

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE’DE EKSFOLİASYON SENDROMU/GLOKOMU VE
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA LOXL1 GENİ TEK
NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KASIM

ANKARA

2012

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE’DE EKSFOLİYASYON SENDROMU/GLOKOMU VE
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA LOXL1 GENİ TEK
NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KASIM

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Murat İRKEÇ

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve her aşamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. MuratİRkeç'e ve Sayın Prof. Dr. Dilek Aktaş'a, çalışmanın gerçekleştirilme süreci ve yazım aşamasındaki değerli önerileriyle bana yol gösteren Doç. Dr. Mehmet Cem Mocan'a, çalışmanın genetik analizlerini gerçekleştiren Biolog Serkan Kabaçam'a ve çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleştiren Doç. Dr. Pınar Özdemir Geyik'e teşekkür ederim.

Bu tez, 26.04.2011 tarih ve 011/02-1 sayılı karar ile Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tıp ve Sağlık Birimleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (011 D04 101 016).

ÖZET

Kasım B., Türkiye’de eksfoliasyon sendromu/glokomu ve primer açık açılı glokomda LOXL1 geni tek nükleotid polimorfizmlerinin analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012. Bu çalışmadaki amaç Türk toplumunda, eksfoliasyon sendromu (ES), eksfoliasyon glokomu (EG) ve primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında lizil oksidaz benzeri 1 (LOXL1) polimorfizmlerini değerlendirmektir. Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 100 ES, 100 EG, 100 PAAG ve 100 kontrol olgusunda LOXL1 geni rs1048661 (R141L) ve rs3825942 (G153D) tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) genotiplendirildi ve incelenen SNP’lerin alel ve genotip dağılımları, gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki SNP için de G alelinin, ES ve EG hastalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha sık bulunduğu; rs1048661’in T alelinin (ES için, $p=2.54 \times 10^{-5}$, OR=0.334, %95 GA: 0.198-0.564 ve EG için, $p=8.56 \times 10^{-5}$, OR=0.366, %95 GA: 0.219-0.611) ve rs3825942 için A alelinin (ES ve EG için $p=3.69 \times 10^{-9}$, OR=0.025, %95 GA: 0.003-0.188) koruyucu aleller olduğu düşünüldü. Genotip dağılımlarına bakıldığında, rs1048661’in TT ve GT genotipi, ES ($p=2.64 \times 10^{-4}$) ve EG ($p=3.20 \times 10^{-4}$) hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az bulundu. Çalışmaya dahil edilen tüm ES ve EG olgularında, rs3825942’de GG genotipi tespit edildi ($p=2.21 \times 10^{-4}$). Lojistik regresyon analizi ile cinsiyet ve iki SNP değerlendirildiğinde, rs1048661’in etkisi anlamlı kalırken ($p=8.45 \times 10^{-7}$), rs3825942’nin etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0.997$). Kadın cinsiyet, ES ve EG için koruyucu olarak değerlendirildi ($p=0.001$). ES ve EG grupları arasında alel ve genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. PAAG ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki SNP’in alel ve genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak, LOXL1 polimorfizmleri Türkiye’de beyaz ırk ile uyumlu olarak ES ve EG ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş, ancak PAAG ile ilişki gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Eksfoliasyon sendromu, eksfoliasyon glokomu, primer açık açılı glokom, lizil oksidaz benzeri 1, tek nükleotid polimorfizmi

Destekleyen Kuruluş: HÜTF 011 D04 101 016

ABSTRACT

Kasım B., Analysis of LOXL1 gene single nucleotide polymorphisms of exfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma in Turkey, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2012. The purpose of this study was to evaluate the association between lysyl oxidase like 1 (LOXL1) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in exfoliation syndrome (XFS), exfoliation glaucoma (XFG) and primary open angle glaucoma (POAG) in Turkish population. One hundred XFS, 100 XFG, 100 POAG patients and 100 control subjects evaluated at Hacettepe University School of Medicine Ophthalmology Department were included in the study. LOXL1 gene SNPs rs1048661 (R141L) and rs3825942 (G153D), were genotyped and their frequencies were compared between groups. The G allele of both SNPs were more frequently observed in XFS/XFG when compared with control subjects indicating that the T allele for rs1048661 ($p=2.54 \times 10^{-5}$, OR=0.334, %95 CI: 0.198-0.564 for XFS and $p=8.56 \times 10^{-5}$, OR=0.366, %95 CI: 0.219-0.611 for XFG) and the A allele for rs3825942 ($p=3.69 \times 10^{-9}$, OR=0.025, %95 CI: 0.003-0.188) were found to be protective alleles for XFS/XFG. The TT and GT genotypes of rs1048661 were underrepresented in both patients with XFS ($p=2.64 \times 10^{-4}$) and XFG group ($p=3.20 \times 10^{-4}$) compared to control subjects. GG genotype of rs3825942 was detected in all subjects of both XFS and XFG groups ($p=3.69 \times 10^{-4}$). By using logistic regression analysis, the effect of rs1048661 remained significant ($p=8.45 \times 10^{-8}$) after controlling for the effect of rs3825942. Female gender was found to be protective against the disease ($p=0.001$). There were no statistically significant differences between subjects with XFS and XFG for both SNP frequencies. No statistically significant differences in allele and genotype frequencies of rs1048661 and rs3825942 were found between patients with POAG and control subjects. In conclusion, LOXL1 polymorphisms were found to be associated in XFS and XFG but not POAG in Turkish population.

Key Words: Exfoliation syndrome, exfoliation glaucoma, primary open angle glaucoma, lysyl oxidase like 1, single nucleotide polymorphism

Supported by HÜTF 011 D04 101 016

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	İİ
ÖZET.....	İV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Eksfoliasyon Sendromu	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Eksfoliasyon Materyalinin Yapısı, Biyokimyasal Özellikler ve Patogenetik Faktörler	6
2.1.4 Eksfoliasyon Materyalinin Kaynağı	8
2.1.5 Klinik ve Histopatolojik Özellikler	9
2.1.6 Eksfoliasyon Glokomu.....	14
2.1.7 Eksfoliasyon Sendromunda Genetik	15
2.2 Lizil Oksidaz Benzeri 1 Gen Polimorfizmleri ve Eksfoliasyon Sendromu	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

EG	Eksfoliasyon glokomu
EM	Eksfoliasyon materyali
ES	Eksfoliasyon sendromu
GİB	Göz içi basıncı
GİL	Göz içi lensi
LOXL1	Lizil oksidaz benzeri 1
MKK	Merkezi kornea kalınlığı
NBG	Normal basınçlı glokom
PAAG	Primer açık açılı glokom
PAKG	Primer açılı kapanması glokomu
PDS	Pigment dispersiyonu sendromu
PG	Pigmenter glokom
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Eksfoliasyon sendromu patogenezi – stres ilişkili elastogenezis.....	8
Şekil 3.1. rs1048661 için üç genotip paternini gösteren elektroferogram örneği.....	21
Şekil 3.2. rs3825942 için üç genotip paternini gösteren elektroferogram örneği.....	21
Şekil 4.1. rs1048661 için grupların genotip dağılımı.....	28
Şekil 4.2. rs3825942 için grupların genotip dağılımı.....	30

TABLOLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Dünyada eksfoliasyon sendromu sıklığı.....	4
Tablo 2.2. Türkiye’de eksfoliasyon sendromu sıklığı.....	5
Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamaları.....	23
Tablo 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo 4.3. Grupların ek oküler patolojiler ve eşlik eden sistemik hastalıklarının dağılımı.....	24
Tablo 4.4. Gruplarda ailede glokom öyküsü sıklığı.....	24
Tablo 4.5. Grupların klinik bulguları.....	25
Tablo 4.6. rs1048661’in eksfoliasyon sendromu ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.7. rs1048661’in eksfoliasyon glokomu ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.8. rs1048661’in eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.9. rs1048661’in primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.10. rs3825942’nin eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.11. rs3825942’nin primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.12. rs1048661 için eksfoliasyon sendromu ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	28

Tablo 4.13. rs1048661 için eksfoliasyon glokomu ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.14. rs1048661 için eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.15. rs1048661 için primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarında genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.16. rs3825942 için eksfoliasyon sendromu/glokomu ve kontrol gruplarında genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.17. rs3825942 için primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarında genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.18. Lojistik regresyon analizi.....	31

GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, çeşitli patolojik süreçler nedeniyle, tipik görme alanı defektleri ile seyreden, kronik ve ilerleyici bir optik nöropatidir (1). Glokom, dünyada önlenabilir körlüğün 2. nedenidir ve 2020’de tüm dünyada yaklaşık 80 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (2).

Primer açık açılı glokomda (PAAG), optik sinir yapısı ve işlevi için risk oluşturacak göz içi basıncı (GİB) artışının nedeni belirlenemezken, sekonder glokomlarda çeşitli oküler nedenler buna sebep olmaktadır (3).

Eksfoliasyon sendromu (ES), anormal hücre dışı materyalin, özellikle gözün ön segment yapılarında ve göz dışı dokularda birikmesiyle ortaya çıkan, yaygın bir hücre dışı matriks bozukluğudur ve nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (4). ES, glokomun belirlenebilen en sık risk faktörüdür ve eksfoliasyon glokomu (EG) sekonder açık açılı glokomun en sık çeşididir (5). PAAG ile karşılaştırıldığında EG, daha ilerleyici ve daha kötü prognozludur (6).

ES, tek bir kalıtım şeklinden çok, birden fazla gen ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir hastalıktır (7). Çeşitli yayınlarda, ES için farklı kalıtım şekilleri bildirilmiştir (otozomal dominant, otozomal resesif, X’e bağlı ve maternal geçiş gibi) (7). ES ile ilişkili olarak bazı kromozom bölgeleri saptanmıştır (2q16, 2q35-36, 3q13-q21 gibi) (8). Bin mikrosatellit belirteçi ile yapılan bir çalışmada da, 18q12.1-21.33 bölgesi ile güçlü, 2q, 17p ve 19q bölgeleri ile zayıf ilişki tespit edilmiştir (9). Yapılan genom çalışmalarında, *clusterin* (CLU), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), apolipoprotein E (APO E) ve kontaktin ilişkili protein benzeri 2 (CNTNAP2) gen varyantları ile ES ilişkili bulunmuştur (10-13). Son dönemde, LOXL1 gen varyantları ile ES ve EG arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (14). Günümüzde, LOXL1 glokom için en önemli genetik risk faktörüdür.

Bu çalışmada, Türkiye’deki ES, EG ve PAAG hastalarında LOXL1 geni rs1048661 (R141L) ve rs3825942 (G153D) tek nükleotid polimorfizmleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Eksfoliasyon Sendromu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Eksfoliasyon sendromu, göz içi ve göz dışı dokularda, anormal fibriler materyalin yapımı ve ilerleyici birikiminin görüldüğü hücre dışı bir matriks hastalığıdır (4).

İlk defa 1917 yılında Finlandiyalı oftalmolog Lindberg tarafından, lens ön kapsülünde disk veya zar oluşumuna da neden olabilen, pupilla kenarında mavi-gri birikintiler olarak tanımlanmıştır (15). Lindberg, bu birikimlerin görülme sıklığının yaş ile beraber arttığını ve glokom hastalarının yaklaşık yarısında görüldüğünü saptamıştır. 1925'te Vogt, bu birikintilerin damardan dışarı sızma nedeniyle olduğunu öne sürmüştü ve bu durumu "*exfoliatio superficialis capsulae anterioris*" olarak adlandırmıştır (4). Vogt, 1926 yılında, eksfoliasyon materyalinin açılı bölgesini tıkayarak glokoma neden olduğunu öne sürmüştü ve bunu "*glaucoma capsulare*" veya "*glaucoma cuticulo-capsulare*" olarak isimlendirmiştir (4). 1927'de Busacca, lens yüzeyinde biriken bu materyalin, aköz hümede normalde de bulunan maddeler olduğunu; 1929 yılında Trantas bu kapsüller değişikliğinin senil oküler dejeneratif sürecin bir parçası olduğunu düşünmüştür (16). 1954'te Dvorak-Theobald, birikimlerin lens kapsülünün gerçek eksfoliasyonundan farklı olduğunu saptamış ve "*psödoeksfoliasyon*" terimini öne sürmüştür (16). Ayrıca, "*kapsüller psödoeksfoliasyonlu iridosiliyer eksfoliasyon*", "*psödokapsül eksfoliasyonu*", "*fibrillopathia epitheliocapsularis*", "*komplike pigmenter glokom*", "*bazal membran psödoeksfoliasyonu*", "*oküler elastozis*" terimleri de zaman içinde kullanılmıştır (4). 1982 yılında Layden, gerçek eksfoliasyon sendromu oldukça nadir görüldüğünden, "*eksfoliasyon sendromu*" terimini önermiştir (4). Günümüzde, "*psödoeksfoliasyon sendromu*" ve "*eksfoliasyon sendromu*" terimleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber, ES insidansı ve prevelansı ile yapılan çalışmalar birbirinden oldukça farklı sonuçlar vermektedir. Bunun nedenlerinden biri, çalışmalarda değerlendirilen toplum özelliklerinin farklılığı ve özellikle etnik topluluklarda uygun hasta seçimi yapılmamasıdır (16). Bir diğer etken ise araştırmacının uyguladığı muayene yöntemidir ki, pupilla dilatasyonu sonrasında %4 ila %10 arasında daha önce tanısı konulmamış vaka saptanabilmektedir (16).

