, the mean values of PEXG and POAG groups were significantly higher than the control and PEX groups ($p = 0.007$; $p = 0.006$). The mean serum clusterin level was 672.67 ± 136.47 ng/mL in the PEXG group, 625.08 ± 110.27 ng/mL in the PEX group, 779.41 ± 272.25 ng/mL in the POAG group and 553.05 ± 124.88 ng/mL in the control group. No statistically significant difference ($p = 0.282$) was observed between the groups in terms of serum clusterin level. The mean aqueous humour (AH) clusterin level was 286.76 ± 12.52 μ g/mL in the PEXG group, 263.93 ± 13.38 μ g/mL in the PEX group, 272.59 ± 22.04 μ g/mL in the POAG group and 193.50 ± 27.66 μ g/mL in the control group. AH clusterin level average showed a high level of statistical significance among the groups ($p < 0.001$). When groups were compared with control group individually for AH clusterin level, the PEXG group was found to be 1.48 times, the PEX group was found to be 1.36 times and the POAG group was found to be 1.41 times higher than control group.

Conclusion: The AH clusterin level was found to be significantly higher in PEXG and POAG groups compared to PEX and control groups. This condition is occurred by the increase of the clusterin levels due to the blood-aqueous barrier damage caused by glaucoma and/or the increase of local clusterin synthesis due to stress related to glaucoma. These results indicate that the clusterin has a role in the pathogenesis of PEX and glaucoma. To enlighten this role, immunohistochemical and genetic studies should be performed on different types of glaucoma with a higher number of patients.

Key Words: Clusterin, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada katarakttan sonra körlüğe yol açan en sık ikinci etken olan glokom; ilerleyici çok faktörlü bir optik nöropati olup, görme keskinliği ve görme alanı hasarları ile karakterize bir hastalıktır.¹ Primer açık açılı glokom (PAAG), bu hastalığın en sık formu olup, bilinen sistemik ve oküler bir neden olmadan gelişen bir klinik tablodur.²

Psödoesfoliasyon sendromu (PES), ekstrasellüler matriksin sistemik, yaşa bağlı bozukluğudur ve sekonder açık açılı glokomun en sık sebebidir.³ PES’da anormal fibriler agregatlar, göz ve vücudun diğer dokularda patolojik olarak birirmektedir.⁴ Yapılan çalışmalarda psödoesfoliasyon materyalinin (PEM), trabeküler ağda progresif depolanması ve bunun sonucunda, humor aköz (HA) dışa akım direncini artırıp göz içi basıncı (GİB) artışına yol açtığı düşünülmektedir.⁵ Psödoesfoliasyon glokomu (PEG) ise, hızlı progresyon gösteren, medikal tedaviye dirençli ve prognozu PAAG’a oranla daha kötü olan bir sekonder açık açılı glokomdur.⁶

Clusterin 70-80 kDa boyutunda bir lipoprotein olup, hemen hemen tüm dokularda, özellikle sıvı-doku sınırlarındaki epitelyal hücrelerde üretilir ve tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır.⁷ Gözde ise kornea, lens, siliyer cisim, retina, hümör aköz (HA) ve vitreusta gözlenmektedir.⁸ Lipit transportu, apoptozis, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi ve stres sonucu denatüre olan proteinlerin katlanması gibi geniş fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynayan multifonksiyonel bir proteindir.⁹ Bir şaperon proteini olarak clusterin, öncül ya da denatüre proteinleri aktif formuna dönüştürmektedir.¹⁰ Isı şoku, UV radyasyon, oksidatif stres gibi hücresel hasar durumlarında clusterin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^{7,11} Aynı zamanda clusterinin, Alzheimer hastalığında görülen nörofibriller yumaklarda bulunduğu da gösterilmiştir.⁹

PEM’in biyokimyasal yapısı tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. İmmunhistokimyasal ve histokimyasal çalışmalar, glukokonjugatlar tarafından çevrelenmiş protein bir çekirdekten oluşan kompleks glikoprotein/proteoglikan

(glikozaminoglikan) bir yapının varlığını ortaya koymaktadır.¹² Yakın zamanda yayınlanan makalelerde araştırmacılar lens üzerindeki PES fibrillerinde ve trabeküler ağdaki PEM’de clusterin molekülünün bulunduğunu saptamışlardır.^{13,14} Ayrıca, PES ve PEG’da görülen depozitlerin Alzheimer hastalığındaki nörofibriller yumaklara benzediğini ve aynı patofizyolojik süreç sonucu olduğu düşünen yayınlar bulunmaktadır.¹⁵ Duodevski ve ark., PEG ve kontrol gruplarındaki ön kamara ve serum clusterin seviyelerinin araştırdıkları çalışmada, PEG grubundaki clusterin düzeyinin belirgin yüksek olduğunu bulmuşlardır.¹⁶ Zenkel ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada, ön kamara clusterin düzeylerinin PES’lu grupta, kontrol ve diğer glokom tipleri grupları göre daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁷

Tez çalışmamızda, nedenleri ve sebebi henüz tam olarak bilinmeyen PES ve PEG hastalıklarının etyopatogenezinde clusterinin önemli bir faktör olabileceği hipotezinden yola çıkarak, PES, PEG ve PAAG’lu hastaların ön kamara ve serum clusterin düzeylerinin birbirleriyle ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu bir kontrol grubuyla kıyaslanmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 GLOKOM TANIMI:

Glokom, tipik bir optik sinir hasarı ve görme alanı değişiklikleriyle beraber seyreden ilerleyici çok faktörlü bir optik nöropatidir. Sıklıkla bu bulgularla beraber göz içi basıncı (GİB) yüksekliği görülmekte ve yüksek GİB hastalığının en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Dünyada yaklaşık 70 milyon insanda glokom bulunduğu bilinmektedir.¹ Hastalığın geç teşhis ve tedavisi sonucunda görme kaybı gelişebilmekte ve bu durum glokomu, körlük etkenleri arasında üst sıralara yükseltmektedir.¹

2.2 GLOKOM PATOGENEZİ:

Glokom patogenezini açıklayabilmek için göz içi basıncını oluşturan hümör aköz dinamiklerine aşina olmak gerekir. Göz içi basıncı aköz hümör salınımı ve dışa akımı arasındaki dengeyle belirlenir.² Hümör aköz siliyer cismin pigmentli olmayan epitelinden arka kamaraya sekrete edilir.¹⁹ Arka kamaradan sekrete edilen hümör aköz lens ile iris arasından geçerek ön kamaraya ulaşır.²⁰ Bundan sonra gözü birkaç farklı şekilde terk edebilir. Temel dışa akım yolu iris-kornea arasındaki trabeküler ağ aracılığıyla olur.²⁰ Bu konvansiyonel yoldur ve bu yolla HA'nın yaklaşık %90'ı gözü terk eder.²⁰ Bir diğer yol uveoskleral yoldur. HA'nın yaklaşık %10'unun gözü bu şekilde terk eder.²⁰ GİB'nin artması işte bu üretim-dışa atılım yollarındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Glokom etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da pek çok teori ortaya atılmıştır:

2.2.1 Mekanik Teori:

Mekanik teoriye göre artmış GİB, optik diskte lamina kribrosa bölgesine direkt olarak bası yapmaktadır. Bunun sonucu olarak, optik sinir başındaki aksonlarda hasar oluşmakta ve ilerleyen dönemlerde, disk üzerinde aksonların yer almadığı çukurluk genişlemektedir. Lamina kribrosayı oluşturan septalar, optik sinir

başının üst ve alt kutuplarında, özellikle alt ve üst temporal bölgelerde daha incedir ve mekanik basıya daha duyarlıdır.^{21,22}

2.2.2 Vasküler Teori:

Optik diske gelen kan akımı, oftalmik arterin ortalama basıncı ve GİB arasındaki fark olan perfüzyon basıncı ve vasküler direnç arasındaki ilişki ile düzenlenmektedir.²³ Sistemik hipotansiyon, migren gibi vasküler disregülasyon ile giden hastalıklar, GİB yükselmesi ve artmış vasküler direnç gibi durumlarda oküler kan akımı azalmaktadır.²⁴ Tüm bunlar sonucunda optik sinir başında perfüzyon bozukluğu oluşmakta, bu da glokomatöz optik nöropati gelişiminde önemli rol oynamaktadır.²⁵ Vasküler teori, özellikle GİB yüksekliği görülmeyen glokom tiplerinin etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır.²⁵

2.2.3 Apoptozis:

İnsan ve hayvan deneylerinde glokomdaki gangliyon hücre ölümünün apoptozise bağlı olduğu görüldükten sonra öne çıkan bir teoridir.²⁶ Apoptozis, inflamasyon olmadan ortaya çıkan programlı hücre ölümüdür.²⁷ Hücre apoptozisi intrensik ve ekstrensik olarak kaspaz adı verilen farklı moleküller yollarla yönetilir. İntrensik yolda mitokondrilerden salınan proapoptotik moleküller etkilendir, ekstrensik yolda hücre membranına bağlanan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) etkilendir.²⁸ Gangliyon hücre ölümünde kaspaz yolağı aydınlatıldıktan sonra, bu yola özgü spesifik tedavi araştırmaları ortaya çıkmıştır.²⁹

2.2.4 Oksidatif stres:

Normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin birikmesi oksidatif stres oluşturur.³⁰ Normal şartlarda gözde oksidatif strese savunma mekanizması olarak bulunan askorbik asit ve glutatyon türevleri; glokom hastalarında HA ve plazmada düşük olarak tespit edilmiştir.^{31,32} Bu duruma iskemi-

reperfüzyon hasarı oluşturan vasküler disregülasyon da katkıda bulunmaktadır.³³ Oksidatif stres hasarı trabeküler ağ hücrelerini etkilemekte ve hümör aköz dışı akımına direnç artışından sorumlu tutulmaktadır.³⁴

2.2.5 Eksitotoksisite:

Glutamat başta olmak üzere bazı aminoasitlerin, N-metil D-aspartat (NMDA) ve AMPA kainat reseptörlerini uyararak hücreler arası kalsiyum düzeyini arttırdıkları ve retina gangliyon hücrelerinde hasar oluşturdıkları gösterilmiştir.³⁵

2.2.6 Nitrik Oksit:

Nitrik oksit (NO), fizyolojik koşullarda üretildiğinde vücut fonksiyonlarına faydalı bir moleküldür, fakat aşırı sentezlendiğinde glokomu da içeren nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıklara yol açabilmektedir.³⁶ Hayvan modellerinde ve glokomatöz insanlarda yapılan çalışmalarda hümör aköz NO düzeyi artmakta ve bu artışın retinal gangliyon hücreleri ölümünde sorumlu olduğu belirtilmektedir.^{37,38}