Dünyada yapılan prevelans çalışmaları Tablo 2.1’de özetlenmiştir. En yüksek sıklık İskandinavya’da 60 yaş üzeri bireylerde bildirilirken (İzlanda %25, Finlandiya %20), Norveç ve İsveç’te bu oran oldukça düşüktür (17-20). Altmış yaş üzerinde yapılan, farklı toplumların değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise %0 (Eskimolar) ile %21 (İzlanda) arasında değişen görülme sıklıkları saptanmıştır (17).

ES 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 (16, 21-24). ES prevalansı, İrkeç’in (16) Ankara bölgesinde yaptığı çalışmada 40 yaş üzerindeki bireylerde %12.8, Alpay ve ark.’nın (21) İstanbul bölgesinde yaptığı çalışmada 50 yaş üzerinde %11.0, Arıtürk ve ark.’nın (22) Karadeniz bölgesinde glokomu olmayan bireylerde yaptığı çalışmada %16.5, Cumurcu ve ark.’nın (23) Orta Karadeniz bölgesinde yaptığı çalışmada %12.2 olarak bulunmuştur. 1992’de Doğu Akdeniz bölgesinde Yalaz ve ark.’nın (24) yaptığı çalışmada bu oran 50-60 yaş arası bireylerde %7.2, 60 yaş üzerinde ise %11.2 olarak gösterilmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Dünyada eksfoliasyon sendromu sıklığı

Yazar, yıl	Yer	Yaş (yıl)	ES görülme sıklığı (%)
Hiller ve ark., 1982	ABD (<i>Framingham Eye Study</i>)	52-85	1.8
Ekström, 1987	İsveç	65-74	18
Ringvold ve ark., 1987	Norveç	≥ 65	16.9
Aine, 1988	Finlandiya	> 60	8.4
Summanen & Tönjum 1988	Suudi Arabistan	≥ 40	9.3
Shiose ve ark., 1991	Japonya	≥ 40	1.0
Rouhiainen & Terasvirta, 1992	Finlandiya (<i>Kuopio Eye Study</i>)	≥ 65 ≥ 75	8.5 13.2
Coffey ve ark., 1993	Batı İrlanda	≥ 50	1.3
Hirvelä ve ark., 1995	Finlandiya/Oulu	> 70	22.1
Foster ve ark., 1996	Kuzey Moğolistan	≥ 40	0.3
Mitchell ve ark., 1996	Avusturalya (<i>Blue Mountain Eye Study</i>)	≥ 40	2.2
Kozobolis ve ark., 1997	Yunanistan/Girit	≥ 40	16.1
Bufidis, 1998	Yunanistan/Selanik	55-59	5.4
Sahebghalam ve ark., 1998	İran	≥ 50	13.1
Rotchford ve ark., 2003	Güney Afrika	≥ 40	7.7
Rudkin ve ark., 2008	Sri Lanka	≥ 40	1.1
Arnarsson, 2009	İzlanda (<i>Reykjavik Eye Study</i>)	≥ 50	10.7
Romero-Aroca ve ark., 2011	Kuzeydoğu İspanya	≥ 60	13.2
Shazly ve ark., 2011	Mısır	≥ 40	4.1

ES: Eksfoliasyon sendromu

Tablo 2.2. Türkiye’de eksfoliasyon sendromu sıklığı

Yazar, yıl	Yer	ES görülme sıklığı (%)
İrkeç, 1979	Ankara	12.8
Alpay ve ark., 1989	İstanbul	11.0
Yalaz ve ark., 1992	Doğu Akdeniz	11.2
Arıtürk ve ark., 2005	Karadeniz	16.5
Cumurcu ve ark., 2010	Orta Karadeniz	12.2

ES: Eksfoliasyon sendromu

ES 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 (19, 25).

Toplumlar arasında ve aynı toplum içinde farklı bölgeler arasındaki bu prevalans farkı tam olarak açıklanamamakla beraber, coğrafi dağılımın bu durumu açıklayabileceği öne sürülmüştür (26-28). Ekvatora yakın bölgelerde ES prevalansının daha düşük olduğunu ve kuzey yarımkürede, daha kuzeyde yaşayan bireylerde ES gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26, 27). Ayrıca, güneş ışığı maruziyetinin ES gelişme riskini artırdığı veya etkisinin görülmediği saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (27, 28).

Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarda, ES sıklığının yaş ile arttığı gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzerinde her on yılda ortaya çıkma sıklığının iki kat arttığı bulunmuştur (17). Aynı çalışmada, Finlandiya’da ES 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 (20) 21 yıllık takip sonuçlarını verdikleri çalışmada, 66 yaşında %23 olan ES prevalansı, olgular 87 yaşına geldiğinde %61 olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra, bazı etnik gruplarda (Güney Afrika yerlileri, Avusturalyalı aborijinler gibi) ES’nin erken başlangıçlı olduğu görülmüştür (29). Literatürde bildirilen en genç olgu, yenidoğan döneminde göz içi cerrahisi geçirmiş, 17 yaşındaki hastadır (30).

ES’de cinsiyet dağılımına bakıldığında, ES’nin bazı çalışmalarda kadınlarda, bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık olduğu görülürken, iki cinsiyet arasında fark görülmeyen yayınlar da mevcuttur (17, 26, 31-33). Türkiye’de, Yalaz ve ark. (24) ES’nin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirirken, Cumurcu ve ark.’nın (23) yaptığı çalışmada cinsiyet farkı saptanmamıştır.

ES olgularının, Avrupa’dan bildirilen yayınlarda sıklıkla çift taraflı ancak, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya’dan bildirilen yayınlarda tek taraflı olduğu görülmektedir (34-39). Çift taraflı olgular sıklıkla daha yaşlı olma eğilimindedir ve bu olgularda oküler hipertansiyon ve glokom gelişme riski daha fazladır (40). Glokom gelişen tek taraflı olguların ise, sıklıkla erkek ve miyop olduğu, çift taraflı olgularla karşılaştırıldığında, bu olgularda ailede glokom öyküsünün daha fazla bulunduğu ve başlangıç göz içi basıncının (GİB) daha yüksek olduğu görülmektedir (4). Tek taraflı olgularda, diğer gözde de anormal aköz hümör dinamiği veya glokomatöz hasarın olabileceği gösterilmiştir (41). Ayrıca, diğer gözden yapılan konjonktival biyopsilerde eksfoliasyon materyali (EM) gösterilebilmektedir (42). Yapılan bir çalışmada, bu olguların 5 yılda çift taraflı hale dönüşme sıklığı %27 olarak bildirilmiştir (43).

2.1.3 Eksfoliasyon Materyalinin Yapısı, Biyokimyasal Özellikler ve Patogenetik Faktörler

ES patogenezi ve eksfoliasyon materyalinin kesin kimyasal yapısı halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak patolojik süreç, materyalin aşırı yapımı ya da yıkım yetersizliği sonucu olduğu düşünülen, anormal fibriller matriks materyalinin kronik birikimi ile karakterizedir (44).

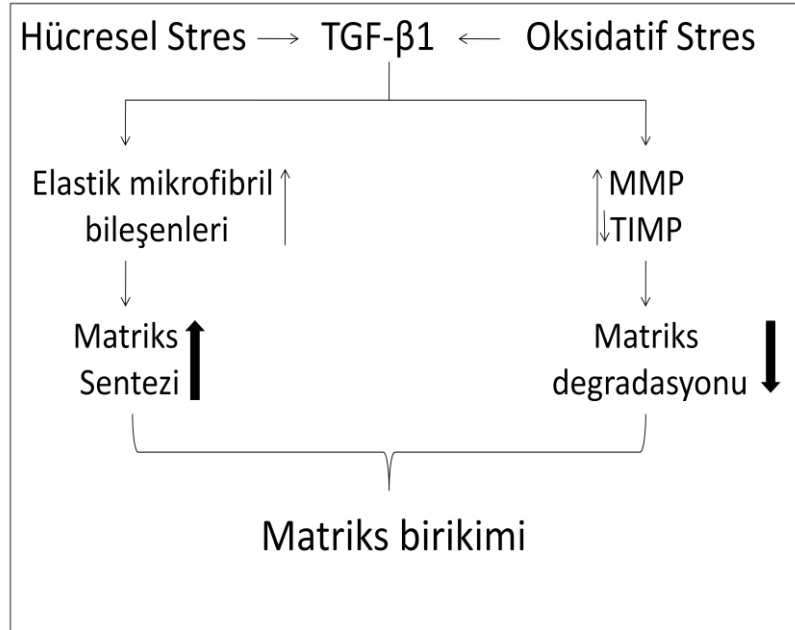
EM, ışık mikroskopisinde Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyası ile pozitif boyanan, eozinofilik, tüysü ya da nodüler birikimler olarak görülürler (45). Elektron mikroskopide ise rastgele dizilmiş, 18-25 nm çapında (Tip A fibriller) ya da 30-45 nm çapında (Tip B fibriller) tüysü fibrillerden oluştuğu görülür (4). Olgun eksfoliasyon fibrilleri de, elastin mikrofibrilleri ile benzerlik gösteren, 8-10 nm çapında mikrofibriller altbirimlerden oluşmaktadır (46).

İndirekt histokimyasal ve immunohistokimyasal bulgular, EM'nin glikokonjugatlar (heparan sulfat proteoglikan, kondroitin sulfat proteoglikan, dermatan sulfat proteoglikan gibi) ile sarılmış bir protein çekirdekten oluşan, glikoprotein/proteoglikan bir yapıda olduğunu göstermektedir (44). Yapılan çalışmalarda, özellikle aköz hüümörde, hyaluronan ve HNK-1 epitopunda artış gösterilmiştir (47, 48). Literatürde bildirilen bulgular, ES patogenezinin glikozaminoglikanların aşırı yapımı ve anormal metaboliması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. EM'nin protein bileşenleri; kollajen olmayan bazal membran bileşenleri (laminin, nidogen/entaktin, fibronektin, fibulin-2, desmokolin-2), elastik fibril sistem epitopları (α -elastin, tropoelastin, fibrillin, amiloid P, vitronektin), apolipoproteinler (A-1, B, E) ve elastik mikrofibrillerdir (49). Elastik mikrofibrillerin esas bileşeni olan fibrillin-1, glikoprotein yapıdadır ve EM'de de bulunan fibronektin, fibulin-1, -2, versican ve diğer elastik mikrofibril bileşeni olan latent *transforming growth factor β_1* (TGF- β_1) bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2) ile ilişkilidir (50). LTBP'lerin hem yapısal olarak hem de TGF- β_1 'in EM'ye bağlanmasını sağlamaları nedeniyle, ES patogenezinde ikili rolü mevcuttur (51).

Aköz hüümör, hem göz içi cerrahi sırasında kolayca elde edilebilmesi hem de tüm göz içi dokuların aköz hüümör tarafından yıkanması sebebiyle içeriğinden etkileneceği düşüncesiyle, çalışmalarda sıklıkla değerlendirilmiştir (51-57). Yapılan çalışmalarda aköz hüümörde, büyüme faktörleri (bFGF, HGF, CTGF, TGF- β_1), serbest radikaller ve serum amiloid A, IL-8 gibi sitokin seviyelerinde artış; antioksidan madde ve enzimlerde (askorbik asit, katalaz, glutasyon peroksidaz, A, C, E vitaminleri) azalma; matriks metalloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP) arasında dengesizlik tespit edilmiştir (51-57).

Son verilere göre, ES'nin aslında bir fibrillinopati olduğu görüşü hakimdir (58). ES'de aşırı sentezlenen fibrillin molekülleri çapraz bağlanmış normal veya anormal mikrofibrillerde birikmekte ve diğer matriks bileşenleri ve glikokonjugatlarla etkileşerek olgun ES fibrillerini oluşturmaktadır (58). Bu anormal protein birikiminden ubiquitin-proteazom sistemi ve normalde yanlış katlanmış protein birikiminini engelleyen *clusterinin* eksikliği sorumlu tutulabilir (59). Bu fibrotik süreçte; büyüme faktörleri, özellikle TGF- β_1 , artmış hüüresel ve oksidatif

stres, hücresel korunma mekanizmalarının bozulması ve yanlış katlanmış stres proteinlerinin sürekli birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir (58). MMP ve TIMP arasındaki dengesizlik ve fibril oluşumundaki aşırı çapraz bağlanma süreci nedeniyle de, bu materyal yıkılamamakta ve zamanla dokularda birikmektedir (58) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Eksfoliasyon sendromu patogenezi – stres ilişkili elastogenezis (TGF- β_1 : Transforming growth factor β_1 , MMP: Matriks metalloproteinaz, TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörü)

2.1.4 Eksfoliasyon Materyalinin Kaynağı

Eksfoliasyon fibrilleri, elektron mikroskopi ile preekvatoryal lens epitelinde, pigmentli siliyer epitelde, iris pigment epitelinde, kornea endotelinde, trabeküler endotelde ve iris stromasının hemen hemen tüm hücrelerinde (fibrositler, melanositler, vasküler endotelyal hücreler, perisitler ve düz kas hücreleri) gösterilmiştir (4). Bu bulgulara göre, EM'nin çeşitli hücrelerde bölgesel olarak üretildiği ve lens ön kapsülünde, zonüllerde ve ön hyaloid yüzeyindeki pasif birikimden de aköz hümörün sorumlu olduğu öne sürülmektedir (4).

Eksfoliasyon fibrillerinin bölgesel oluşumu;

1. Hücre yüzeylerinde, eksfoliasyon fibrillerini ve bazal membran parçalarını içeren hücre dışı konkaviteler ve bölmeler oluşur.
2. Eksfoliasyon fibrilleri, bazal membran bütünlüğünü bozacak şekilde, hücre yüzeyine dik olarak ortaya çıkar.
3. Bu fibriller, sıklıkla mikrofibrillerden daha kalın, bileşik fibrillere doğru olgunlaşır ya da kümelenirler.
4. Doğrudan hücre-fibril teması, hücre membranındaki çukurcuklardaki küçük odaklarla sınırlıdır.
5. Şekilsiz maddeyi içeren bu sitoplazmik vezikül kümeleri, konkavite bölgelerinde hücre membranı ile birleşerek hücre dışı alana açılırlar.
6. Sekretuar organeller (düz endoplazmik retikulum gibi) içeren bu hücreler, metabolik olarak aktif görünürler.

Eksfoliasyon fibrilleri hücre içi olarak görülmemekte, yalnızca hücre yüzeyine yakın hücre dışı alanda bulunmaktadır. İlerleyici EM birikimi, hücrelerin bazal membranları gibi normal hücre dışı matriksi ayırıp yıkarak yerine geçerler ve bu durum, hücre dejenerasyonu ile sonuçlanır (4).

2.1.5 Klinik ve Histopatolojik Özellikler

Lens

Lens yüzeyinde EM birikimi, ES’de en sık karşılaşılan ve ES’nin en önemli tanı koydurucu durumudur (60). Klasik olarak, pupilla dilatasyonu sonrası görülen üç bölgeden oluşur. Bunlar; pupil çapından hafifçe küçük, homojen bir merkezi disk (%20-60 görülmeyebilir), granüler periferik bölge (her zaman mevcut) ve pupil hareketleri sırasında, iris sürtünmesi sonucu oluşan ve periferik bölge ve merkezi diski ayıran saydam bölgedir (4).

ES olgularında, katarakt sıklıkla görülmektedir. Bu olgularda, ES olmayanlara göre nükleer katarakt daha fazladır (5). Katarakt oluşumunun nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen oküler iskemi, nedenler arasında öne sürülmektedir (5). Yine bu olgularda katarakt cerrahisi, yeterli dilatasyon

sağlanamaması, zonül zaafiyetinin sık olması, kapsüler rüptür ve cerrahi sırasında vitreus kaybı sıklığının daha fazla olması nedeniyle, ES olmayan bireylere göre daha zordur (61).

Histopatolojik bulgular, hastalığın evrelerine ve incelenen bölgeye göre değişmektedir (62). Özellikle tarayıcı elektron mikroskopi ile yapılan çalışmalarda, erken evrelerde prekapsüler bir tabaka varlığı ve EM'nin farklı bölgelerde, tipik lentiküler hasara neden olduğu görülmektedir (63). Merkezi disk, genellikle kenarları yukarı doğru kıvrılmış olarak görülür ve bu da gevşek tutunmayı göstermektedir (62). Aynı zamanda bu bölgeler, fibrillin pozitif boyanmakla beraber, mikrofibrillerden oluşan eksfoliasyon fibrillerini de içermektedir. Saydam bölgede ise EM görülmemektedir ve lens kapsülü bu bölgede normaldir. Periferik granüler bölgede eksfoliasyon birikimleri yoğun ve nodüler şekildedir (4). Preekvatoryal bölge ise, üzerinde iris olduğu için klinik olarak görülemez. Bu bölge, lens epitelinin proliferatif bölgesidir ve bu bölgede lens epiteli ve lens kapsülünde patolojik değişiklikler mevcuttur (4). İntrakapsüler EM, derin bir fibragranüler tabaka oluşturur ve bu tabakada preekvatoryal lens epitelindeki çukurcuk bezeri yüzey invajinasyonlarından kaynaklanan ekfoliasyon fibrilleri bulunur. Bu da, intrakapsüler EM'nin bu bölgede üretildiğini göstermektedir. EM, lens kapsülünü infiltre edip geçerek yüzey düzensizliklerine ve zonüler katmanı kapsülden uzaklaştırarak zonüler zaafiyete neden olur (4).

İris

ES'de iris değişiklikleri, erken dönemde görülür ve pupil kenarında en belirgindir (60). Olguların %32-94'ünde iris sfinkteri ya da pupil kenarında EM görülebilir. ES'de iris vasküler anomalileri tipiktir; floresein anjiyografide kapiller tıkanıklık, hipoperfüzyon, damar sayısında azalma, mikroneovaskülarizasyon ve boya sızıntısı görülebilir (64). Pupil hareketleriyle beraber, iris ve lens ön yüzeyi arasındaki sürtünme, pupil kenarı ve iris sfinkter bölgesinde pigment epitel kaybına ve sonuçta pigment dispersiyonu ve pupiller kenar defektlerine neden olur. Bu da tipik "güve yeniği" manzarasından sorumludur (42). Bu olgularda iris pigment epiteli ve lens ön kapsülü arasında sineşi görülebilir (4). Posterior sineşi gelişimi, iris ve göz içi lensi (GİL) arasında daha sıktır. ES olgularında, miyotik ajan hiç kullanılmamış

olsa da dilatasyon kötüdür (4). Bu durum tek taraflı olgularda, diğer göz ile karşılaştırıldığında daha belirgin olarak görülebilir.

Kornea

ES hastalarında kornea endotelinde EM, dağınık parçacıklar halinde gözlenebilir (65). Işık mikroskopisi ile, bu retrokorneal birikimlerin endotele gevşek bir şekilde bağlı olduğu ya da Descemet membranına katıldığı görülmektedir (66). Etkilenmiş bu bölgelerde endotel tabaka, EM'nin üretildiği dejenere endotel hücreleri nedeniyle düzensiz görülmektedir (67). Aynı zamanda endotel hücrelerinde incelme, sitoplazmik vakuolizasyon, fokal dejenerasyon ve proliferasyon gibi nonspesifik değişiklikler de görülmektedir (66). Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmalarda, ES olgularında subbazal epitel tabakası ve ön stromada EM olduğu düşünülen hiperreflektif madde görülmüş ve bu olgularda endotelial hücre sayısının azaldığı, endotel hücrelerinde pleomorfizm ve polimegatizm, stromal hücre yoğunluğunun ve subbazal sinir sayısının azaldığı, sinirlerin daha kıvrımlı ve ince olduğu gösterilmiştir (68). Naumann ve ark.'nın (67) yaptığı bir çalışmada, eksfoliasyon keratopatisinin, Fuchs' distrofisinden ve psödo fakik büllöz keratopatiden farklı olarak, gutta oluşumu göstermeyen, gerçek bir keratopati olduğu öne sürülmüştür. Bunlar sonucunda oluşan korneal endotelyopatinin de bu olgularda, erken korneal endotelial dekompanzasyona neden olduğu düşünülmektedir (65).

Ayrıca, merkezi kornea endotelinde diffüz, nonspesifik pigment birikimi görülebilir (4). Bu da, endotel hücrelerinin melanin fagositozu sonucu oluşmaktadır. Gösterilen bu azalmış endotel hücre yoğunluğunun, glokomun derecesi ya da süresiyle ilişkili olmadığı, ancak pigment dispersiyonunun yoğunluğu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (4).

Zonüller ve Siliyer Cisim

EM, en erken siliyer prosesler ve zonüllerde tespit edilebilir (60). Lens epitel ve pigmentsiz siliyer epitel tarafından üretilen ve zonülleri kaplayan ya da yerine geçen EM nedeniyle, zonül bağlantılarında ayrışma ve zonül rüptürü görülebilmektedir (60). Bu nedenle, bu hastalarda fakodonezis sıktır ve spontan lens subluksasyonu ya da dislokasyonu görülebilir.

Histopatolojik olarak, bu zonüler zayıflığın, bölgesel olarak üretilen EM nedeniyle, pigmentsiz epitelin bazal membranından zonül liflerinin ayrılması sonucu olduğu görülmektedir (69). Fokal olarak EM ile kaplanmış olan zonüler liflerin, zonüler rüptüre neden olduğu belirtilmektedir (5).

Ön Kamara Açısı

Trabeküler ağdaki pigmentasyondan sorumlu en önemli nedenlerden biri de eksfoliasyon sendromudur (60). ES’de pigment, tipik olarak Schwalbe hattında veya bazen önünde yerleşmekte ve “Sampaolesi hattı” adını almaktadır (70). Klinik olarak bu pigmentasyon derecesi, GİB yüksekliği ile doğru orantılıdır (70). Trabeküler ağ hücreleri ve Schlemm kanalı hücrelerinde üretilen EM, Schlemm kanalında ve jukstakanaliküler dokularda dejeneratif değişikliklere neden olmaktadır (60).

Vitreus

EM, katarakt ekstraksiyonu sonrasında, vitreus yüzeyinde, arka kapsülde ve GİL’de görülebilmektedir (60). Bu da EM üretimi için kristalin lensin gerekli olmadığını gösteren bir bulgudur.

Optik Disk

ES olgularının lamina kribrozalarında belirgin elastozis gösterilmiştir (8). Bunun sonucunda oluşan normal elastik fibrillerin yıkımı ve elastotik madde birikiminin, glokomatöz optik sinir hasarına duyarlılığı artırmakta olduğu düşünülmektedir.

Disk alanı, nöroretinal rim alanı, rim/disk oranı, çukurluk alanı ve çukurluk hacmi değerlendirildiğinde, normotansif ES ve ES olmayan diğer göz arasında fark olmadığı görülmüştür (71). PAAG ve EG olguları karşılaştırıldığında, peripapiller koryoretinal atrofi sahaları arasında fark görülmemiştir (72).

2.1.5.8 Diğer Oküler Bulgular

Klinik olarak konjonktiva normal görülmesine rağmen, floresein anjiyografide düzenli limbal vasküler düzenin kaybolduğu ve ileri evrelerde neovaskülarizasyon bulunduğu görülmektedir (4). Ayrıca, ES olgularında Schirmer testinde daha düşük değerler ve gözyaşı kırılma zamanında kısalma görülmektedir (73).

2.1.5.9 Eşlik Eden Sistemik Durumlar

ES’de en tipik ve en iyi görülen klinik bulgular oküler olsa da, ES sistemik bir hastalıktır (74). Elektron mikroskopi ile, EM 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 (75). Damar duvarındaki EM’nin kollajen ve elastik fibriller ile yakın ilişkide olduğu görülmüş ve bunun da vasküler bütünlüğe etkisi olabileceği öne sürülmüştür (74).

Yapılan pek çok çalışmada ES ve sistemik hastalıklar ilişkisi değerlendirilmiştir, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, ES ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile yakın ilişki gösterilirken, diğerlerinde ES’de bu hastalıkların sıklığının artmadığı gösterilmiştir (76-79). Yine, ES ile abdominal aort anevrizması ilişkisinin gösterildiği çalışmalar olduğu gibi, bu ilişkinin görülmediği çalışmalar da mevcuttur (80, 81). Yapılan çalışmalarda, ES olgularında plazma homosistein seviyesinin arttığı gösterilmiştir (82, 83). Homosistein, vasküler oklüzyon riskini artırmakta ve venöz oklüzyonlar, EG’de sık görülmektedir (84). Ancak vasküler bozukluğun sık olduğu normal basınçlı glokom olgularında da hiperhomosisteinemi gösterilmesi nedeniyle, bunun EG’ye spesifik olmadığı düşünülmüştür (74). Bazı çalışmalardaki sensörinöral işitme kaybı ve ES ilişkisinden de, eksfoliasyon nedeniyle kohlear arterdeki vasküler patolojiler sorumlu tutulmuştur (85).

2.1.6 Eksfoliasyon Glokomu

Eksfoliasyon sendromu, glokomun belirlenebilen en sık nedenidir. Ekström'e (86) göre bu olgularda eksfoliasyon glokomu gelişimi için göreceli risk 9.8 kat, oküler hipertansiyon için 3.4 ila 67 kattır. Benzer olarak, Mitchell ve ark. (87) eksfoliasyon bulunan gözlerde EG riskinin 5 kat daha fazla olduğunu ve ES'nin bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir.

EG, çoğunlukla ciddi ve ilerleyici bir sekonder açık açılı glokomdur ve artmış aköz dışı akım direnci söz konusudur (70). Glokom gelişme mekanizmaları arasında trabeküler hücre disfonksiyonu, trabeküler ağın EM ya da pigment ile tıkanması söz konusudur (46). EM'nin trabeküler ağda birikmesine rağmen, en belirgin patoloji Schlemm kanalındaki dejenerasyon ve altındaki jukstakanaliküler dokudaki değişikliklerdir ve glokom riski, bu bölgede üretilen EM miktarı ile doğru orantılıdır (46).