2.2.7 İmmunolojik Teori:

Bu teoride, retinal gangliyon hücre ve aksonlarının ölümüne immün mekanizmaların sebep olduğu görüşünü savunulmaktadır. Deneysel glokom modellerinde ve klinik araştırmalarda, retina gangliyon hücre tabakalarında immunoglobulin birikimi gösterilmiştir.³⁹

2.2.8 Genetik Faktörler:

Glokomla direk ilişkilendirilmiş bir gen olmasa da bazı gen bölgeleri bazı glokom tipleriyle ilişkilendirilmiştir. CYP1B1 (Sitokrom p450 1B1) mutasyonu konjenital glokomda en sık rastlanan genetik mutasyondur.⁴⁰ Juvenil ve erişkin başlangıçlı PAAG'da, miyosilini kodlayan gen olan MYOC geninde mutasyonlar görülür.⁴¹ Ailesel normal basınçlı glokom olgularında optinörini kodlayan OPTN

geninde mutasyon saptanmıştır.⁴² Psödoeksfolyatif glokomda ise elastinin sağlamlığı için gerekli olan proteinleri kodlayan LOXL1 geninde mutasyonlar sık görülmektedir.⁴³

2.3 GLOKOM SINIFLANDIRMASI

Glokom tipleri, iridokorneal açının açık ya da kapalı olmamasına, etyopatogenezinde herhangi bir sebep olup olmamasına ve hastalığın ortaya çıkma zamanına göre sınıflandırılabilir. Amerikan Akademi Oftalmoloji grubu sınıflamasına göre glokom tipleri tablo 1’de görülmektedir.



Tablo 1. Amerikan Akademi Oftalmoloji grubu sınıflamasına göre glokom tipleri

Açık Açılı Glokomlar			Kapalı açılı glokomlar		Ön kamara açısının gelişimsel anomalileri
Pretrabeükler -Fibrovasküler membran (Neovaskülerglokom)	Trabeküler -İdiopatik (Kronik açık-açılı glokom) Jüvenil açık-açılı glokom)	Posttrabeküler -Schlemm kanalı obstrüksiyonu	Anterior ('Çeken') -Membran kontraktürü +Neovasküler glokom +İridokorneal endotelyal sendrom +Posterior polimorfoz distrofi	Posterior ('İten') -Pupiller blok ile birlikte +Fakomorfik lens +Ektopia lentis +Posterior sineşi	-Axenfeld-Rieger sendromu -Peters anomalisi -Aniridi
-İridokorneal endotelyal sendrom -Posterior polimorfoz distrofi	-Pigmenter glokom -Eksfoliyasyon sendromu	-Karotiko-kavernöz fistül -Kavernöz sinus trombozu -Retrobülber tümörler -Tiroid orbitopati	-İnflamatuar ürünlerin konsolide olması	-Pupiller blok ile birlikte olmayan +Malign glokom +İntraoküler tümörler +İris ya da siliyer cisim kisti +Prematür retinopatisi +Persistan hiperplastik primer vitreus	
-Penetran ya da künt travma -Fibröz ingrowt	-Steroidle indüklenmiş glokom -Üveitle beraber trabekülit				
-İnflamatuar membrane(Fuchs Heterokromik iridosiklit)	-İntraoküler yabancı cisimler -Melanomolitik glokom -Neoplastik glokomlar -Hemorajik glokom -Hayalet hücre glokomu -Hemolitik glokom -Fakolitik glokom	-Süperior vena kava obstrüksiyonu -Mediastinal tümörler -Sturge-Weber sendromu -Familyal episkleral venöz basınç artışı			

2.4 PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM:

Primer açık açılı glokom (PAAG) glokomun en sık tipi olup, herhangi bir sebep bulunmaksızın, GİB'nın 21 mmHg ve üzerinde olduğu, iridokorneal açının açık olduğu, optik sinir başı ve retina siniri lifi tabakasında karakteristik morfolojik değişikliklerin ve buna bağlı karakteristik görme alanı hasarlarının görüldüğü, kronik progresif bir optik nöropatidir.² Kırk yaş üzerinde görülmektedir. Klinik tabloya, progresif retinal gangliyon hücre ölümü, retinal sinir lifi tabakası hasarı ve karakteristik görme alanı kaybı eşlik etmektedir.⁴⁴

2.4.1 Primer Açık Açılı Glokom Epidemiyolojisi:

PAAG'un prevalansı 60 yaş ve üzerindeki hastalar arasında yaklaşık %12'dir.⁴⁵ PAAG, 40 yaşın altında çok nadir görülür ve yaş ilerledikçe hastalığın prevalansı da artmaktadır. Başka bir çalışmada beyaz toplumda 40-50 yaş arası prevalansı %0,83; 50-60 yaş arası prevalansı %2; 60-70 yaş arası prevalansı %2,8 ve 70 yaş üstü prevalansı %12'dir.⁴⁶

2.4.2 Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri:

PAAG gelişimi için bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Oküler hipertansiyon (OHT) PAAG'un en erken evresi olup, yüksek GİB'na rağmen karakteristik yapısal ve fonksiyonel glokomatöz hasar bulunmamaktadır. OHT'dan PAAG'a geçiş olabilmektedir ve bu geçiş için de bazı risk faktörleri bulunmaktadır.

a.Yaş:

PAAG prevalansı, yaşla beraber dramatik bir şekilde artmaktadır.⁴⁷ Longitudinal popülasyon bazlı çalışmalarda, ileri yaşın önemli bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır.⁴⁸

b.Yüksek Göz İçi Basıncı

Yüksek GİB, PAAG'un hem prevalansı hem de insidansı ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁹ Günümüzde GİB, PAAG için en önemli risk faktörü, ayrıca modifiye edilebilen tek faktörü durumundadır.

c.Etnisite:

Glokom prevalansı, Afrikan-Amerikanlarda beyaza ırka göre daha fazladır.⁵⁰ Aynı şekilde Latin ırkta da PAAG insidans ve prevalansının beyaz ırka oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁵¹

d.Aile Öyküsü

Birinci derece yakınında glokom öyküsü bulunan kişilerin PAAG gelişme riski açısından 4 kat daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır.⁵²

e.Merkezi Kornea Kalınlığı

İnce merkezi kornea kalınlığının (MKK) glokom için bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. MKK'da her 40 µm'lik incelmenin, PAAG riskini %30 arttırdığı gösterilmiştir.⁵³

f.Miyopi

Yapılan çalışmalarda yüksek miyopi ile PAAG arası ilişki gösterilmiştir. PAAG prevalansının, 3D'den yüksek miyoplarda arttığı bilinmektedir.⁵⁴

g.Diğer Faktörler

Vasküler disregülasyon ile giden sistemik nokturnal hipotansiyon, migren, Raynaud fenomeni gibi hastalıklar, ayrıca oküler iskemiye sebep olabilecek Diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi durumların, PAAG için risk oluşturduğu bilinmektedir.²

2.5. PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE PSÖDOEKSFOLİASYON GLOKOMU:

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), psödoeksfoliasyon materyali (PEM) denen anormal fibrino-granüler proteinlerin, göz ve diğer dokularda birikmesiyle karakterize, yaşa bağlı sistemik bir ekstrasellüler matriks bozukluğudur.⁵⁵ PEM gözde tüm dokularda, özellikle lens ön kapsülü, pupilla marjini, trabeküler ağ ve zonüllerde karakteristik bir şekilde birirmektedir.⁵⁶ PES hastalığı LOXL1 gen mutasyonları ile ilişkilendirilse de buna bağlı glokom gelişimi çevresel ve pek çok diğer faktörlere de bağlıdır.⁵⁷ Klinik olarak PES ve buna bağlı olarak gelişen psödoeksfoliasyon glokom (PEG), genellikle tek taraflı olarak başlasa da, çoğu olguda diğer gözde de yıllar içerisinde gözlenmektedir.⁵⁸

PES ve PEG ileri yaş hastalığı olup, tipik olarak 60 yaş üzerinde gelişmektedir.³ PEG'da GİB PAAG'a oranla önemli ölçüde yüksektir ve diüurnal GİB dalgalanmaları daha fazladır.⁵⁹ Sıklıkla teşhis esnasında bile, etkilenen gözde optik sinir başı hasarı ve görme alanı bozukluğu saptanmakta ve bu sebeple tedaviye rağmen progresyon riski yüksek olmaktadır.⁶⁰ PES ve PEG'da, genellikle zayıf bir pupilla dilatasyonu ile beraber zonül zafiyetinin görülmesi sebebiyle, katarakt ameliyatında komplikasyon riski artmaktadır.⁶¹

2.5.1 Epidemiyoloji:

PEG, en sık görülen sekonder açık açılı glokomdur ve prevalansı popülasyonlar arasında oldukça farklılık göstermektedir.⁶² Bunun sebebi pupil dilatasyonu yapılmadan gerçekleştirilen muayenelerde PES'nun %20 oranından gözden kaçmasıdır.⁶³ Ülkemizdeki PES sıklığı ile ilgili yapılmış büyük bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Fakat küçük bölgelere göre yapılan çalışmalara baz alındığında, sıklığın %11.0 ile %16.5 arasında olduğu görülmektedir.^{64,65,66} Ayrıca, PES sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır.⁶³

2.5.2 Patogenez:

PES patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bir kaç teori mevcuttur:

a. Bazal Membran Teorisi: Bazı çalışmalarda PEM içinde immünohistokimyasal olarak bazal membran elemanlarından laminin, nidojen, heparan sülfat gibi bazal membran epitoplarnının varlığı gösterilmiştir.⁶⁷ Anormal görünümlü bazal membranda PEM görülmesi ve PEM'in bazal membran metabolizması bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmesi sebebiyle, bazı yazarlar bu sendromu "*bazal membran eksfoliasyon sendromu*" olarak adlandırmıştır.⁶⁸

b.Elastik Miyofibril Teorisi: PEM'deki fibriler yapının, birçok elastik sistem içeriğine benzemesinden ötürü bu teori ortaya atılmıştır. Elastin, fibrillin, vitronektin, ve amiloid-P'ye ait epitoplarn PES'lu dokularda gösterilmesi bu teoriyi güçlendirmiştir.⁶⁹

2.5.3 Psödoeksfoliyatif Materyalin Yapısı:

Gözde PEM makroskopik olarak, ön segmentin yüzeylerinde beyazımsı depozitler olarak görülmektedir. Işık mikroskopisinde bakıldığında ise çalı benzeri, nodüler ya da fibriller olarak görülmektedir. Elektron mikroskopik olarak ise rastgele dizili, elektron dens 50 nm'lik karışık fibrillerden oluştuğu gözlenmektedir.⁷⁰

Biyokimyasal bazda PEM, oldukça fazla çapraz-bağlanmış glikozillenmiş proteinlerden ve proteoglikanlardan oluşmaktadır.⁷⁰ İmmünohistokimyasal olarak incelendiğinde PEM fibrilleri, fibrillin-1, emilin, vitronektin, amiloid-P, tropoelastin gibi elastik fiber sistemi elemanları içermektedir.⁷¹ Bu durum PES'nun etyopatogenezinde elastik fibriller teorisine sebep olmuştur.