EG, primer açık açılı glokom (PAAG) ile karşılaştırıldığında daha yüksek GİB ve diurnal dalgalanmaya sahiptir (4-6, 46). Bu hastalarda optik sinir hasarı daha sık ve daha ciddi görülmektedir (6). Bu olgularda medikal tedaviye yanıt daha kötü, tanı anında cerrahi ihtiyacı daha fazladır (4). Ön kamarada pigmentasyon belirgindir ve tek taraflı olgularda, EG olan tarafta pigmentasyon daha yoğundur (70). Bu olgularda, dilatasyon sonrası yoğun pigment ve eksfoliasyon materyali salınımı sonucu, ani GİB yükselmeleri görülebilir (6).

ES olgularında akut açık açılı glokom ile de karşılaşılabilir (46). Bu olgularda kırmızı göz, kornea ödemi ve 50 mmHg'dan yüksek GİB gibi akut açı kapanması glokomu bulguları mevcuttur, ancak ön kamara derinliği normaldir (88). Bunun nedeninin pupilla dilatasyon sonrası yoğun pigment ve eksfoliasyon materyali salınımı olduğu düşünülmektedir (88).

Yine ES olgularında, açı kapanması glokomu da görülebilir. Özellikle Doğu Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir (46). Açı kapanmasına neden olan pupiller blok; posterior sineşi, artmış iris kalınlığı ve rijiditesi ve zonül zaafiyeti nedeniyle lensin öne hareketine bağlıdır (46).

2.1.7 Eksfoliasyon Sendromunda Genetik

Mutasyon: DNA sekansındaki herhangi bir değişiklik, mutasyon olarak adlandırılır. Gen mutasyonları, anne-babadan kalıtım veya edinsel olmak üzere iki şekilde oluşur. Ebeveynden çocuğa aktarılan mutasyonlar herediter mutasyonlardır. Edinsel mutasyonlar, hücre bölünmesi sırasında oluşan DNA kopyalama hataları, iyonize radyasyon maruziyeti, mutajen olarak adlandırılan kimyasallara maruziyet ve viruslar tarafından enfeksiyon nedeniyle meydana gelebilir. Bunlar, bir sonraki nesile aktarılamazlar. Mutasyonlar çoğu zaman bir hastalık nedenidirler ve toplumda oldukça nadir olarak görülürler.

Polimorfizm: Toplumda %1'den daha sık görülen genetik değişikliklerdir ve DNA'daki normal varyasyon olarak düşünölebilecek kadar yaygındırlar. Polimorfizmler, kişiler arası pek çok normal farklılıktan da sorumludur; göz rengi, saç rengi, kan grubu gibi. Pek çoğunun insan sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olmamasına rağmen, bu varyasyonlardan bazıları belirli hastalıkları geliştirme riskini etkileyebilirler. Bunlar, genellikle bir hastalık değil, hastalığa yatkınlık nedenidirler.

Tek nükleotid polimorfizmi (*Single nucleotide polymorphism-SNP*): En sık görülen polimorfizm çeşididir ve sadece tek bir baz çiftini etkiler (89). İnsan DNA'sında normalde de görülür ve ortalama 300 nükleotidde bir rastlanırlar ki, insan genomunda yaklaşık 10 milyon SNP bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunlar biyolojik belirteçler olarak kullanılabilir (89). Bir gende ya da gene yakın bir düzenleyici bölgede bulunan SNP'ler gen fonksiyonunu etkileyerek hastalıklarda önemli rol oynayabilirler. Bazı SNP'ler hastalık nedeni olmamalarına rağmen bireyin belirli bir ilaca yanıtını, çeşitli çevresel etkenlere duyarlılığını veya belirli bir hastalık geliştirme riskini değerlendirmede yardımcı olabilirler. Yine bazı ailelerde, hastalık kalıtımını izlemede kullanılabilirler (89).

ES, tek bir kalıtım şeklinden çok, birden fazla gen ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir hastalıktır (7). Çeşitli yayınlarda, ES için farklı kalıtım şekilleri bildirilmiştir (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve maternal geçiş gibi) Hastalığın ileri yaşılar da tespit edilebilmesi de, 2 ya da daha fazla nesili içeren bir pedigree oluşturulmasını güçleştirmektedir (7).

Sverrisson ve ark.'nın (90) 55 yaş üzeri monozigot ikizler ile yaptığı çalışmada, ES için 5 ikiz konkordan, 3 ikiz diskordan olarak bulunmuştur. Ancak, diskordan ikizlerin ellili yaşlarında olduğu düşünüldüğünde, halen ES gelişiminin görülebileceği düşünülmüştür (90).

ES olgularının yakın akrabalarının incelendiği Pohjanpelto ve Hurskainen'in (91) yaptığı çalışmada, 40 yaş üzerinde ES, %8 oranında; 60 yaş üzerinde %14 oranında bulunmuştur. Benzer şekilde Aasved 25 ES ailesinde yaptığı çalışmada, 40 yaş üzerinde ES oranını %10 olarak bulmuştur (92). Bu oran, çalışmanın yapıldığı Norveç'te 40 yaş üzerindeki %1'lik ES sıklığından 10 kat fazladır ve bunun sonucunda, ES olgularının yakın akrabalarında, ES görülmesi için rölatif riskin 10 kat fazla olduğu öne sürülmüştür (92).

ES ile ilgili yapılan HLA çalışmaları da mevcuttur. Bir hastalıkta HLA ilişkisinin gösterilmesi, o hastalığın genetik kalıtımı olduğunu desteklemektedir (92). Yapılan çeşitli çalışmalarda ES olgularında, HLA A₁, A₃₃, B_{w35}, B₈, B₄₇, B₅₁, B₅₃, B₅₇, B₆₂, DR₃, DR₁₂ ve DR₁₃ daha sık; HLA B₁₂, B₁₇ ve DR₂ daha az olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmalar ES'nin genetik kalıtımını desteklese de halen HLA antijenin kendisinin ES gelişimi için predispozan faktör ya da bir belirteç olup olmadığı bilinmemektedir (92).

Gen ifadesi analizlerinde, EM'nin patolojik üretiminde rol oynayabilecek çeşitli gen sınıfları gösterilmiştir (93). Bunlar çoğunlukla hücre dışı matriks metabolizmasıyla (FBN1: fibrillin 1; TIMP1, TIMP2: doku metalloproteinaz inhibitörleri 1, 2; TGF- β 1: *transforming growth factor- β 1*), hücrel stres yanıtı ve düzenlenmesi (ADORA3: adenosin reseptör A3; CLU: *clusterin*; mGST-1: mikrozomal glutatyon-S transferaz 1) ile ilişkilidir (93).

Clusterin yanlış katlanmış hücre dışı proteinlerin birikimini engelleyen bir heterodimerik bir proteindir ve EM'nin hücre dışı alanda birikiminden sorumlu tutulmuştur (94). İki Alman toplumunda, CLU geninin 1 intronik SNP ile ilişkisi gösterilirken, İtalyan toplumunda benzer ilişki gösterilememiştir (10). Avusturalya'da yapılan bir başka çalışmada da CLU geninin farklı SNP ve haplotipleri ile ES ilişkili bulunmuştur (95). Elastin polimorfizmlerinin

değerlendirildiği bir çalışmada ilişki gösterilememiştir (96). TNF- α geni G308A polimorfizminin değerlendirildiği çalışmalarda Pakistan halkında AA ve GA genotipleri ES için yüksek riskli olarak bulunurken, bu ilişki Türkiye ve Avrupa’da yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (11, 97, 98). Yakın zamanda, Krumbiegel ve ark.’nın (13), hücre zarı işlevlerini ve kararlılığını düzenleyen nöral bir protein olan kontaktin ilişkili protein benzeri 2 (CNTNAP2) için 2 adet SNP ile ES ilişkisi, Alman toplumunda gösterilirken, İtalyan toplumunda görülmemiştir. Benzer şekilde Polonya’da yapılan çalışmada, CNTNAP2 polimorfizmleri ile ES ilişkisi gösterilememiştir (99). Yılmaz ve ark.’nın (12) yaptığı çalışmada apolipoprotein E gen varyantlarından ϵ 2 alelinin riski artırdığı ϵ 3 alelinin de koruyucu olduğu bulunmuştur.

Çeşitli kromozomal bölge çalışmalarında da bazı gen bölgeleri ile ES arasında ilişki saptanmıştır. Bunlar 2q16, 2q35-36, 3q13-q21, 18q12.1-21.33, 2q, 17p ve 19q’dur ve en güçlü ilişki 18q12.1-21.33 bölgesiyle gösterilmiştir. (8, 9). Kromozom 2, 17 ve 19 üzerindeki bölgeler, PAAG için de daha önce tanımlanmış bölgelerdir (9). Tespit edilen bölgelerden, 15q21.2 fibrillin-1 (15q21.1), 16q12.2 MMP2 (16q13), 19q12 APOE (19q13.2), Xp11.3 TIMP1 (Xp11.3-11.23)’i kodlayan bölgelere yakın bölgelerdir. Bu moleküllerin de ES patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (9).

2.2 Lizil Oksidaz Benzeri 1 Gen Polimorfizmleri ve Eksfoliasyon Sendromu

Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalarda, lizil oksidaz benzeri 1 (LOXL1)’i kodlayan genin sekans varyantları ile ES arasında kuvvetli ilişki bildirilmiştir (14). Şu an için LOXL1 glokom için en önemli genetik risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Lizil oksidaz (LOX), lizin ve hidroksilizin yan zincirlerinin oksidatif deaminasyonu ile bağ dokuda elastin ve kollajenin kovalen çapraz bağlanmasını hızlandıran enzim ailesidir (100, 101). Bu ailenin 5 üyesi bulunmaktadır; lizil oksidaz ve lizil oksidaz benzeri 1-4 (LOXL1-4). LOXL1 ise, özellikle tropoelastin çapraz bağlanmasında ve doku hasarı, fibrozis, kanser ve gelişimde elastik fibril

oluşumu, devamlılığı ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynamaktadır (100, 101).

2007’de Thorleifsson ve ark. (14), ES ve EG’nin 15q24.1’de bulunan LOXL1 geninde üç adet tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. En güçlü ilişki, LOXL1 geninin 1. intronunda bulunan rs2165241’in T alelinde görülmüştür. Diğer iki SNP, LOXL1 geni 1. ekzonda bulunan rs1048661 (R141L) ve rs3825942 (G135D)’dir. rs1048661 141. pozisyonda arjininin, lösin ile; rs3825942 153. pozisyonda glisinin, aspartat ile yer değişimine neden olmaktadır. rs1048661 G aleli ve rs3825942 G aleli, ES ve EG ile ilişkili olarak bulunmuştur (14).

LOXL1 SNP’leri, rs1048661 ve rs3825942 ile ES/EG ilişkisi Amerika, Avustralya, Avusturya, Almanya, İtalya, Finlandiya, Japonya, Hindistan, Çin, Güney Afrika, Kore, Pakistan, Polonya, Suudi Arabistan ve Uygur toplumlarında da araştırılmıştır (102-127). rs3825942 SNP’i için risk alleli Güney Afrika (A aleli) hariç diğer tüm toplumlarda G aleli olarak bulunmuştur (101-126). rs1048661 için ise risk aleli, Japonya, Çin, Kore ve Hindistan hariç tüm toplumlarda G aleli olarak bulunurken; bu bölgelerde yapılan çalışmalarda risk aleli T aleli olarak bulunmuş ya da ilişki gösterilememiştir (101-126).

Çeşitli çalışmalarda LOXL1 ve PAAG, normal basınçlı glokom (NBG), primer açı kapanması glokomu (PAKG) ya da pigmenter glokom (PG) ilişkisi araştırılmış, ancak anlamlı ilişki bulunamamıştır (110, 115, 116, 128-132).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mayıs 2011 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen 100 EG, 100 ES, 100 PAAG ve kontrol grubu olarak 100 birey dahil edildi. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurumu'ndan etik kurul onayı (12.05.2011, HEK 11/56) alındı. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tıp ve Sağlık Birimleri Komisyonu tarafından desteklendi (011 D04 101 016).

Çalışmaya katılan tüm bireylere görme keskinliği, pupilla dilatasyonu sonrası biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresiyle göz içi basıncı ölçümü ve merkezi kornea kalınlığı ölçümünü içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene; glokom hastalarında Humphrey Perimetri ile 24-2 SITA-Std görme alanı testi ve yaş, cinsiyet, sistemik hastalık öyküsü ve tedavileri, diğer göz hastalıkları öyküsü ve tedavisi, geçirilmiş göz cerrahileri ve aile öyküsünü içeren 20 soruluk bir anket uygulandı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

a. Eksfoliasyon sendromu grubu dahil edilme kriterleri:

1. Pupilla dilatasyon sonrası, bir ya da iki gözün ön segmentinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunması
2. İki gözde de tedavisiz GİB <22 mm Hg olması
3. İki gözde de glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olmaması
4. İki gözde de tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunmaması

b. Eksfoliasyon glokomu grubu dahil edilme kriterleri:

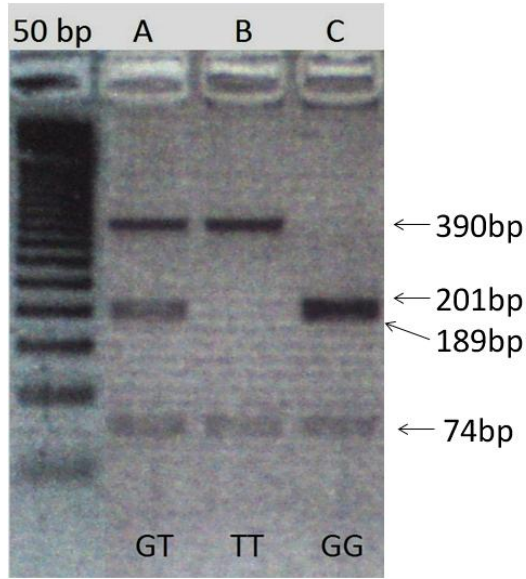
1. Pupilla dilatasyon sonrası, bir ya da iki gözün ön segmentinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunması
2. Bir ya da iki gözde GİB $\geq$ 22 mm Hg ya da tedaviyle kontrol altında olması
3. Bir ya da iki gözde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması
4. Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması

- c. Primer açık açılı glokom grubu dahil edilme kriterleri:
 1. Pupilla dilatasyon sonrası, her iki gözün ön segmentinde de (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunmaması
 2. Bir ya da iki gözde GİB ≥ 22 mm Hg ya da tedavi ile kontrol altında olması
 3. Bir ya da iki gözde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması
 4. Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması
- a. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:
 1. 55 yaş üzeri olma
 2. Pupilla dilatasyon sonrası, iki gözün ön segmentinde de (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliatif materyal bulunmaması
 3. İki gözde de tedavisiz GİB < 22 mm Hg olması
 4. İki gözde de glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olmaması

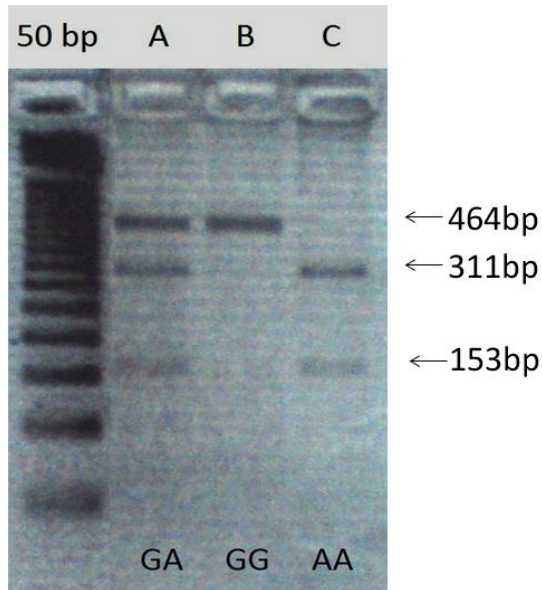
Moleküler Analiz

Çalışmanın moleküler analizleri, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Her bir hastadan ve kontrol grubundan alınan 5-10 ml periferik kan örneğinden amonyum asetat çöktürme yöntemiyle DNA ekstrakte edildi (133). LOXL1 geni 1. ekzonda yer alan rs1048661 (R141L) ve rs3825942 (G153D) bölgeleri, uygun primerler ile standart bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. PCR protokolü: 94°C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonunu takiben, 30 saniye boyunca 94°C'de denatürasyon aşaması uygulandı. Daha sonra, 58-55°C'ler arasında 30 saniyelik 6 siklus boyunca, sikluslar arasında 0.5°C azalacak şekilde primer bağlanma, 72°C'de 45 saniye boyunca 35 siklus sentez ve 72°C'de 5 dakika boyunca son sentez aşaması uygulandı. PCR işlemi ardından bu örnekler, %2'lik agaroz jelde yürütülerek doğru büyüklükte tek bant oluşumu gözlemlendi. Bu özelliğe sahip hasta örnekleri restriksiyon enzimleri, R141L için SmaI ile 25°C, G153D için HinfI ile 37°C'de 16 saat inkübe edildi. Kesimin sonucu, %3'lük agaroz jelde yürütülerek doğru büyüklükte bantların oluşumu ile gözlemlendi. Bu örneklerde genotiplendirme işlemi; rs1048661'de 464 baz çifti (bp) büyüklüğündeki örnek 201 bp, 189 bp ve 74 bp olarak ayrıldıysa GG (vahşi tip), 390 bp ve 74 bp olarak ayrıldıysa TT (homozigot varyant) ve bütün fragmanlar (390 bp, 201 bp, 189 bp ve

74 bp) mevcut ise GT (heterozigot varyant) olarak tanımlanarak yapıldı (Şekil 3.1). Benzer şekilde, rs3825942 için 464 bp büyüklüğündeki örnek enzim kesimi sonrasında halen intakt ise GG (vahşi tip), restriksiyon sonrası 311 bp ve 153 bp'lik fragmanlara ayrıldıysa AA (homozigot varyant) ve tüm fragmanlar (464 bp, 311 bp ve 153 bp) gözleniyorsa GA (heterozigot varyant) olarak genotiplendirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 rs1048661 için üç genotip paternini gösteren elektroferogram örneği



Şekil 3.2 rs3825942 için üç genotip paternini gösteren elektroferogram örneği

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu belirlendikten sonra, elde edilen aleller istatistik olarak değerlendirildi. Bireylerin her iki SNP için risk değerleri ve %95 güven aralığında (%95 GA) göreceli olasılık oranları (“*odds ratio*” [OR]), SPSS versiyon 16.0 (IBM, Armonk, NY) ile hesaplandı. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi; sayısal ölçümlerde, 4 grup karşılaştırıldığında, parametrik değerler için tek yönlü varyans analizi, nonparametrik değerler için Kruskal Wallis testi; 2 grup karşılaştırıldığında, parametrik değerler için bağımsız gruplarda t testi, nonparametrik değerler için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 100 ES, 100 EG, 100 PAAG ve 100 kontrol olgusu dahil edildi. Bu olguların ortalama yaşları ES grubunda 70.78 ± 8.75 yıl, EG grubunda 72.51 ± 8.31 yıl ve PAAG grubunda 67.70 ± 9.33 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunda ortalama yaş 66.04 ± 5.69 yıl olarak bulundu (Tablo 4.1). Gruplar karşılaştırıldığında, ES ve EG gruplarında yaş ortalamasının, PAAG ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamaları

Çalışma Grupları	Ortalama yaş $\pm$ SD (yıl)
ES	70.78 ± 8.75
EG	72.51 ± 8.31
PAAG	67.70 ± 9.33
Kontrol	66.04 ± 5.69

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom

ES grubunda olguların 44'ü erkek, 56'sı kadın; EG grubunda olguların 52'si erkek, 48'i kadın; PAAG grubunda olguların 46'sı erkek, 54'ü kadın; kontrol grubunda ise olguların 33'ü erkek, 67'si kadındı. Cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0.053$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı

	ES	EG	PAAG	Kontrol
Erkek	44	52	46	33
Kadın	56	48	54	67
Toplam	100	100	100	100

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom

Ek oküler patolojiler (yaşa bağıli makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, vb.), ES (%31) ve kontrol (%23) gruplarında birbirlerine benzer ancak EG (%16) ve PAAG (%12) gruplarına göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0.05$). Benzer şekilde eşlik eden sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı vb.), ES (%75) ve kontrol (%80) gruplarında birbirlerine benzer ancak EG (%68) ve PAAG (%63) gruplarına göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0.040$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların ek oküler patolojiler ve eşlik eden sistemik hastalıklarının dağılımı

	ES	EG	PAAG	Kontrol
Ek oküler patoloji (%)	31	16	12	23
Eşlik eden sistemik hastalıklar (%)	75	68	63	80

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom

Ailede glokom öyküsü, EG (%25) ve PAAG (%33) gruplarında ES (%7) ve kontrol (%8) grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplarda ailede glokom öyküsü sıklığı

	ES	EG	PAAG	Kontrol
Ailede glokom öyküsü (%)	7	25	33	8

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom

Görme keskinlikleri, ES (0.51 ± 0.28) ve EG (0.46 ± 0.32) grupları, PAAG (0.66 ± 0.23) ve kontrol (0.67 ± 0.23) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük ($p<0.001$); ortalama GİB, EG (16.0 [7-46] mm Hg) ve PAAG (16.0 [10-31] mm Hg) gruplarında, ES (13.5 [8-22] mm Hg) ve kontrol (13.0 [8-19] mm Hg) grubuna

göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Merkezi kornea kalınlığı (MKK), ES grubunda 531.96 ± 37.1 μm , EG grubunda 520.95 ± 41.8 μm , PAAG grubunda 532.27 ± 39.5 ve kontrol grubunda 528.05 ± 31.9 μm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.169$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların klinik bulguları

	ES	EG	PAAG	Kontrol	p
Görme keskinliği (ortalama $\pm$ SD)	0.51 $\pm$ 0.28	0.46 $\pm$ 0.32	0.66 $\pm$ 0.23	0.67 $\pm$ 0.23	<0.001
GİB (mm Hg) [ortanca (aralık)]	13.5 (8-22)	16.0 (7-46)	16.0 (10-31)	13.0 (8-19)	<0.001
MKK (μm) (ortalama $\pm$ SD)	531.96 $\pm$ 37.1	520.95 $\pm$ 41.8	532.27 $\pm$ 39.5	528.05 $\pm$ 31.9	0.169

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom, GİB: Göz içi basıncı, MKK: Merkezi kornea kalınlığı

İki SNP için de dağılım, Hardy-Weinberg eşitliğine uygun bulundu. rs1048661 için T aleli, ES grubunda %12, EG grubunda %13, PAAG grubunda %28.5 ve kontrol grubunda %29 olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında ES ve EG gruplarında, kontrol grubuna göre T aleli istatistiksel olarak daha az bulunduğu görüldü (ES için $p=2.54\times10^{-5}$, OR=0.334, %95 GA: 0.198-0.564; EG için $p=8.56\times10^{-5}$, OR=0.366, %95 GA: 0.219-0.611) (Tablo 4.6 ve 4.7).

Tablo 4.6. rs1048661'in eksfoliasyon sendromu ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması

	ES	Kontrol	OR (%95 GA)	χ^2	p
T	24	58	0.334 (0.198-0.564)	17.733	2.54×10^{-5}
G	176	142			

ES: Eksfoliasyon sendromu

Tablo 4.7. rs1048661'in eksfoliasyon glokomu ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması

	EG	Kontrol	OR (%95 GA)	χ^2	p
T	26	58	0.366 (0.219-0.611)	15.431	8.56x10 ⁻⁵
G	174	142			

EG: Eksfoliasyon glokomu

ES ve EG gruplarının, rs1048661 alel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.622) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. rs1048661'in eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması

	ES	EG	OR (%95 GA)	χ^2	p
T	24	26	1.176 (0.617-2.243)	0.243	0.622
G	176	174			

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu

PAAG grubu ile kontrol grubunda rs1048661'in alel dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.912) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. rs1048661'in primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması

	PAAG	Kontrol	OR (%95 GA)	χ^2	p
T	57	58	0.976 (0.633-1.505)	0.012	0.912
G	143	142			

PAAG: Primer açık açılı glokom

rs3825942 için bakıldığında, ES ve EG olgularının hiçbirinde A aleli görülmezken, kontrol grubunun %16'sında A aleli bulunmaktaydı. Bu gruplar karşılaştırıldığında, A alel sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=3.69x10⁻⁹, OR=0.025, %95 GA: 0.003-0.188) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. rs3825942'nin eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu grupları ile kontrol grubunun alel dağılımlarının karşılaştırılması

	ES/EG	Kontrol	OR (95% GA)	χ^2	p
A	0	32	0.025 (0.003-0.188)	34.783	3.69x10 ⁻⁹
G	200	168			

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu

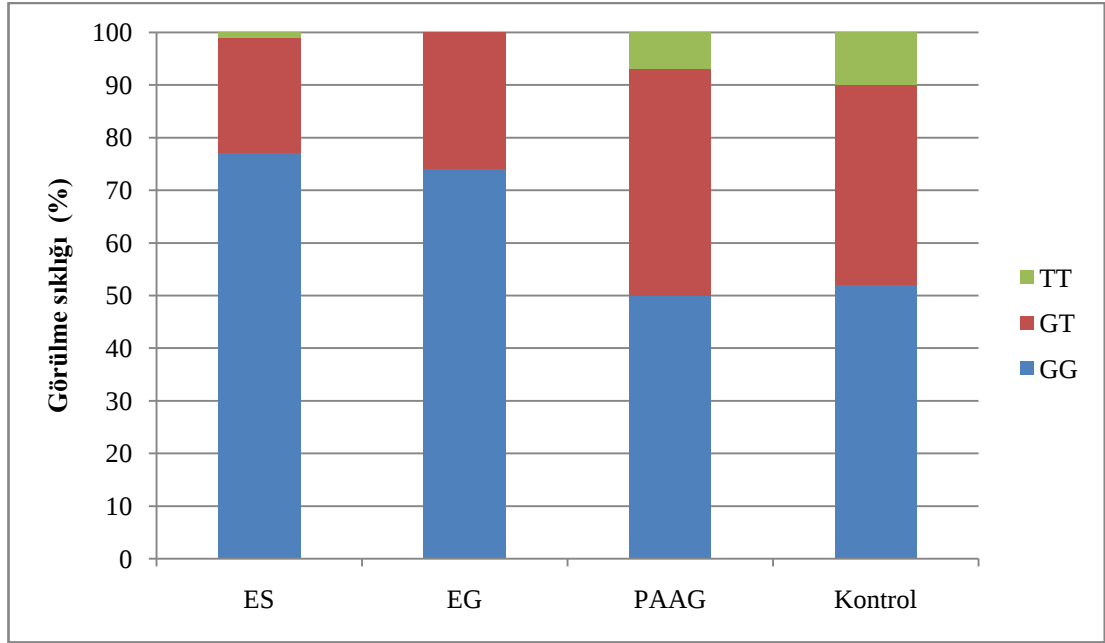
rs3825942 için A aleli, PAAG grubunda % 21 oranında bulundu ve bu sıklık kontrol grubu A alel sıklığı ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı (p=0.225) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. rs3825942'nin primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının alel dağılımlarının karşılaştırılması

	PAAG	Kontrol	OR (95% GA)	χ^2	p
A	42	32	1.370 (0.830-2.280)	1.472	0.225
G	158	168			

PAAG: Primer açık açılı glokom

Genotip dağılımlarına bakıldığında, rs1048661 için ES grubunda GG genotipi %77, GT genotipi %22, TT genotipi %1; EG grubunda GG genotipi %74, GT genotipi %26 olarak görülürken TT genotipine rastlanmadı. PAAG grubunda GG genotipi %50, GT genotipi %43 ve TT genotipi %7; kontrol grubunda GG genotipi %52, GT genotipi %38 ve TT genotipi %10 olarak bulundu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. rs1048661 için grupların genotip dağılımı (ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom)

Gruplar karşılaştırıldığında, rs1048661 için ES ve EG grubunda TT genotipi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az bulundu (ES için $p=2.64 \times 10^{-4}$, OR=0.068, %95 GA: 0.008-0.544; EG için $p=3.20 \times 10^{-4}$, OR=0.064, %95 GA: 0.080-0.513) (Tablo 4.12 ve 4.13).