Biyokimyasal olarak yapılan çalışmalarla PEM'in içinde, apolipoprotein E, kompleman faktörleri (C1q ve C3), proteoglikanlar, matriks metalloproteazlar ve clusterin tespit edilmiştir.^{17,72}

2.5.4 Psödoeksfolyasyon Sendromu Klinik Bulguları:

2.5.4.1 Konjonktiva:

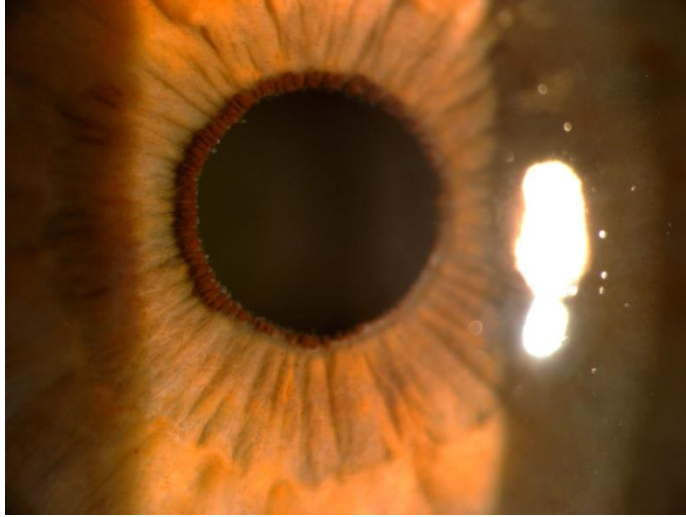
Çalışmalarda PES olgularında konjonktivada PEM birikimi olduğunu gösterilse de klinik muayenede konjonktivada PEM izlenmemektedir.⁷³

2.5.4.2 Kornea:

PEM'in, korneanın endotel ve Descemet membranı tabakalarında biriktiği gösterilmiştir.⁷⁴ Endotel tabakasındaki bu birikimden ötürü PES'lu hastaların katarakt cerrahisinde endotel ile ilgili komplikasyonlar daha sık izlenebilmektedir.⁷⁵ Ayrıca bu durum özel olarak "PES keratopatisi" olarak adlandırılmakta ve penetran keratoplasti gerektiren korneal dekompanzasyona sebep olabileceği belirtilmektedir.⁷⁶ PEM'in iridokorneal açıda Schwalbe çizgisi önünde meydana getirdiği pigment birikimine 'Sampaolesi hattı' adı verilmektedir.⁷⁷ PEM'de, endotelde Krukenberg iği ile karışabilen non spesifik diffüz pigment birikimi de görülebilmektedir.⁷⁸

2.5.4.3 İris:

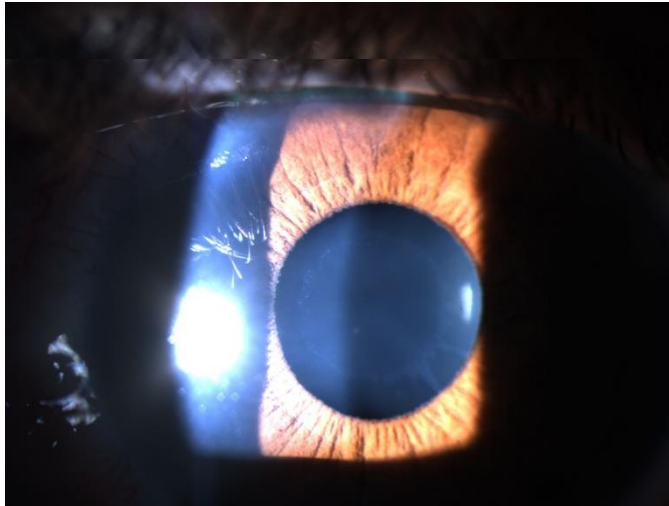
PEM'in en sık görülebildiği yer pupilla kenarı ile lens ön kapsülüdür.³ (Resim 1-2) İrisin dilatatör ve sfinkter kası, posterior pigment epiteli, kan damarları, stromal melanositler ve fibroblastlar gibi hemen hemen tüm hücre tiplerinde PEM üretimi ve depolanması gösterilmiştir.⁷⁹ Birçok vakada iris sfinkter kasındaki atrofik ve/veya fibrotik değişikliklere bağlı zayıf bir pupilla dilatasyonu görülür⁸⁰. Yapılan çalışmalarda, iris vasküler endotelindeki PEM birikiminin bir sonucu olarak iris iskemisi ve neovaskülarizasyon gelişen olgular bildirilmiştir.⁸¹



Resim 1. PES’li hastada pupil kenarındaki PEM depolanması (Prof. Dr. Ufuk Elgin arşivinden)

2.5.4.4 Lens:

PES’na genellikle, lens kapsülü üzerindeki beyazımsı PEM birikiminin görülmesi sonucunda tanı konulur. Lens üzerindeki karakteristik birikim görünümü, merkezi ve periferik iki konsantrik halka şeklinde olmasıdır ve bunun nedeni irisin hareketleri esnasında lense ön yüzeyi ile temas etmesidir.⁸² (Resim 2)



Resim 2. PES’lu hastada lens üzerinde halka şeklindeki PEM birikimi görünmekte (Prof. Dr. Ufuk Elgin arşivinden)

PES’lu hastalarda nükleer katarakt sıklığının arttığı gözlemlenmiştir.⁸³ Bu durumun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Katarakt sıklığı hastaların yaşıyla ilişkili olduğu öne sürülse de tek taraflı PES olan hastalarda, etkilenen gözdeki katarakt daha ileri düzeyde görülmektedir.⁸⁴

2.5.4.5 Zonüller ve Siliyer Cisim:

Zonül zayıflığı, PES ve kataraktı olan hastalarda cerrahi sırasında komplikasyon riskini arttırdığı için önemlidir. Zonüler zayıflığın sebebinin zonüllerdeki ve siliyer proseslerdeki PEM birikimi olduğu öne sürülmüştür.⁸⁵ Bundan farklı olarak zonüllerin, lens ve siliyer proseslere yapıştığı yerlerdeki bazal membran değişimlerinin bu duruma sebep olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur.⁸⁶

2.5.5 Clusterin:

Clusterin ilk olarak Blaschuk tarafından koç testislerinden izole edilen bir glikoproteindir ve Sertoli hücrelerinin kümelenmesinde (“Clustering”) rol oynadığı düşünüldükten bu isim verilmiştir.⁸⁷ O zamandan beri birçok farklı alanda yapılan çalışmalarda insan ve hayvanlarda farklı metabolik süreçlerdeki rolü gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰ Clusterinin birçok dokuda ve metabolik yolda gösterilmesi hücre ölümü, lipid transportu, spermatozoa matürasyonu ve kompleman regülasyonu gibi olayların netleştirilmesi açısından bu molekülü araştırılmaya değer yapmıştır. Dahası bu molekülün renal hasar, fertilité ve santral sinir sistemi patolojilerinde bir marker olarak kullanmak amacıyla çalışmalar yürütülmüştür.⁹¹

İnsan clusterini 449 aminoasitten oluşur ve moleküler boyutu yaklaşık 70kDa ‘dur.⁹² Geni 8.kromozomun kısa kolunda bulunur (8p21).⁹³ İki subunitten oluşan (α ve β) ve birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı heterodimerik bir yapıdadır.⁹⁴ Clusterin neredeyse tüm memeli dokularından eksprese edilir ve plazma, süt, idrar, beyin-omurilik sıvısı ve semen gibi fizyolojik sıvıların majör proteiniidir.⁹⁵

Clusterinin fonksiyonları için önceleri sıvı-doku sınırlarında hücre korunması, hücre gelişimi sırasında membran döngüsü ve kompleman sistemi düzenleyici gibi

hipotezler ortaya atılmıştır.⁹⁵ Daha sonradan tartışmalar clusterinin stres koşullarında sekrete edilen bir ısı-şok proteini olduğu konusuna yoğunlaşmıştır.⁹⁶ Güncel literatür ışığında clusterin lipit transportu, apoptozis, stres ile indüklenmiş protein denatürasyonu sonrası protein katlanması gibi biyokimyasal süreçlerde rol oynar.⁹ Clusterin tipik bir şaperon gibi, denatüre olan proteinlerdeki hidrofobik zincirlere yüksek afinite gösterir.¹⁶ Clusterin aynı zamanda bu şaperon aktivitesine benzer şekilde Alzheimer hastalığındaki çözünür amiloid- β formlarına da yüksek afinite gösterir.⁹ Ancak bu koruyucu şaperon aktivitesine zıt olarak, şu ana kadar bakılan göz içi dâhil tüm amiloid ve benzeri lezyonlarda clusterin birikmesi gösterilmiştir.⁹⁷

Clusterinin bir diğer görevi de inflamasyonun önemli bir mediatörü olan kompleman sisteminin inhibitörü olmasıdır.⁹ Kompleman sisteminin son efektör ürünü membran atak kompleksidir (MAC).⁹⁸ Clusterin etkisini C7, C8 ve C9'a bağlanıp MAC'in membranlara bağlanmasını engelleyerek gösterir.⁹⁹

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

İleriye dönük, karşılaştırmalı, kontrol gruplu, girişimsel tez çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Glokom Biriminde, Mart 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında muayene edilen PES, PEG ve PAAG birlikteliğinde klinik olarak anlamlı katarakt bulunan olgular ve aynı zaman diliminde polikliniğimize yaşa bağlı katarakt nedeniyle başvuran ve PES, PEG ya da herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan, katarakt operasyonu planlanmış kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmamız için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü ve yazılı aydınlatılmış onamlar alınmıştır. Çalışmamız Helsinki bildirisi kuralları içerisinde yapılmıştır.

3.1 Hasta Seçimi:

Glokom birimimize başvuran PEG ve beraberinde klinik anlamlı kataraktı olan 24 hastanın 24 gözü, PES ve beraberinde klinik anlamlı kataraktı olan 24 hastanın 24 gözü, PAAG ve klinik anlamlı katarakt bulunan 22 hastanın 22 gözü ve aynı zaman diliminde poliklinik muayenelerinde yaşa bağlı katarakt saptanan 22 hastanın 22 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

a. Psödoeksfolyasyon Sendromu Grubuna Dahil Edilme Kriterleri:

1. Pupil dilatasyonu sonrası ön segment muayenesinde (lens ön kapsülü ve/veya iris kenarı) eskfoliatif materyal bulunması
2. Herhangi bir gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarı olmaması

3. Herhangi bir gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, glokomatöz görme alanı defekti olmaması
4. Herhangi bir gözünde, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defekti olmaması
5. Herhangi bir gözünde GİB değerinin 21 mmHg ve üzerinde olmaması
6. En az bir gözünde katarakt için görme azalması mevcudiyeti (görme keskinliği düzeyi en fazla 4/10) olması
7. 50 yaşından büyük olması
8. Çalışılan parametreleri etkileyecek ek sistemik (Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz vb. nörodejeneratif hastalıklar) ve göz hastalığı (Yaşa bağlı maküla dejeneresansı) bulunmaması
9. Aktif göz içi inflamasyon bulgularının olmaması
10. Daha önceden herhangi bir oküler cerrahi geçirmemiş olması

b. Psödoeksfolyatif Glokom Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. Pupil dilatasyonu sonrası ön segment muayenesinde (lens ön kapsülü ve/veya iris kenarı) eskfoliatif materyal bulunması
2. En az bir gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarının saptanması
3. En az bir gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, glokomatöz görme alanı defekti saptanması
4. En az bir gözünde, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defektinin saptanması
5. En az bir gözünde GİB 22 mm Hg'nın üzerinde ya da tedavi ile kontrol altında olması

6. Glokomu medikal tedavi ile kontrol altında olan ve progresyon göstermeyen olgular
7. En az bir gözünde katarakt için görme azalması mevcudiyeti (görme keskinliği düzeyi en fazla 4/10 olması)
8. 50 yaşından büyük olması
9. Çalışılan parametreleri etkileyecek ek sistemik (Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz vb. nörodejeneratif hastalıklar) ve göz hastalığı (Yaşa bağlı maküla dejeneresansı) bulunmaması
10. Aktif göz içi inflamasyon bulgularının olmaması
11. Daha önceden herhangi bir oküler cerrahi geçirmemiş olması

c. Primer Açık Açılı Glokom Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. Pupil dilatasyonu sonrası ön segment muayenesinde (lens ön kapsülü ve/veya iris kenarı) eskfoliatif materyal bulunmaması
2. En az bir gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarının saptanması
3. En az bir gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, glokomatöz görme alanı defekti saptanması
4. En az bir gözünde, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defektinin saptanması
5. En az bir gözünde GİB 22 mm Hg'nın üzerinde ya da tedavi ile kontrol altında olması
6. Glokomu medikal tedavi ile kontrol altında olan ve progresyon göstermeyen olgular
7. Shaffer açı değerlendirme sistemine göre iridokorneal açının evre 3 ve 4 olması
8. En az bir gözünde katarakt için görme azalması mevcudiyeti (görme keskinliği düzeyi en fazla 4/10 olması)

9. 50 yaşından büyük olması
10. Çalışılan parametreleri etkileyecek ek sistemik (Alzheimer hastalığı, Multilp Skleroz vb. nörodejeneratif hastalıklar) ve göz hastalığı(Yaşa bağlı maküla dejeneresansı) bulunmaması
11. Aktif göz içi inflamasyon bulgularının olmaması
12. Daha önceden herhangi bir cerrahi geçirmemiş olması

d. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. Pupil dilatasyonu sonrası ön segment muayenesinde, her iki gözünde de lens ön kapsülü ve/veya iris kenarında eskfoliatif materyal bulunmaması
2. Herhangi bir gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarı olmaması
3. Herhangi bir gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, glokomatöz görme alanı defekti olmaması
4. Herhangi bir gözünde, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defekti olmaması
5. Herhangi bir gözünde GİB değerinin 21 mmHg ve üzerinde olmaması
6. En az bir gözünde katarakt için görme azalması mevcudiyeti (görme keskinliği düzeyi en fazla 4/10) olması
7. 50 yaşından büyük olması
8. Çalışılan parametreleri etkileyecek ek sistemik (Alzheimer hastalığı, Multilp Skleroz vb. nörodejeneratif hastalıklar) ve göz hastalığı(Yaşa bağlı maküla dejeneresansı) bulunmaması
9. Aktif göz içi inflamasyon bulgularının olmaması
10. Daha önceden herhangi bir oküler cerrahi geçirmemiş olması

3.1.2 Dışlama Kriterleri

Gruplar için dahil edilme kriterlerini sağlamayan hastalar dışlanmıştır. Onlar dışındaki genel dışlama kriterleri,

1. PES, PEG, PAAG ve bunların komplikasyonları dışında primer göz hastalığı bulunması
2. Fundusun değerlendirilmesini etkileyecek düzeyde yoğunluğa sahip katarakt olguları
3. Geçirilmiş oküler cerrahi, üveit, kronik inflamasyon veya oküler travma öyküsü

3.2 Oküler Muayene ve Değerlendirilen Parametreler:

Tüm olguların preoperatif dönemde Snellen eşeli ile belirlenen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile elde edilen göz içi basıncı ölçümleri, biyomikroskopik ön segment muayene bulguları, ultrasonik pakimetre ile ölçülen MKK değerleri ve dilatasyonlu fundus muayene bulguları kaydedilmiştir.

Glokom tanısı için bunlara ek olarak, spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) ve Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı testleri kullanılmıştır. Tüm muayeneler ve ölçümler glokom alanında tecrübeli bir hekim (UE) tarafından yapılmıştır.

3.3 Numunelerin Toplanması ve Saklanması:

Ameliyat öncesinde tüm olguların serum örnekleri antekübital venden alınarak separatör jel içeren biyokimya tüpüne aktarıldı. Laboratuara gönderilen kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dk santrifüj (Eppendorf 5810) edildikten sonra, elde edilen serum, analiz edilene kadar – 80°C’ de (SANYO MDF U6186) saklandı.

Hastaların HA örnekleri ise katarakt cerrahisi sırasında alındı. Cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra göz steril drape ile örtüldü. Göz yüzeyinde %5'lik povidon iyodin üç dakika bekletildikten sonra cerrahi alanı BSS ile yıkandı. Yan giriş bıçağıyla korneal yan giriş yapıldıktan sonra aköz hümör, insülin iğnesinin ucuna takılan tek kullanımlık kanül ile aspire edilerek ependorf tüpüne aktarıldı. Numuneler -80 ° C'de saklandı (SANYO MDF U6186S).

3.4 Numunelerdeki Clusterin Düzeyinin Ölçümü:

Serum ve HA'deki clusterin miktarını kantitatif olarak belirlemek için enzim işaretli immünosorbent yöntemine dayanan My Bio Source Marka/ Human Clusterin PicoKine ELISA Kit (Katalog No:MBS176539, LOT: 5601235403) kullanıldı.

Değerlendirilecek tüm örneklerin ve kit malzemelerinin kullanım öncesi oda ısısına gelmesi sağlandı. Çalışma gününde serum ve ön kamara sıvı örnekleri vortexle (NÜVE NM 110) karıştırıldıktan sonra dilüsyon işlemi yapıldı. Daha sonra ölçüm prosedürleri ELx 50 Auto strip washer (BIO-TEK Instruments,INC/ USA) (Seri No: 185263) ve ELx 800 Microplate Reader (BIO-TEK Instruments,INC/USA) cihazlarında gerçekleştirildi.

Ön kamara sıvıları için ölçüm birimi “ $\mu\text{g/mL}$ ”, serum için ölçüm birimi “ ng/mL ” olarak hesaplandı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Bütün veriler SPSS programına aktarılıp analiz edildi (Versiyon 21; International Business Machines Co, Armonk, NY). Gruplardaki cinsiyet dağılımı, yaş tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testleriyle değerlendirildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05'den düşük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza uygunluk kriterini sağlayan 92 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 24'ü PEG grubu, 24'ü PES grubu, 22'si PAAG grubu ve 22'si kontrol grubundan oluşturmaktadır. Tüm olguların hem HA hem de serum clusterin düzeyleri çalışılmıştır.

PEG grubundaki 24 hastanın 10'u (%41.6) kadın iken bu grubun yaş ortalaması 67.88 ± 3.97 (minimum:51 - maksimum:85) olarak hesaplandı. PES grubunda ise 24 hastanın 12'si (%50) kadındı ve yaş ortalaması 69.83 ± 3.04 (minimum:58 - maksimum: 84) olarak hesaplandı. PAAG grubundaki 22 hastanın 9'u (%40.9) kadındı ve yaş ortalaması 68.3 ± 3.99 (minimum:51 - maksimum:83) olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki 22 hastanın 12'sini (%54.5) kadınlar oluşturmaktaydı ve yaş ortalaması ise 67.3 ± 3.26 (minimum:52 - maksimum:82) olarak hesaplandı. Tablo 2'de grupların yaş ve cinsiyet oranları özetlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. PES, PEG, PAAG ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	PEG	PES	PAAG	KONTROL GRUBU	p
Yaş,yıl	$69.88 \pm$	$69.8 \pm$	$68.3 \pm$	67.3 ± 3.26	0.674*
(Ortalama $\pm$ SS)	3.97	3.04	3.99		
Kadın/Erkek (n/n)	10/14	12/12	9/13	12/10	0.765*

PEG:Psödoeksfoliatif glokom PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

SS, Standart sapma

*Tek yönlü varyans analizi(ANOVA)

Çalışmaya 39 hastanın sağ, 53 hastanın sol gözü dahil edilmiştir. PEG grubundaki hastaların logMAR'a (logarithm of the minimum angle of resolution) göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalaması 0.80 ± 0.34 (minimum: 2.40 maksimum:-0.60) iken PES grubunda 0.76 ± 0.28 (minimum:2.30 maksimum: -

0.60), PAAG grubunda 1.06 ± 0.37 (minimum: 3 maksimum: 0.40) ve kontrol grubunda 0.93 ± 0.34 (minimum: 3 maksimum: 0.40) idi. Görme keskinliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ortalama ikili antiglokomatöz ajanla tedavi altındaki PEG grubundaki ortalama GİB 18.04 ± 1.83 mmHg (minimum: 11- maksimum: 29), PES grubunda 15.13 ± 1.28 mmHg (minimum: 11- maksimum: 21), ortalama ikili antiglokomatöz ajanla tedavi altındaki PAAG grubunda 19.27 ± 2.62 mmHg (minimum: 13- maksimum: 38) ve kontrol grubunda ise 15.41 ± 1.08 mmHg (minimum: 11- maksimum: 19) düzeyinde idi. GİB açısından PEG ve PAAG grubunun ortalama değerleri kontrol ve PES grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.007$; $p = 0.006$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların göz içi basıncı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamaları

	PEG	PES	PAAG	KONTROL	p
EİDGK (logMAR$\pm$SS)	0.80 ± 0.34	0.76 ± 0.28	1.06 ± 0.37	0.93 ± 0.34	0.561*
GİB (mmHg$\pm$SS)	18.04 ± 1.83	15.13 ± 1.28	19.27 ± 2.62	15.41 ± 1.08	0.002* 0.007^a 0.006^b

PEG:Psödoeksfoliatif glokom PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

SS: Standart sapma GİB: Göz içi basıncı

* :Tek yönlü varyans analizi(ANOVA)

^a : t test(PEG grubu ile kontrol grubu ikili karşılaştırması)

^b : t test (PAAG ile kontrol grubu ikili karşılaştırması)

PEG ve PAAG için GİB değerleri tıbbi tedavi altındaki değerleridir.