Tablo 4.12. rs1048661 için eksfoliasyon sendromu ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	ES	Kontrol	OR* (95% GA)	χ^2	p
TT	1	10	0.068 (0.008-0.544)	16.475	2.64×10^{-4}
GT	22	38			
GG	77	52			

*Odds oranı (OR) TT genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

ES: Eksfoliasyon sendromu

Tablo 4.13. rs1048661 için eksfoliasyon glokomu ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	EG	Kontrol	OR* (95% GA)	χ^2	p
TT	0	10	0.064 (0.080-0.513)	16.091	3.20×10^{-4}
GT	26	38			
GG	74	52			

*Odds oranı (OR) TT genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

EG: Eksfoliasyon glokomu

ES ve EG grupları rs1048661 genotip dağılımları açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.590$) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. rs1048661 için eksfoliasyon sendromu ve eksfoliasyon glokomu gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	EG	ES	OR* (95% GA)	χ^2	p
TT	0	1	0.520 (0.046-5.855)	0.290	0.590
GT	26	22			
GG	74	77			

*Odds oranı (OR) TT genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu

rs1048661'in genotip dağılımı açısından PAAG ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.645$) (Tablo 4.15).

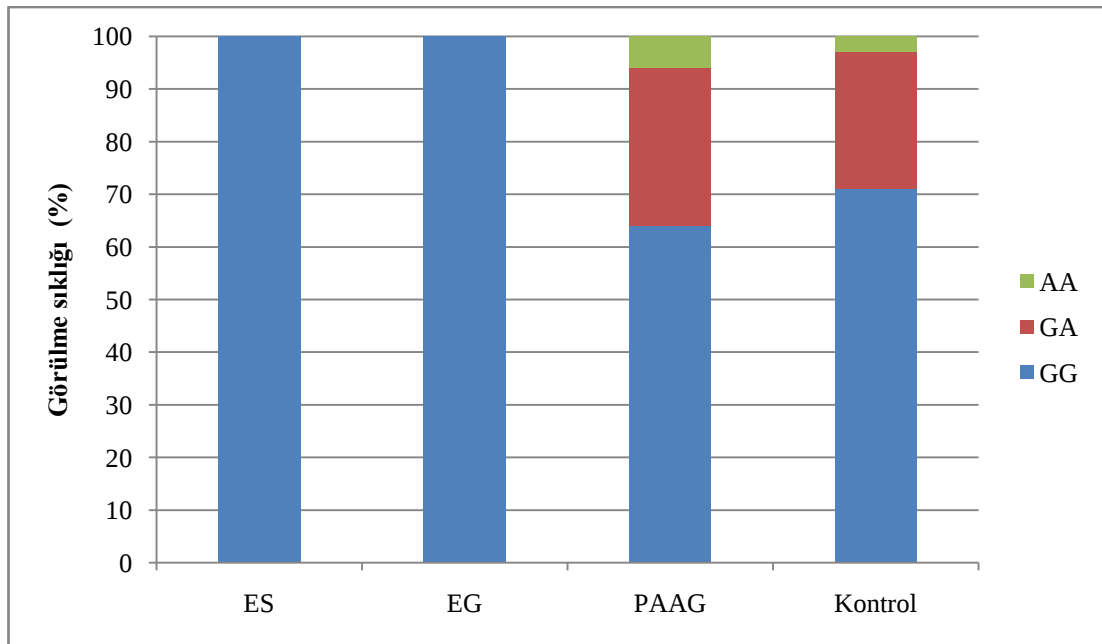
Tablo 4.15. rs1048661 için primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	PAAG	Kontrol	OR* (95% GA)	χ^2	p
TT	7	10	0.728 (0.257-2.062)	0.877	0.645
GT	43	38			
GG	50	52			

*Odds oranı (OR) TT genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

PAAG: Primer açık açılı glokom

rs3825942 için genotip dağılımına bakıldığında, ES ve EG grubundaki bütün bireylerde GG genotipi bulunduğu görüldü. PAAG grubunda GG genotipi %64, GA genotipi %30, AA genotipi %6 oranında ve kontrol grubunda ise GG genotipi %71, GA genotipi %26 ve AA genotipi % 3 oranında bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. rs3825942 için grupların genotip dağılımı (ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu, PAAG: Primer açık açılı glokom)

Gruplar genotip dağılımları açısından karşılaştırıldığında, ES ve EG grubunda GG genotipinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ($p=1.55 \times 10^{-8}$, OR=42.083, %95 GA: 5.610-315.708) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. rs3825942 için eksfoliasyon sendromu/glokomu ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	ES/EG	Kontrol	OR* (95% GA)	χ^2	p
AA	0	3	0.178 (0.020-1.628)	34.783	3.69x10 ⁻⁹
GA	0	26			
GG	100	71			

*Odds oranı (OR) AA genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

ES: Eksfoliasyon sendromu, EG: Eksfoliasyon glokomu

Genotip dağılımı açısından rs3825942 için PAAG ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.476) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. rs3825942 için primer açık açılı glokom ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının karşılaştırılması

	PAAG	Kontrol	OR* (95% GA)	χ^2	p*
AA	6	3	2.219 (0.533-9.239)	1.618	0.476
GA	30	26			
GG	64	71			

*Odds oranı (OR) AA genotipinin GG genotipi ile karşılaştırılmasından elde edildi.

PAAG: Primer açık açılı glokom

Çalışılan iki SNP'in hastalık üzerindeki etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. rs3825942 ile beraber değerlendirildiğinde, rs1048661'in etkinliği istatistiksel olarak anlamlı kalırken (p=8.45x10⁻⁸), rs3825942'nin etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.997). Yine iki SNP'in etkinliği ile beraber değerlendirildiğinde, kadın cinsiyet hastalık için koruyucu olarak bulundu (p=0.001) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA	p
rs1048661 (T)	0.326	0.208-0.509	8.45x10 ⁻⁸
rs3825942 (A)	<0.001		0.997
Cinsiyet (Kadın)	0.527	0.358-0.776	0.001

TARTIŞMA

Eksfoliasyon sendromu, tanısı klinik olarak konulan, göz içi ve göz dışı dokularda hücre dışı fibriler materyalin anormal üretimi ve birikimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (4). Hem toplum tabanlı hem de pedigri tabanlı yapılan çalışmalar, ES patogenezinde genetik faktörlerin katkısı olduğunu göstermektedir (7, 92, 134). Kalıtımda, inkomplet penetranslı otozomal dominant geçiş ve son yıllarda maternal geçişin rol oynadığı düşünülmekle beraber, tek bir kalıtım şekli gösterilememiştir (134). Mevcut bulgular, ES’de birden fazla genetik ve çevresel faktörün katkısı olduğunu göstermektedir (7, 92, 134). ES ile ilişkili olarak bazı kromozom bölgeleri de tespit edilmiştir (2q16, 2q35-36, 3q13-q21 gibi) (8). Bin mikrosatellit belirteçi ile yapılan bir çalışmada da, 18q12.1-21.33 bölgesi ile güçlü, 2q, 17p ve 19q bölgeleri ile zayıf ilişki tespit edilmiştir (9). Yapılan genom çalışmalarında, CLU, TNF- α , APO E, CNTNAP2 gen varyantları ile ES arasında ilişki tespit edilmiştir (10-13). Son dönemde, LOXL1 gen varyantları ile ES ve EG arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (14). Günümüzde, LOXL1 gen polimorfizmleri glokom için en önemli genetik risk faktörüdür.

2007’de Thorleifsson ve ark.’nın İzlanda ve İsveç’te 274 EG, 55 ES, 291 PAAG olgusu ve 14672 bireyden oluşan kontrol grubunun değerlendirildiği çalışmada, Illumina Hap300 chip kullanılarak 304250 SNP değerlendirilmiştir (14). Sonuç olarak, 15q24.1 kromozom bölgesinde bulunan LOXL1 geninde 3 adet SNP’in, ES ve EG ile ilişkili ancak PAAG ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Bunlardan rs2165241, LOXL1 geninin 1. intronunda, rs1048661 ve rs 3825942 1. ekzonunda bulunmaktadır (14). rs1048661 varyantında 141. kodonda arjinin yerine lösin (Arg141→Leu, R141L), rs3825942 varyantında ise 153. kodonda glisin yerine aspartat (Gly153→Asp, G153D) kodlanmaktadır. rs2165241’in T aleli, rs1048661’in G aleli ve rs3825942’nin G alelinin, ES ve EG için risk alelleri olduğu tespit edilmiştir (14). Aynı çalışmada, dört olası haplotipten yalnızca üçü olgularda görülmüştür. Bunlar arasında en düşük riske sahip olan (G,A) haplotipi olarak bulunmuştur. (G,A) ile karşılaştırıldığında (G,G)’nin riski, yaklaşık 27 kat; (T,G)’nin 8.9 kat artırdığı gösterilmiştir. Çalışma grubunda (T,A) haplotipi görülmemiştir. Bu model incelendiğinde, yüksek risk haplotipi olan (G,G) haplotipinden iki kopya

taşıyan bireylerin riski, (G,A) haplotipinden 2 kopya taşıyan bireylere göre 700 kat fazla; genel toplum ile karşılaştırıldığında 2.47 kat fazla olarak bulunmuştur (14). Yine aynı çalışmada, rs1048661 ve rs3825942'nin genotipleri bilinen bireylerin adipoz dokusundaki LOXL1 ifadesi değerlendirilmiştir. Sonuçta, rs1048661'in G alelinden bir kopya taşıma ile LOXL1 ifadesinin %7.7 oranında azaldığı gösterilirken, rs3825942'nin G aleli ile LOXL1 ifadesi arasında ilişki görülmemiştir (14).

LOX enzim grubu, lizin ve hidroksilizin yan zincirlerinin oksidatif deaminasyonu ile, bağ dokuda elastin ve kollajenin kovalen çapraz bağlanma tepkimesini hızlandıran enzim ailesidir (100, 101). LOX ve LOXL1, 7 ekzondan oluşan benzer bir ekzon yapısına sahiplerdir. Aralarındaki sekans farklılığı, enzim aktivasyonu, substrat tanıma ve bağlanmadan sorumlu N-terminalini kodlayan 1. ekzonda bulunmaktadır (135). İki enzim de in vitro olarak tropoelastini substrat olarak kullanmakta ancak elastogenezdaki rolleri henüz kesin olarak bilinmemektedir. LOXL1'in, tropoelastin ve fibulin-5'e bağlanarak elastogenez bölgelerindeki elastik mikrofibril yapımında rol oynadığı saptanmıştır (135).

LOXL1 gen varyantları ile ES, EG, PAAG, NBG, pigment dispersiyonu sendromu (PDS), PG ve PAKG arasındaki ilişki dünyada pek çok yazar tarafından değerlendirilmiştir.