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Ortalama serum clusterin düzeyleri PEG grubunda 672.67 ± 136.47 ng/mL (minimum:255 - maksimum:1290) , PES grubunda 625.08 ± 110.27 ng/mL (minimum:255 - maksimum:1137), PAAG grubunda 779.41 ± 272.25 ng/mL (minimum:104 - maksimum:2435), kontrol grubunda ise 553.05 ± 124.88 ng/mL

(minimum:129 - maksimum:1074) idi. Serum clusterin düzeyi PAAG grubunda en yüksek idi, ama istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. ($p=0.282$) Ortalama HA clusterin düzeyleri PEG grubunda 286.76 ± 12.52 $\mu\text{g/mL}$, PES grubunda 263.93 ± 13.38 $\mu\text{g/mL}$, PAAG grubunda 272.59 ± 22.04 $\mu\text{g/mL}$ ve kontrol grubunda 193.50 ± 27.66 $\mu\text{g/mL}$ idi. HA clusterin düzeyi ortalaması gruplar arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık gösterdi ($p<0.001$) (Tablo 4).

Psödoeksfoliatif glokom, PES, PAAG gruplarıyla kontrol grubu arasındaki ikili testlerde çok yüksek anlamlılıkla artış belirlendi. ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) Bu artış PEG grubu için kontrol grubuna göre 1.48 kat, PES grubu için 1.36 kat, PAAG grubu için 1.41 kat düzeyindeydi (Şekil 1).

Psödoeksfoliatif glokom, PES ve PAAG grupları arasında yapılan ikili testlerde HA clusterin düzeyi ortalaması; PEG/PES arasında 1.09 kat PEG lehine PAAG/PES arasında 1.03 kat PAAG lehine, PAAG/PEG arasında 1.05 kat PEG lehine yüksek bulundu. Bunlardan sadece PEG/PES arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.013$) (Şekil 2).

Tablo 4. Gruplar arasındaki serum ve humor aköz clusterin düzeyleri karşılaştırması

	PEG (n=24)	PES (n=24)	PAAG (n=22)	Kontrol (n=22)	p
Serum	672.67 ± 136.47	625.08 ± 110.27	779.41 ± 272.25	553.05 ± 124.88	0.282*
Clusterin (ng/mL$\pm$SS)					
Hümor aköz	286.76 ± 12.52	263.93 ± 13.38	272.59 ± 22.04	193.50 ± 27.66	<0.001*
Clusterin ($\mu\text{g/mL} \pm \text{SS}$)					

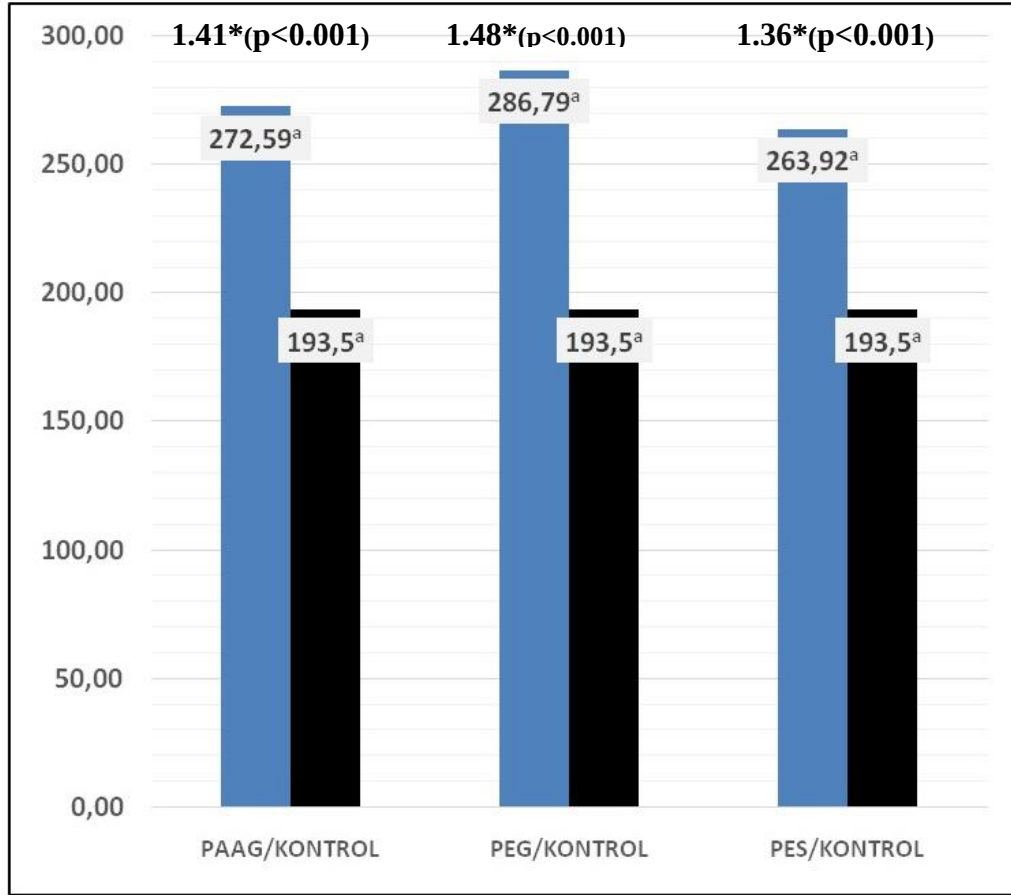
PEG:Psödoeksfoliatif glokom PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

SS: Standart sapma

* : Tek yönlü varyans analizi(ANOVA)

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Şekil 1. PAAG, PEG ve PES gruplarının humor aköz clusterin düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslanması



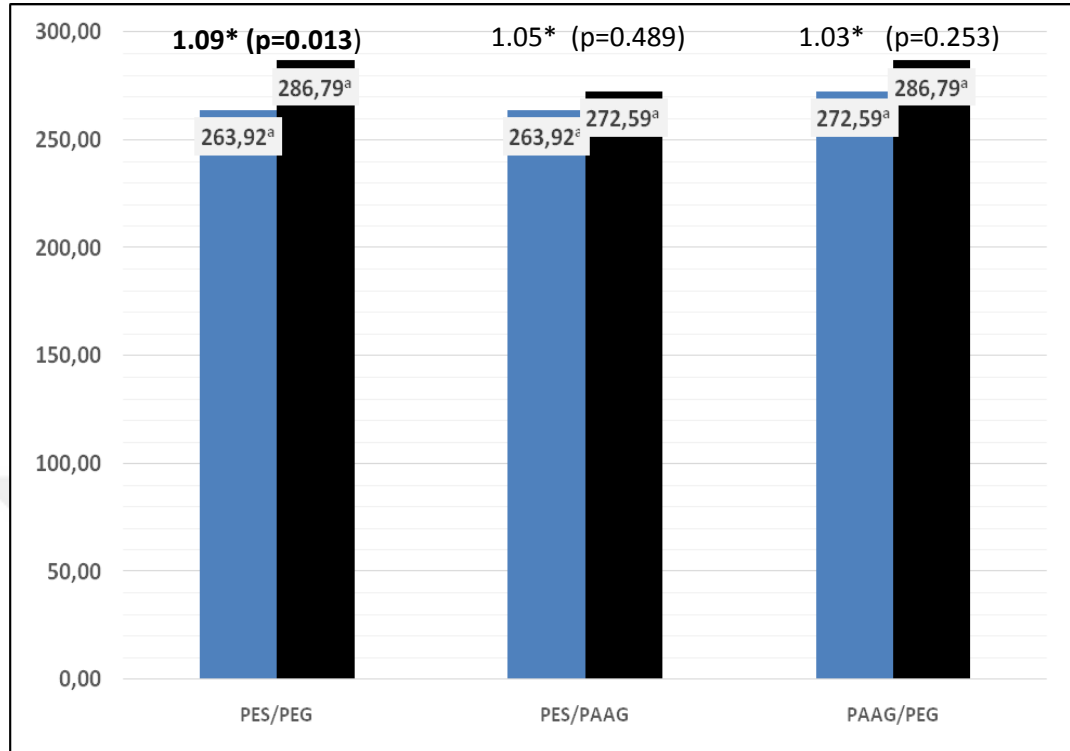
PEG:Psödoeksfoliatif glokom PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

* : t testi (Gruplar arasındaki ortalamanın katsayısı)

a: µg/mL

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir

Şekil 2. PEG, PES, PAAG gruplarının humor aköz clusterin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması



PEG:Psödoeksfoliatif glokom PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

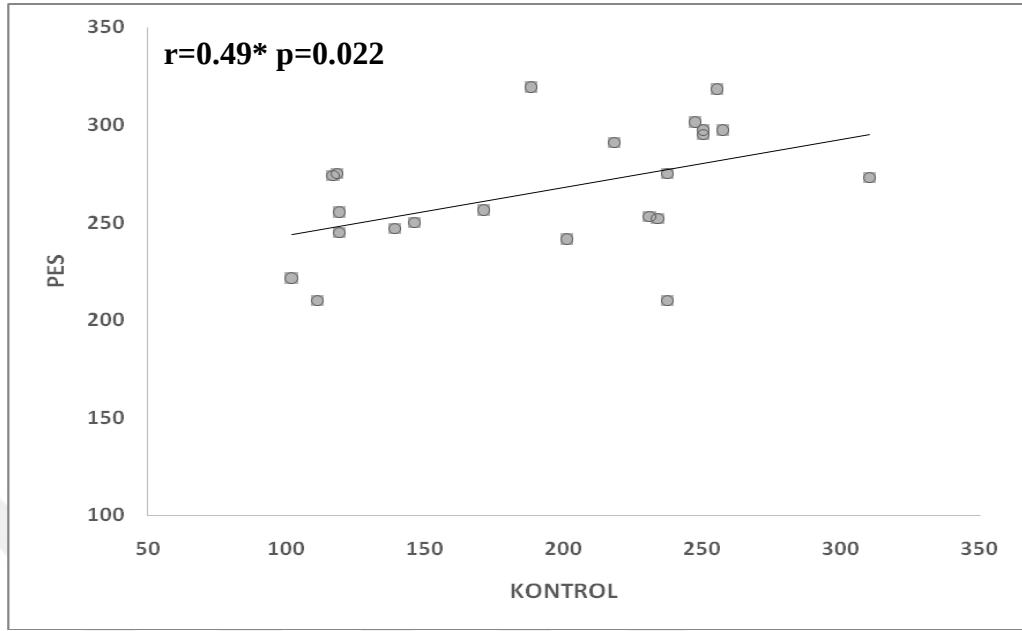
* : t testi (Gruplar arasındaki ortalamaların katsayısı)

a : µg/mL

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir

HA clusterin düzeyi açısından kontrol, PES ve PAAG arasında yapılan korelasyon testinde; kontrol/PES arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.49$; $p=0.022$); PES/PEG arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r=0.375$, $p=0.071$) (Şekil 3 ve Şekil 4).

Şekil 3. PES ile kontrol gurubu arasındaki humor aköz clusterin düzeyi dağılım grafiği



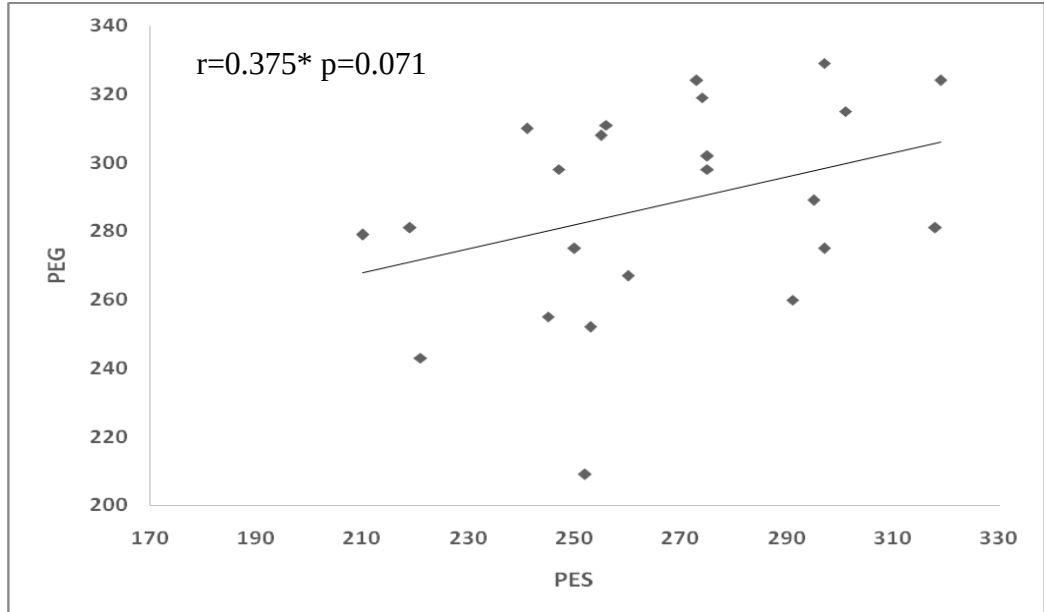
PES:Psödoeksfoiyasyon sendromu

* : Pearson korelasyon testi

r : Korelasyon katsayısı

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir

Şekil 4. PES ile PEG gurubu arasındaki humor aköz clusterin düzeyi dağılım grafiği



PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PEG: Psödoeksfoliatif glokom

* : Pearson korelasyon testi

r : Korelasyon katsayısı

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada körlük nedenleri arasında ön sıralarda yer alan glokomun sebebi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Vasküler, immünolojik, genetik, mekanik, oksidatif stres gibi pek çok faktörün etyo-patogeneizde yer aldığı bilinse de halen, en önemli risk faktörü olarak kabul edilen yüksek GİB'ni düşürmek tedavinin primer amacını teşkil etmektedir.^{1-2,18} Pek çok tipi olan glokomun en sık gözlenen formu, 40 yaş üzeri toplumda gözlenen ve yaşla beraber prevalansı giderek artan PAAG' dur.¹⁻²

Özellikle İskandinav ülkeleri ve ülkemizin de yer aldığı Akdeniz ülkelerinde sıklıkla gözlenen bir diğer glokom tipi ise, PEG' dur. PEG, sistemik bir ileri yaş klinik tablosu olan PES'un, glokoma dönüşümüyle ortaya çıkmaktadır.⁵⁵⁻⁵⁸ PAAG'a oranla daha agresif ve tedaviye daha dirençli bir glokom tipi olan PEG'da, GİB değerlerinin daha yüksek ve gün içi fluktuasyonun daha fazla olduğu bilinmektedir.^{59,100,101}

Hastalığın etyopatogenezinde pek çok faktör ortaya atılmıştır.^{68-70,101} Lizil oksidaz benzeri 1 (LOXL 1) gen ekspresyonunun disregulasyonunun PES ile yakın ilişkisi bilinmektedir.¹⁰¹ LOX 1 elastin metabolizmasında oldukça önemli olup, zonül elastin fibrillerinin çapraz bağlanmasında rol oynamaktadır.¹⁰¹ LOX 1 tek nükleotid polimorfizminde elastoid değişimler meydana gelmekte ve PES gelişimine zemin olmaktadır.¹⁰¹ Ancak bu polimorfizm toplumda çok sık bulunduğu ancak aynı oranda PES saptanmadığı için patogeneizde başka faktörlerin de rol oynadığı aşikârdır. Anastasopoulos ve ark., PES gelişimi için başka pek çok genetik, epigenetik, coğrafik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını bildirmiştir.¹⁰¹ Yıldırım ve ark. yaptıkları çalışmada, PES ve inflamatuvar sitokinlerin ilişkisini incelemişler ve serum IL 6 seviyesini PES grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde fazla bulmuşlardır.¹⁰² Çalışmaları sonucunda, PES'lu olgularda subklinik inflamasyon ve kan aköz bariyer bozukluğunu, yüksek IL 6 seviyesi ile ilişkilendirmişlerdir. Bu da PES olgularında özellikle cerrahi sonrası daha fazla inflamasyon ortaya çıkışını izah etmektedir. Kondkar ve ark.¹⁰³ ise, PES olgularında bir başka inflamatuvar marker olan tümör nekroz faktör alfa (TNF α) plazma düzeyini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda yüksek plazma TNF α düzeyi ile PEG arasında anlamlı bir ilişkinin

saptanmasıyla, özellikle PES' dan PEG'a dönüşümde, yüksek plazma $TNF\alpha$ düzeyinin bir marker olabileceği sonucuna gidilmiştir.¹⁰³ Eraslan ve ark.¹⁰⁴ ise yaptıkları çalışmada, PES, PEG, PAAG ve kontrol grubunda bir amino asit hormon olan ghrelin, açillenmiş ghrelin ve açillenmiş ghrelin/ghrelin oranlarını karşılaştırmışlardır. PEG'lu olgularda anlamlı ölçülen yüksek açillenmiş ghrelin/ghrelin oranı sonucunda, açillenmiş ghrelinin prostaglandin ve nitrik osit salınımını olumsuz yönde etkileyerek, PEG'a dönüşümde rol oynayabileceği sonucuna gidilmiştir. Fetuin A vasküler kalsifikasyonu önleyen bir negatif akut faz reaktanıdır.¹⁰⁵ Yüksel ve ark.¹⁰⁵ PES'lu olgularda serum ve plazma fetuin A düzeyini incelemiş ve PES grubunda kontrol grubuna oranla, HA fetuin A düzeyini yüksek bulmuşlardır. Fetuin A'nın ön kamaradaki lokal etkileri ve geniş yelpazedeki biyolojik fonksiyonlarının, PES oluşumunda önemli olduğu sonucuna gidilmiştir.

Oksidatif stres PES ve PEG patogeneğinde bir diğer önemli faktördür. Azalmış antioksidan kapasite ve artmış oksidatif stres ile hastalığın ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰⁶ Dursun ve ark.¹⁰⁶ PES, PEG'lu olgular ve kontrol grubunda serum ve plazmada total oksidatif stres, total antioksidan kapasite, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, PES ve PEG'lu olgularda, total antioksidan kapasite, paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde düşük, oksidatif stres markerlarını ise yüksek bulmuşlardır. Çalışma sonucunda PES ve PEG ile oksidatif stres arasındaki ilişki bir kez daha vurgulanmıştır. Bu sonuç da oksidatif stres ile ileri yaş, ileri yaş ve PES arası ilişkileri doğrulamaktadır. PES ile esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik vasküler hastalıkların ilişkisi bilinmektedir.¹⁰¹ Kurtul ve ark.¹⁰⁷ PES, PEG ve kontrol grubunda kan lipid profilini incelemişlerdir. Düşük densiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin PES ve PEG olgularında kontrol grubuna oranla yüksek bulunması, PES ve sistemik vasküler hastalıkla arasındaki ilişki doğrulanmaktadır.

Bir glikoprotein olan clusterin, birbirine disülfid bağlarla bağlanan alfa ve beta zincirlerinden oluşmakta, vücutta pek çok dokudan eksprese edilerek, ekstrasellüler bölgede ve vücut sıvılarında yer almaktadır.⁹⁵ Hücrelerin kümeleşmesinde önemli role sahip olan clusterinin ayrıca, kompleman inhibisyonu, lipid transportu, inflamasyon, apoptozis ve iştahın regülasyonunda önemli görevleri

bulunmaktadır.⁹⁵ Tam olarak rolü bilinmese de Alzheimer hastalığı, bazı kanserler, otoimmün hastalıklar ve kronik inflamasyonda, önemli fonksiyonları bulunmaktadır.⁹⁵ Ayrıca tip 2 diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰⁸ Hoofnagle ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada, düşük clusterin seviyesi ile azalmış insülin duyarlılığı, yüksek vücut kitle indeksi ve kötü lipid profilinin ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Pek çok çalışmada, clusterin ile PES ve PEG arasında ilişki gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda, PEM'nin yüksek oranda çapraz bağ içeren glikoprotein ve proteoglikan yapıda olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ Ayrıca fibrilin 1 ve diğer elastik fibriller, fibulin, vitronektin, amiloid P, tropoelastin ve elastin gösterilmiş, bunun neticesinde PEM yapısında pek çok maddenin biriktiği, kümeleştiği sonucuna gidilmiştir.⁷⁰ PES'da clusterinin HA'de bol miktarda, iris, lens ve siliyer cisimde ise az miktarda bulunduğu gösterilmiştir.^{109,110} Ancak literatürde bunun tersi sonuçlarda bulunmaktadır.¹⁶ Clusterin disregulasyonun PES ve PEG patogeneğinde çok önemli bir rol oynadığı aşikardır. Biz de çalışmamızda, PES, PEG ve PAAG'lu hastaların ön kamara ve serum clusterin düzeylerinin birbirleriyle ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu bir kontrol grubuyla kıyaslamayı ve literatürdeki çelişkili sonuçlara açıklık getirmeyi amaçladık. Ayrıca PAAG'lu olguları da çalışmamıza katarak, PAAG'lu olguların clusterin düzeylerinin normal kontrol grubundan ve PEG olgularından farkını araştırmayı ve clusterinin PAAG patogeneindeki yerini bulmayı da hedefledik.