Challa ve ark.'nın (103) yaptığı, Amerika'daki beyaz ırkın değerlendirildiği çalışmada, EG ile rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, Yang ve ark.'nın (136) Utah bölgesinde yaptığı çalışmada EG ile rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli ilişkili bulunmuştur. Fan ve ark.'nın (105) Kuzeydoğu Amerika bölgesinde, etnik köken ayrımı yapmaksızın ES, EG ve PAAG grubunu değerlendirdiği çalışmada, rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli ES ve EG ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, yapılan haplotip ilişkisi değerlendirildiğinde, ES/EG grubunda en sık görülen haplotip rs2165241-rs1048661-rs3825942 için (T,G,G) olarak bulunmuştur. Fingert ve ark.'nın (104) Ortabatı Amerika bölgesinde yaptığı çalışmada değerlendirilen ES olgularında, rs1048661'in G aleli, rs3825942'nin G aleli risk aleli olarak bulunmuş ve haplotip ilişkisi değerlendirmesi yapıldığında Thorleifsson ve ark.'nın çalışmasıyla

benzer olarak (G,G) ve (T,G) haplotipleri ES için yüksek riskli ve (G,A) haplotipi en düşük riskli olarak bulunurken, çalışma grubunda (T,A) haplotipine rastlanmamıştır. Aragon-Martin ve ark.'nın (102) Amerika ve 12 Avrupa ülkesinden bireyler ile yaptığı çalışmada, ES ve EG olgularında rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli daha sık gözlenmiştir. Aynı çalışmada, iki lokus haplotip değerlendirmesinde eksfoliasyon gruplarında rs1048661-rs3825942 için (G,G); rs1048661-rs2165241 için (G,T) ve rs3825942-rs2165241 için (G,T) haplotipi anlamlı olarak ilişkili bulunurken; üçlü haplotip değerlendirmesinde en yüksek riskin (G,G,T) (rs1048661-rs3825942-rs2165241) haplotipinde olduğu görülmüştür. Latin Amerikan toplumunda Jaimes ve ark.'nın (137) yaptığı çalışmada ise rs2165241'in T aleli ve rs3825942'nin G alelinin ES ve EG ile ilişkili olduğu gösterilirken, farklı olarak ES ve EG ile rs1048661 arasında ilişki görülmemiştir. Yine diğer toplumlardan farklı olarak, haplotip değerlendirmesinde rs3825942-rs1048661-rs2165241 için (G,G,T) en sık görülen haplotiptir ve orta derecede bir risk artışına neden olmakta (OR:1.9); sıklıkla görülen (T,G,T) haplotipi ise en yüksek risk artışına sebep olmaktadır (OR:3.2) (137). Diplotip değerlendirmesi yapıldığında, rs3825942 ve rs2165241 için (G,T) haplotipinden iki kopyaya sahip bireyler için hesaplanan OR:2.6; rs1048661 ve rs3825942 için (G,G) haplotipinden iki kopyaya sahip bireyler için hesaplanan göreceli olasılık oranı 0.9'dur ve bu durum diğer çalışmalarla farklılık göstermektedir (137).

Avrupa'da yapılan çalışmalara bakıldığında, Pasutto ve ark.'nın (109) Alman ve İtalyan toplumunda yaptığı çalışmada, rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES ve EG ile ilişkili bulunmuş ve en yüksek riskin rs1048661-rs3825942 için (G,G) haplotipine ait olduğu görülmüştür. Yine Almanya'da Wolf ve ark.'nın (110) EG, NBG ve PG olgularının LOXL1 geninde bulunan 7 SNP (rs1284049, rs2165241, rs893818, rs1530169, rs750460, rs3825942 ve rs1048661) için genotiplendirildiği çalışmada, hiçbir SNP, NBG ve PG ile ilişkili bulunmazken, rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli, rs893818'in G aleli, rs1530169'un C aleli, rs750460'ın A aleli EG ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, rs1048661 ve rs3825942'ye göre diğer SNP'ler değerlendirildiğinde, bu ilişki ortadan kalkmıştır. Aynı çalışmada, rs1048661-rs3825942 için haplotip değerlendirmesi yapıldığında önceki çalışmalara benzer

olarak (G,G) haplotipinin en yüksek; (G,A) haplotipinin en düşük riske sahip olduğu görülmüş, ancak yine bu grupta (T,A) haplotipine rastlanmamıştır. Mossböck ve ark.'nın (108) Avusturya'da yaptığı çalışmada, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES ve EG ile ilişkili bulunmuş ve iki lokus haplotip değerlendirmesinde (G,A) haplotipine göre (G,G) ve (T,G) haplotipleri yüksek riskli olarak bulunmuştur. Hewitt ve ark.'nın (107) Avustralya'daki beyaz ırk ile yaptığı çalışmada da rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli ile ilişkili bulunmuştur. Finlandiya'da ES, EG ve PAAG olgularının genotiplendirildiği çalışmada, rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES ve EG ile ilişkili bulunurken, PAAG ile ilişki gösterilememiştir (111). Aynı çalışmada, iki lokus haplotip değerlendirildiğinde rs1048661-rs3825942 için (G,G) haplotipi; üç lokus değerlendirildiğinde de rs1048661-rs3825942-rs2165241 için (G,G,T) haplotipinin en yüksek riske sahip olduğu görülmüştür (111). Üç SNP'in de değerlendirildiği Malukiewicz ve ark.'nın (125) Polonya'da yaptığı çalışmada, ES ile rs1048661 arasında ilişki gösterilemezken, rs2165241'in T aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES için risk alelleri olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, yapılan haplotip değerlendirmesinde rs1048661-rs3825942-rs2165241 için (G,G,T) haplotipinin ES için en yüksek riski taşıdığı görülmüştür. Benzer olarak, Micheal ve ark.'nın (124) Pakistan'da yaptığı çalışmada da, EG ile rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli ilişkili olarak bulunmuştur. Suudi Arabistan'da Abu Amero ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada, ES ve EG olgularında rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli risk aleli olarak tespit edilmiştir. Amerika, Avrupa, Pakistan ve Suudi Arabistan'dan bildirilen bu sonuçlar ile bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalar ile uyumlu olarak, her iki SNP için G aleli, ES ve EG gruplarında anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Japonya, Çin, Hindistan ve Kore'de yapılan, LOXL1 gen varyantlarının değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, diğer toplumların sonuçlarına göre farklı sonuçlar görülmektedir. Japonya'da yapılan Hayashi ve ark.'nın (117) çalışmasında, beyaz ırktan farklı olarak rs1048661'in T alelinin ES ve EG'de daha sık bulunmuş ve bu SNP için T alelinin göreceli olasılık oranı 99.8 olarak hesaplanmıştır. Beyaz ırk ile benzer olarak, ES ve EG için rs3825942'nin G aleli, risk aleli olarak bulunmuştur. Haplotip değerlendirmesi yapıldığında, rs1048661-rs3825942 için (T,G) haplotipinin

en yüksek riskli haplotip olduğu görülmüş ve beyaz ırkta en yüksek riske sahip olan (G,G) haplotipine bu grupta yalnızca %0.8 oranında rastlanmıştır (117). Mori ve ark. (114) ve Mabuchi ve ark.'nın (116) çalışmalarında da ES için rs1048661'in T aleli, rs3825942'nin G aleli risk aleli olarak tespit edilmiştir. Yine beyaz ırktan farklı olarak Japon toplumunda, ES ve EG grubunda, rs2165241 için bazı çalışmalarda C aleli risk aleli olarak bulunmuştur (112, 115). Fuse ve ark.'nın (113) yaptığı çalışmada ise ilişki gösterilememiştir. Çin'de yapılan çalışmalarda da rs2165241'nin C aleli, rs1048661'in T aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES ve EG ile güçlü ilişkili olarak bulunmuştur (119, 120, 130). Kore'de Sagong ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada, Doğu Asya'dan bildirilen çalışmalar ile uyumlu olarak, rs2165241'nin C aleli, rs1048661'in T aleli ve rs3825942'nin G aleli, ES ve EG ile ilişkili olarak bulunmuştur. rs1048661 için beyaz ırk ve sarı ırk arasındaki alel sıklığı farklılığı etnik farklılık ile açıklanmış ve bu fark nedeniyle rs3825942 en önemli risk SNP'i olarak düşünülmüştür (123). İlginç olarak, Çin'de yaşayan Uygur toplumunda, Çin'den bildirilen yayınların aksine, ancak beyaz ırk ile uyumlu olarak, ES ve EG grubunda rs2165241'in T aleli, rs1048661'in G aleli ve rs3825942'nin G aleli risk aleli olarak tespit edilmiştir (127). Bu durum, rs1048661 ve rs2165241'in risk aleli farklılığının yalnızca etnik nedenlerden kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

rs3825942'nin G aleli esas risk aleli olarak düşünülürken, Güney Afrika'dan bildirilen yayınlar bu düşünce ile çelişmektedir (121, 122). Bu grupta rs1048661'in G aleli beyaz ırk ile uyumlu olarak risk aleli olarak tespit edilirken, hem beyaz ırk hem de sarı ırktan farklı olarak, rs3825942'nin ES için risk aleli, A aleli olarak bulunmuştur (121, 122). Beklenmeyen bu sonuç da, LOXL1 gen varyantlarının ES patogeneğinde tek başına rol oynamadığını, diğer çevresel ve genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlara göre, rs1048661'in T aleli ve rs3825942'nin A aleli ES ve EG gelişimi açısından koruyucu faktörler olarak ele alınabilir. Özellikle rs3825942'nin A aleli OR:0.025 olmasıyla en önemli koruyucu faktör gibi görülmektedir. Ancak, iki SNP ve cinsiyetin beraber değerlendirildiği lojistik regresyon analizi yapıldığında, rs3825942 anlamlı kalmamaktadır. Bu nedenle, ES ve EG için esas riski değiştiren faktör, rs1048661'in T aleli olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, LOXL1 gen varyantları ile PAAG, PAKG, PDS, PG, ve NBG ile ilişki gösterilememiştir (110, 115, 116, 129-133). Bizim çalışmamızda da PAAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında rs1048661 ve rs3825942 alel ve genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda, Türkiye’de rs1048661’in G aleli ve rs3825942’nin G aleli, ES ve EG için risk aleli olarak belirlenirken, bu aleller ile PAAG arasında ilişki gösterilememiştir. Sonuçlar Amerika ve Avrupa’dan bildirilen yayınlar ile uyumlu bulunmuştur. Thorleifsson ve ark. (14) tarafından yapılan ilk çalışmada ES ve EG ile güçlü ilişkili olarak bulunan, LOXL1’in intronik varyantı rs2165242’nin diğer iki SNP’le beraber değerlendirildiğinde anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da sadece 1. ekzonda bulunan iki SNP, rs1048661 ve rs3825942 değerlendirilmiştir.

LOXL1 gen varyantları ile ES/EG ilişkisinin değerlendirildiği hiçbir çalışmada ES grubu ile EG grubu arasında iki SNP’in alel ve genotip dağılımları arasında fark görülmemiştir (138). Bizim çalışmamızda da, ES ve EG grupları arasında rs1048661 ve rs3825942’nin alel ve genotip dağılımları arasında fark bulunmamıştır. Bu durum, LOXL1 geni risk varyantlarının GİB yükselmesinde değil hastalığın başlangıcında rol oynadıklarını düşündürmektedir.

Dünyada LOXL1 gen varyantları ve ES ilişkisinin değerlendirildiği bütün toplumlarda, rs3825942 varyantı, primer risk aleli olarak bildirilmiştir (138). Bu varyant, ES olgularının %95-100’ünde görülmüş ve ortalama göreceli olasılık oranı 10.89 olarak hesaplanmıştır (138). rs1048661 için ise, beyaz ırka göre Japonya, Çin, Hindistan ve Kore’de farklı alelin sıklığı fazla bulunmuş ya da ilişki saptanmamıştır (112-120, 123). Bu varyantlar, normal popülasyonda da %88’e varan yüksek sıklıklarda görülmektedir (134). Bizim çalışmamızda da, kontrol grubunda rs1048661’in risk varyantı %71 ve rs3825942’nin risk varyantı %84 oranında saptanmıştır. rs3825942’nin G aleli için sensitivite %100, spesifisite %3; rs1048661’in G aleli için sensitivite %95.7, spesifisite %13 olarak bildirilmiştir (134). Yani, LOXL1 risk varyantları için uygulanacak bir genetik testin sensitivitesi oldukça yüksek, ancak spesifisitesi düşük olacaktır (134). Bu, sonunda ES ve EG gelişecek hastaların belirlenebileceği, ancak ES veya EG gelişmeyecek hastaları belirlemenin güç olacağı anlamına gelmektedir ki, bu da tek başına alel

değerlendirmesinin kullanımını sınırlamaktadır. Yine, ES ve EG olguları arasındaki alel sıklığı da birbirleriyle benzer olduğu için hangi olgularda glokom gelişeceğini tahmin etmek mümkün değildir (134).

İlginç olarak, Güney Afrika toplumunda, diğer toplumlarda esas risk varyantı olarak bildirilen rs3825942'nin G alelinin aksine A alelini, rs1048661 içinse diğer toplumlarla benzer olarak G aleli risk aleli olarak bulunmuştur (121, 122). Bu durum ES patogenezinde, rs3825942'nin rolünün sorgulanmasına ve LOXL1 promotor veya diğer düzenleyici bölgelerini etkileyen varyantların varlığını düşündürmektedir (7). Sonuç olarak, bu varyantların etkilerinin diğer genler veya çevresel etkenlerle modifiye edilmekte olduğu düşünülmektedir (7).