Padhy ve ark.¹⁵ clusterinin PES gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, PES, PEG ve kontrol grubunda, katarakt cerrahisi esnasında lens kapsülünü alarak clusterin tek nükleotid polimorfizmini incelemişler ve PES ile ilişkisini ortaya çıkarmışlardır.¹⁵ Ayrıca lens kapsülü ve HA örneklerinde immünohistokimyasal ve western blot tekniği ile baktıkları clusterin seviyelerini, PEG'da kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlardır.¹⁵ Bu şekilde HA ve lens kapsülünde fazla miktarda bulunan clusterinin, daha fazla protein depozisyonuna sebep olarak PES' dan PEG'a dönüşümde etkili olabileceği sonucuna gitmişlerdir.¹⁵ Doudevski ve ark.¹⁶ ise, yüksek rezolüsyonlu mikroskop ve konfokal immunfloresans yöntemiyle PEM lens depozitlerini incelemiş ve clusterin, vitronektin, kompleman 3a

5b-9 seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalışma sonucunda PEG'da PAAG'a oranla clusterin ve vitronektinin, 1.7 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır.¹⁶

Bizim çalışmamızda da PEG grubunda HA clusterin seviyesi, kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde (1.8 kat) yüksek bulundu. Serum clusterin seviyelerine bakıldığında ise, PAAG ve PEG gruplarında ortalama değerler daha yüksek olmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar Padhy ve ark.¹⁵ ve Doudevski ve ark.¹⁶ yaptıkları çalışmaların sonuçları ile benzerlikler göstermektedir. Zenkel ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada, gerçek zamanlı PCR, western blot ve immunhistokimyasal yöntemlerle, PES, PEG, PAAG, primer açılı kapanması glokomu (PAKG) olguları ve kontrol grubunda, mRNA ve clusterin ekspresyonu, ayrıca HA clusterin seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda, PES'lu gözlerin ön segmentlerinde clusterin mRNA; PAAG, PAKG ve kontrol grubuna oranla düşük saptanmış, ancak PES ve PEG arasında fark tespit edilmemiştir. Ancak arka segment dokularında gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada PES'lu gözlerin HA clusterin düzeyi PAAG, PAKG ve kontrol grubuna oranla düşük saptanmış, ancak PES ve PEG arasında fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak ön segmentte clusterin eksikliğinin strese bağlı patolojik ekstrasellüler matriks birikimine sebep olduğu sonucuna gidilmiştir.¹⁷ Padhy ve ark.¹⁵ ve Doudevski ve ark.¹⁶ ve bizim çalışmamızda, PEG'da artmış HA clusterin düzeyi, glokomatöz stres nedeniyle bozulmuş kan aköz bariyeri neticesinde, serumdan HA'e clusterin çekilmesiyle izah edilebilir.¹⁶ Borrás¹¹¹ çalışmasında PES-PEG ile clusterin arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ifade etmektedir. İris clusterinin en çok eksprese edildiği dokudur.¹¹¹ Ancak PEG olgularında iriste clusterin mRNA daha az eksprese edilmesine rağmen, ekstrasellüler boşlukta, özellikle PEM içerisinde çok miktarda bulunmaktadır.¹¹¹

Clusterin gen polimorfizminin PES-PEG patogeneğinde majör rol oynamadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dubey ve ark.¹¹² yaptıkları çalışmada, PES ve PEG ile clusterin ve tümör nekroz alfa gen varyantları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Daha önceki çalışmaların tersine, gerek clusterin gerekse tümör nekroz alfa tek nükleotid polimorfizm varyantlarının, PES-PEG patogeneğinde çok önemli rol oynamadığı sonucunu çıkarmışlardır. Burdon ve ark.¹¹³ yaptıkları genetik çalışmada, PES'lu olgularda lens epitel hücrelerinde clusterin ekspresyonu

azalmasının bir stres yarattığı ve bu stres sonucunda patolojik ekstrasellüler madde birikiminin gerçekleştiği sonucuna gitmişlerdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında serum clusterin düzeyleri arasında herhangi bir farka rastlanmazken, bu sonuç, PES’da clusterin etkisinin sadece lokal olduğunu vurgulayan Zenkel ve ark.¹⁷ çalışması ile uyumlu bulunmuştur. PEG grubunda HA clusterin seviyesi en yüksek bulunurken, bunu sırasıyla PAAG, PES ve kontrol grubu izlemiştir. PEG ve PAAG’lu olgulardaki bu artış, Zenkel ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada izah edildiği gibi, glokoma bağlı olarak kan aköz bariyerinin bozulması ve HA’e sistemik clusterinin girişi ile izah edilebilir. Diğer yandan Doudevski ve ark.¹⁶ yaptığı çalışmada bu yükselişin sadece kan-aköz bariyerinin bozulmasıyla açıklanamayacağı ve lokal sentezin de önemli bir rolü olabileceğini belirtilmiştir. PEG olgularında PAAG olgularına oranla az da olsa yüksek HA clusterin düzeyi, daha ağır bir klinik tablo olan PEG’da, PAAG’a oranla kan aköz bariyerinin daha fazla bozulabileceği ya da oküler dokularda daha fazla stres oluşarak lokal clusterin üretiminin daha fazla olabileceği şeklinde izah edilebilir. Ayrıca glokom hastalarındaki kan aköz bariyer bozukluğu, çoğu olguda kullanılan prostaglandin ajanlarına bağlı olabilir. Prostaglandinlerin kan aköz bariyerini bozduğu bilinmektedir.¹¹⁴ Nakamura-Shibasaki ve ark.¹¹⁴ yaptıkları hayvan çalışmalarında, prostaglandin E2’nin kan aköz bariyerini bozduğu ve ön kamarada flare miktarını arttırdığını göstermişlerdir. PES grubunda PEG ve PAAG gruplarına oranla düşük HA clusterin düzeyi yine, Zenkel ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki bir çelişkili sonuç, PES olgularında kontrol grubuna oranla HA clusterin düzeyinin daha yüksek bulunmasıdır. Bu sonuç PES’da kan aköz bariyerinin normal olgulara oranla bozuk olup, subklinik bir inflamasyon varlığı ile izah edilebilir.^{100,101} Ya da Dubey ve ark.¹¹² yaptıkları çalışmada gösterildiği gibi, belki de clusterin ile PES arasında majör bir ilişki bulunmamaktadır.

6.SONUÇ

Psödoeksfoliatif glokom, PES, PAAG'lu hastalar ve kontrol grubunda serum ve AH clusterin düzeyini çalıştığımız bu çalışmamızda sonuçlar şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Serum clusterin düzeyleri açısından PEG, PES, PAAG ve kontrol grupları arasında, PEG ve PAAG gruplarında değerler daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu durum PES ve PEG'da clusterinin lokal etkisini göstermektedir.
2. Hümör aköz clusterin düzeyi PEG ve PAAG'da, PES ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum glokomun sebep olduğu kan-aköz bariyer bozukluğu ve/veya glokoma bağlı gelişen stres sonucu lokal clusterinin artmasıyla gelişmiştir.
3. Hümör aköz clusterin düzeyi PES grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bu durum tesadüfi olarak oluşabileceği gibi, kan aköz bariyerinin normal olgulara oranla bozuk olup, subklinik bir inflamasyon varlığı ile oluşmuş olabilir.
4. Clusterinin PES ve glokom patogenezinde rolü olduğu aşıkardır. Bu ilişkiyi aydınlatmak adına daha yüksek hasta sayısında, daha değişik glokom tiplerindeki olgular üzerinde immünohistokimyasal ve genetik çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* (London, England). 2004;363:1711-1720.
3. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(4):265-315.
4. Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16(1):117-121.
5. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(12):2435-2446.
6. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and Systemic Pseudoexfoliation Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921-937.
7. Aronow BJ, Lund SD, Brown TL, Harmony JA, Witte DP. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):725-729.
8. Reeder DJ, Stuart WD, Witte DP, Brown TL, Harmony JA. Local synthesis of apolipoprotein J in the eye. *Exp Eye Res*. 1995;60(5):495-504.
9. Calero M, Rostagno A, Frangione B, Ghiso J. Clusterin and Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*. 2005;38:273-298.
10. Wilson MR, Easterbrook-Smith SB. Clusterin is a secreted mammalian chaperone. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(3):95-98.
11. Viard I, Wehrli P, Jornot L, et al. Clusterin gene expression mediates resistance to apoptotic cell death induced by heat shock and oxidative stress. *J Invest Dermatol*. 1999;112(3):290-296.
12. 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(5):970-984.
13. Creasey R, Sharma S, Craig JE, et al. Detecting protein aggregates on untreated human tissue samples by atomic force microscopy recognition imaging. *Biophys J*. 2010;99(5):1660-1667.
14. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, et al. Proteomic Analysis of Exfoliation Deposits. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2007;48(4):1447.

15. Padhy B, Nanda GG, Chowdhury M, Padhi D, Rao A, Alone DP. Role of an extracellular chaperone, Clusterin in the pathogenesis of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Exp Eye Res.* 2014;127:69-76.
16. Doudevski I, Rostagno A, Cowman M, Liebmann J, Ritch R, Ghiso J. Clusterin and complement activation in exfoliation glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2491-2499.
17. Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5):1982-1990.
18. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238-242.
19. Llobet A, Gasull X, Gual A. Understanding Trabecular Meshwork Physiology: A Key to the Control of Intraocular Pressure? *Physiology.* 2003;18(5):205-209.
20. Fautsch MP, Johnson DH, Group SARIW. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4181-4187.
21. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(3):297-321.
22. Dongqi H, Zeqin R. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior. *J Biomech.* 1999;32(6):579-584.
23. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol.* 2016;6(4):182-186.
24. Caprioli J, Coleman AL. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(5):704-712.
25. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-393.
26. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(5):774-786.
27. Farkas RH, Grosskreutz CL. Apoptosis, neuroprotection, and retinal ganglion cell death: an overview. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(1):111-130.
28. Guerin MB, Mckernan DP, O'brien CJ, Cotter TG. Retinal ganglion cells: dying to survive. *Int J Dev Biol.* 2006;50(8):665-674.
29. Kermer P, Klöcker N, Labes M, Bähr M. Inhibition of CPP32-like proteases rescues axotomized retinal ganglion cells from secondary cell death in vivo. *J Neurosci.*

- 1998;18(12):4656-4662.
30. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003;114(8):638-646.
 31. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic Reduction in Glutathione Levels Occurs in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2005;46(3):877.
 32. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):62-69.
 33. Flammer J, Haefliger IO, Orgül S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma.* 1999;8(3):212-219.
 34. Zhou L, Li Y, Yue BYJT. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: The trabecular meshwork. *J Cell Physiol.* 1999;180(2):182-189.
 35. Schuettauf F, Naskar R, Vorwerk CK, Zurakowski D, Dreyer EB. Ganglion cell loss after optic nerve crush mediated through AMPA-kainate and NMDA receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4313-6.
 36. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(4):257-266.
 37. Siu AW, Leung MCP, To CH, Siu FKW, Ji JZ, So KF. Total retinal nitric oxide production is increased in intraocular pressure-elevated rats. *Exp Eye Res.* 2002;75(4):401-406.
 38. Tsai D-C, Hsu W-M, Chou C-K, et al. Significant Variation of the Elevated Nitric Oxide Levels in Aqueous Humor from Patients with Different Types of Glaucoma. *Ophthalmologica.* 2002;216(5):346-350.
 39. Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. *PLoS One.* 2013;8(2):e57557.
 40. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):641-647.
 41. Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D, et al. Prevalence of Mutations in TIGR/Myocilin in Patients with Adult and Juvenile Primary Open-Angle Glaucoma.

- Am J Hum Genet. 1998;63(5):1549-1552.
42. Aung T, Rezaie T, Okada K, et al. Clinical Features and Course of Patients with Glaucoma with the E50K Mutation in the Optineurin Gene. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005;46(8):2816.
 43. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common Sequence Variants in the LOXL1 Gene Confer Susceptibility to Exfoliation Glaucoma. *Science* 2007;317(5843):1397-400.
 44. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127.
 45. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1994;112(6):821-829.
 46. Friedman DS, Wolfs RCW, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2004;122(4):532-538.
 47. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1966-1972.
 48. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3783-3789.
 49. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85-93.
 50. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.
 51. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):315-325.
 52. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1015-1022.
 53. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study:

- baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
54. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106(10):2010-2015.
 55. Ritch R. The management of exfoliative glaucoma. In: *Progress in Brain Research*. Vol 173. ; 2008:211-224.
 56. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, et al. Characteristics of Pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma*. 2011;20(3):160-166.
 57. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):253-275.
 58. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2002;11(6):517-524.
 59. Nazarali S, Damji F, Damji KF. What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by John Lindberg 100 years ago? *Br J Ophthalmol*. March 2018;bjophthalmol-2017-311321.
 60. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors Associated with Undiagnosed Open-Angle Glaucoma: The Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):327-335.
 61. Conway RM, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):199-210.
 62. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Prevalence of Open-Angle Glaucoma in Greece: The Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(4):511-519.
 63. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(184 S):71-85.
 64. Alpay, H; Ersoy G. Psödoeksfoliyasyon sendromu (İstatistiksel bir çalışma). *T Oft Gaz*. 1989;19:63-66.
 65. Yalaz M, Othman I, Nas K, et al. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol*. 1992;70(2):209-213.
 66. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol*. 20(6):1007-1011.
 67. Asano N, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1279-1290.
 68. Eagle RC, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch*

- Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1979;97(3):510-515.
69. Yue BYJT. The extracellular matrix and its modulation in the trabecular meshwork. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(5):379-390.
 70. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma*. 2014;23(8):S12-S14.
 71. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):490-499.
 72. Sharma S, Chataway T, Burdon KP, et al. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. *Exp Eye Res*. 2009;89(4):479-485.
 73. Halvorsen F, Nicolaissen B, Ringvold A, Næss O. In vitro studies of conjunctival cells from eyes with and without pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73(1):37-40.
 74. Schlötzer-Schrehardt UM, Dörfler S, Naumann GOH. Corneal Endothelial Involvement in Pseudoexfoliation Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):666-674.
 75. Wang L, Yamasita R, Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica*. 1999;213(6):387-391.
 76. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: A clinicopathologic study. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1111-1124.
 77. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol - Suppl*. 1988;184:48-53.
 78. Prince AM, Ritch R. Clinical Signs of the Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology*. 1986;93(6):803-807.
 79. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1279-1290.
 80. Futa R, Furuyoshi N. Phakodonesis in capsular glaucoma: a clinical and electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33(3):311-317.
 81. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. 1987;94(9):1090-1097.
 82. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1974;78(5):835-841.
 83. Hietanen J, Kivelä T, Vesti E, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome in patients

- scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2009;70(4):440-446.
84. Puska P. Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2009;72(3):290-296.
 85. Bartholomew RS. Lens displacement associated with pseudocapsular exfoliation. A report on 19 cases in the Southern Bantu. *Br J Ophthalmol.* 1970;54(11):744-750.
 86. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):730-743.
 87. Abdullah M, Tres L, Ueda H, Hu P-C, Kierszenbaum A. Antigenic homology between rat sperm tail polypeptides and Sertoli cell secretory proteins. *Mol Cell Biochem.* 1988;81(2):165-176.
 88. De Silvas H V, Stuart WD, Duvics CR, et al. A 70-KDa Apolipoprotein Designated ApoJ Is a Marker for Subclasses of Human Plasma High Density Lipoproteins*. *J Biol Chem.* 1990;265(22):13240-7.
 89. Léger JG, Montpetit ML, Tenniswood MP. Characterization and cloning of androgen-repressed mRNAs from rat ventral prostate. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;147(1):196-203.
 90. May PC, Lampert-Etchells M, Johnson SA, Poirier J, Masters JN, Finch CE. Dynamics of gene expression for a hippocampal glycoprotein elevated in Alzheimer's disease and in response to experimental lesions in rat. *Neuron.* 1990;5(6):831-839.
 91. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: Physiologic and pathophysiologic considerations. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995;27(7):633-645.
 92. James RW, Hochstrasser AC, Borghini I, Martin B, Pometta D, Hochstrasser D. Characterization of a human high density lipoprotein-associated protein, NA1/NA2. Identity with SP-40,40, an inhibitor of complement-mediated cytolysis. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 11(3):645-652.
 93. Fink TM, Zimmer M, Tschopp J, Etienne J, Jenne DE, Lichter P. Human Clusterin (CLI) Maps to 8p21 in Proximity to the Lipoprotein Lipase (LPL) Gene. *Genomics.* 1993;16(2):526-528.
 94. Kirszbaum L, Bozas SE, Walker ID. SP-40,40, a protein involved in the control of the complement pathway, possesses a unique array of disulphide bridges. *FEBS Lett.* 1992;297(1-2):70-76.
 95. Jones S. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(5):427-431.
 96. Michel D, Chatelain G, North S, Brun G. Stress-induced transcription of the clusterin/apoJ gene. *Biochem J.* 1997;328:45-50.
 97. Nishida K, Quantock AJ, Dota A, Choi-Miura N-H, Kinoshita S. Apolipoproteins J

- and E co-localise with amyloid in gelatinous drop-like and lattice type I corneal dystrophies. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1178-1182.
98. Morgan BP. Regulation of the complement membrane attack pathway. *Crit Rev Immunol*. 1999;19(3):173-198.
 99. Tschopp J, Chonn A, Hertig S, French LE. Clusterin, the human apolipoprotein and complement inhibitor, binds to complement C7, C8 beta, and the b domain of C9. *J Immunol*. 1993;151(4):2159-2165.
 100. Aboobakar IF, Johnson WM, Stamer WD, Hauser MA, Allingham RR. Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Exp Eye Res*. 2017;154:88-103.
 101. Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):82-89.
 102. Yildirim Z, Yildirim F, Uçgun NI, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(1):50-53.
 103. Kondkar A, Azad TA, Almobarak F, Kalantan H, Al-Obeidan S, Abu-Amero K. Elevated levels of plasma tumor necrosis factor alpha in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:153-159.
 104. Eraslan N, Elgin U, Şen E, Kilic A, Yilmazbas P. Comparison of total/active ghrelin levels in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(5):823-827.
 105. Yuksel N, Takmaz T, Ozel Turkcu U, Ergin M, Altinkaynak H, Bilgihan A. Serum and Aqueous Humor Levels of Fetuin-A in Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2017;42(10):1378-1381.
 106. Dursun F, Vural Ozec A, Aydin H, et al. Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):985-990.
 107. Kurtul BE, Kurtul A, Altıaylık Ozer P, Kabatas EU, Ertugrul GT. Serum Lipid Levels in Pseudoexfoliation Syndrome. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):281-284.
 108. Hoofnagle AN, Wu M, Gosmanova AK, et al. Low Clusterin Levels in High-Density Lipoprotein Associate With Insulin Resistance, Obesity, and Dyslipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2528-2534.
 109. Dota A, Nishida K, Quantock Aj, Kinoshita S. Clusterin in Human Corneal Endothelium and Aqueous Humor. *Exp Eye Res*. 1999;69(6):705-708.
 110. Zenkel M, Poßchl E, von der Mark K, et al. Differential Gene Expression in

- Pseudoexfoliation Syndrome. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005;46(10):3742.
111. Borrás T. The Cellular and Molecular Biology of the Iris, an Overlooked Tissue. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):S39-S42.
 112. Dubey SK, Hejtmancik JF, Krishnadas SR, Sharmila R, Haripriya A, Sundaresan P. Evaluation of Genetic Polymorphisms in Clusterin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Genes in South Indian Individuals with Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2015;40(12):1218-1224.
 113. Burdon KP, Sharma S, Hewitt AW, et al. Genetic analysis of the clusterin gene in pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis*. 2008;14:1727-1736.
 114. Nakamura-Shibasaki M, Latief MA, Ko J, Funaishi K, Kiuchi Y. Effects of topical adrenergic agents on prostaglandin E2-induced aqueous flare and intraocular pressure elevation in pigmented rabbits. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(2):95-102.