Schlötzer-Schrehardt ve ark. (139), LOXL1 mRNA'nın bütün oküler dokularda (kornea, trabeküler ağ, iris, lens, siliyer cisim, koroid ve retina) ifade edildiğini tespit etmişlerdir ve ES'nin en yoğun tutulumunun görüldüğü iriste en fazla, kornea ve retinada en az olduğunu göstermişlerdir. LOXL1 ifadesi, esas olarak hücre içinde tespit edilmiş, ancak konjonktiva stroması, lamina kribroza ve kan damarı duvarları üzerindeki elastik fibriller boyunca hücre dışı mRNA ifadesine de rastlanmıştır (139). Aynı çalışmada, 25 ES olgusunun ve 25 sağlıklı bireyin LOXL1 genotipleri ve ES evrelerine göre, oküler dokulardaki LOXL1 ifadesi değerlendirilmiştir. rs1048661'in risk varyantı, ES (%40) ve kontrol (%48) grubunda benzer sıklıkta görülürken, rs3825942'nin G aleline ES (%100) olgularında kontrol (%52) grubuna göre daha sık rastlanmıştır (139). Bu çalışmada, ES ve kontrol grubunda rs1048661'in risk aleline sahip bireylerin oküler dokularında LOXL1 ifadesinin yaklaşık %20 azaldığı ve GG genotipine sahip bireyler ile GT ve TT genotipine sahip bireyler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak rs3825942'nin G alelinin esas risk varyantı olduğu düşünülmese de LOXL1 ifadesine etkisi olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, rs3825942'nin enzim aktivasyonu ve/veya substrat bağlanmasında fonksiyonel etkisi olabileceği düşünülmektedir (139).

ES evrelerine göre değerlendirildiğinde, erken evre ES'de LOXL1 ifadesinin %26 oranında arttığı ancak ilerleyen evrelerde belirgin olarak (~%20) azaldığı görülmüş; son dönem glokomu olan eksfoliasyon olgularında da bu azalma %40 olarak saptanmıştır (139). Ancak, evrelere göre LOXL1 ifadesindeki değişikliğin

rs1048661 genotipleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, LOXL1'in ES'nin erken dönemlerinde, EM fibril oluşumunda aktif rol oynadığı ve LOXL1 ifadesinin, artmış LOXL1 birikimini dengelemek için, hastalığın ilerleyen evrelerinde azaldığı öne sürülmüştür (139). Azalan LOXL1'in elastin yapımı dengesine olumsuz etkisinin olduğu ve lamina kribroza gibi dokularda elastotik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Schlötzer-Schrehardt ve ark.'nın (140) yakın zamanda yaptığı bir çalışmada lamina kribrozadaki elastik protein, kollajenler ve LOXL1 ifadesi değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada, sağlıklı lamina kribroza yapısında, LOXL1'in esas lizil oksidaz izoformu olduğu tespit edilmiştir. PAAG olguları ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında erken dönem ve ileri evre ES olgularında (glokom olan ya da olmayan) mRNA ve protein düzeyinde LOXL1 ve elastik fibril bileşenlerinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (140). Bu azalmış LOXL1 ve elastik protein ifadesi, elastik fibrillerde belirgin yapısal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgulara hastalığın en erken evrelerinde de rastlanması nedeniyle, lamina kribrozadaki yapısal değişikliklerin uzun süreli ve yüksek GİB etkisinden değil, LOXL1 düzenlenmesindeki farklılıklar sonucu oluşan, elastik fibril yapım dengesindeki değişiklikler nedeniyle olduğu öne sürülmüştür (140). Bu değişikliklerin de ES olgularında, daha düşük stres seviyelerinde dahi, GİB nedeniyle oluşan optik sinir hasarına daha hassas olmasına ve bunun sonucunda da EG'de diğer glokom tiplerine göre, aynı GİB'de dahi daha fazla glokomatöz hasarın görülmesine neden olduğu düşünülmektedir (140). LOXL1 risk varyantlarına göre değerlendirildiğinde, rs1048661'in G aleline sahip kontrol ve ES olgularının lamina kribrozalarında LOXL1 ifadesinin %18 oranında azaldığı ancak rs3825942 varyantlarının etkisinin olmadığı gösterilmiştir (140). Bu durum, LOXL1 seviyelerini yalnızca rs1048661'in etkilediğini bildiren diğer yayınlar ile uyumludur. Ancak, hem ES hem de kontrol grubunda rs1048661'in risk genotipinin benzer dağılımı ve risk alellerinin toplumlar arasında değişiklik göstermesi, LOXL1 düzenlemesini etkileyen diğer genetik ve çevresel faktörlerin varlığını göstermektedir (140). Bununla ilgili olarak, LOXL1 düzenlemesini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği, in vitro Tenon kapsülü fibroblastları üzerinde yapılan bir çalışmada, TGF- β 1, oksidatif stres, UV ışını ve hipoksinin LOXL1 ifadesini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (141).

Göz dokularındaki normal elastik fibrillerinde LOXL1 çok az görülmesine rağmen, ES olgularında EM birikimleri içinde küme şeklinde LOXL1 görülmektedir (7). Hatta LOXL1, hücre içi ve hücre dışı EM birikimlerinin esas bileşeni ve iyi bir belirteçi olarak düşünülmektedir. EM fibril birikimlerinde LOXL1, tropoelastin ve fibrillin-1, LTBP 1-2, emilin ve virtonektin gibi elastik fibril bileşenleri ile birlikte bulunmaktadır. Bunun aksine, bu enzimin normalde bağlandığı fibulin-5, EM fibrillerinde görülmemektedir (7). Bu duruma, rs3825942'nin risk varyantının LOXL1 aktivasyonu, işlenmesi veya substrat özgüllüğünü değiştirerek, EM fibrillerindeki lizin rezidüleri ile fibrillin-1 gibi çözünebilir elastik matriks proteinlerinin çözünmez hale getirilmesi, kümelenmesi ve çapraz bağlanmasına yol açarak neden olduğu öne sürülmektedir (7).

Sonuç olarak, yapılan bu çalışma, Türkiye'de ES, EG ve PAAG olgularında LOXL1 geni risk varyantlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, beyaz ırka ait bireylerde yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bu risk alellerini belirlemek eksfoliasyon sendromu patogenezi tam olarak açıklayamamakla beraber, genetik tarama testleriyle riskli genotipe sahip bireyler belirlenebilirse, bu bireylere ES gelişimi için risk tayini yapılabilir, hastaların takip sıklıkları ve hatta tedavi stratejileri buna göre değiştirilebilir.

ES patogenezi açıklayabilmek için ileride diğer LOXL1 polimorfizmleri, LOXL1 risk varyantlarına eşlik eden faktörler, lizil oksidaz ve diğer lizil oksidaz benzeri proteinlerin (LOXL2, LOXL3, LOXL4) polimorfizmlerinin araştırılması, LOXL1 polimorfizmlerinin klinik ilişkisinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi uygun görülmektedir. Mevcut literatür bilgisi ile ES patogenezinin açıklanmasında, LOXL1 gen varyantları tek başına yeterli olmadığından diğer ilişkili olabilecek genler ve bu genlerin polimorfizmleri ve çevresel faktörlerin de araştırılması önerilmektedir.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen ES, EG, PAAG ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. Ek oküler patoloji ve eşlik eden sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde, EG ve PAAG grupları birbirleriyle benzer, ES ve kontrol grupları da birbirleriyle benzer olarak bulundu. ES ve kontrol grubunda, diğer gruplarla karşılaştırıldığında ek oküler patoloji ve eşlik eden sistemik hastalık sıklığı istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu.
3. Ailede glokom öyküsü, glokom gruplarında (EG ve PAAG) birbiriyle benzer ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu.
4. Görme keskinliği, eksfoliasyon gruplarında (ES ve EG) birbirleriyle benzer, ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük saptandı.
5. GİB, glokom gruplarında (EG ve PAAG) birbirleriyle benzer, ancak diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu.
6. Merkezi kornea kalınlığı gruplar arasında farklılık göstermedi.
7. rs1048661 ve rs3825942'nin, ES ve EG ile ilişkili olduğu görüldü.
8. ES ve EG için, her iki SNP'in G alelinin risk aleli olduğu; rs1048661 için T, rs3825942 için A alellerinin koruyucu aleller olduğu bulundu.
9. Tüm gruplarda rs1048661 için en sık görülen genotip GG idi. Bunu GT ve TT izlemekteydi.

10. rs1048661 için GG genotipi, ES ve EG gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu.
11. rs1048661 için, PAAG grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alel ve genotip dağılımı arasında istatistiksel fark görülmedi.
12. rs1048661 için ES ve EG grubu birbiriyle karşılaştırıldığında alel ve genotip dağılımı arasında fark görülmedi.
13. ES ve EG gruplarındaki tüm olgularda rs3825942'nin GG genotipi görüldü. PAAG ve kontrol gruplarında rs3825942 için en sık görülen genotip GG idi. Bunu GA ve AA izlemekteydi.
14. rs3825942 için GG genotipi, ES ve EG gruplarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu.
15. İki SNP ve cinsiyetin değerlendirildiği lojistik regresyon analizi yapıldığında, rs1048661 istatistiksel olarak anlamlı kalırken, rs3825942 anlamlı kalmadı.
16. Kadın cinsiyet ES/EG gelişimi için koruyucu faktör olarak bulundu.
17. rs3825942 için PAAG grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alel ve genotip dağılımı arasında istatistiksel fark görülmedi.
18. rs3825942 için ES ve EG grubu birbiriyle karşılaştırıldığında alel ve genotip dağılımı arasında istatistiksel fark görülmedi.

KAYNAKLAR

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-242.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
3. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 2011;377:1367-1377.
4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
5. İrkeç M, Bozkurt B. Pseudoexfoliation and glaucoma. *Contemp Ophthalmol* 2009;8:1-7.
6. İrkeç M. Clinical features of exfoliative glaucoma. In: Hallo G, Konstas AGP, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savona-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 119-124.
7. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18:30-36.
8. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma--new insights from LOXL1 gene associations. *Exp Eye Res* 2009;88:776-785.
9. Lemmelä S, Forsman E, Sistonen P, Eriksson A, Forsius H, Jarvela I. Genome-wide scan of exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4136-4142.
10. Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E, Zenkel M, Weber BH, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Reis A. Exploring functional candidate genes for genetic association in german patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2796-2801.
11. Khan MI, Micheal S, Rana N, Akhtar F, den Hollander AI, Ahmed A, Qamar R. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism G-308A with pseudoexfoliative glaucoma in the Pakistani population. *Mol Vis* 2009;15:2861-2867.
12. Yılmaz A, Tamer L, Ateş NA, Çamdeviren H, Değirmenci U. Effects of apolipoprotein E genotypes on the development of exfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2005;80:871-875.
13. Krumbiegel M, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U, Uebe S, Zenkel M, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E, Becker C, Ekici AB, Weber BH, Nurnberg P, Kruse FE, Reis A . Genome-wide association study with DNA pooling

identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011;19:186-193.

14. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Stefansdottir G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-1400.

15. Tarkkanen A, Kivela T. John G. Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:151-154.

16. İrkeç M. Senil psödoeksfoliyasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir klinik, immünolojik ve histokimyasal bir inceleme: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara; 1978.

17. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:71-85.

18. Krause U, Alanko HI, Karna J, Miettinen R, Larimi T, Jaanio E, Ollila OI, Takala J. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:120-122.

19. 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.

20. 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.

21. Alpay H, Ersoy G. Psödoeksfoliyasyon sendromu (İstatistiksel bir çalışma). *T Oft Gaz* 1989;19:63-66.

22. Arıtürk N, Oge I, Yücel OE: Exfoliation syndrome in middle east and black sea area of Turkey. In: 5th International Glaucoma Symposium- IGS Final Program and Book of Abstracts, 2005; A 72.

23. Çumurcu T, Kılıç R, Yoloğlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1007-1011.

24. 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.

25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Bartholomew RS. Pseudocapsular exfoliation in the Bantu of South Africa. II. Occurrence and prevalence. *Br J Ophthalmol* 1973;57:41-45.
30. Konstas AG, Ritch R, Bufidis T, Morales J, Qi Y, Streeten BW. Exfoliation syndrome in a 17-year-old girl. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1063-1067.
31. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol* 2011;11:18.
32. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:118-124.
33. Arnarsson A, Jonasson F, Damji KF, Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Sasaki H. Exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study: risk factors for baseline prevalence and 5-year incidence. *Br J Ophthalmol* 2010;94:831-835.
34. Futa R, Shimizu T, Furuyoshi N, Nishiyama M, Hagihara O. Clinical features of capsular glaucoma in comparison with primary open-angle glaucoma in Japan. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:214-219.
35. Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:112-115.
36. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:726-729.
37. Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67:383-385.
38. Crittendon JJ, Shields MB. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. II. Characteristics of patient population and clinical course. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:103-106.

39. Henry JC, Krupin T, Schmitt M, Lauffer J, Miller E, Ewing MQ, Scheie HG. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987;94:545-552.
40. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:214-218.
41. Gharagozloo NZ, Baker RH, Brubaker RF. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992;114:473-478.
42. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1986;93:803-807.
43. Arnarsson A, Damji KF, Sasaki H, Sverrisson T, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the reykjavik eye study: five-year incidence and changes in related ophthalmologic variables. *Am J Ophthalmol* 2009;148:291-297.
44. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Morphology of exfoliation syndrome. In: Holló G, Konstas AG, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savona-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 35-42.
45. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:5-27.
46. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res* 2003;22:253-275.
47. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Assouti M, Mela EK, Exarchou A, Giannelou I, Gotsis SS, Ziouti N, Vynios DH, Tripathi BJ, Tripathi RC. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res* 2004;28:5-10.
48. Lamari F, Katsimpris J, Gartaganis S, Karamanos NK. Profiling of the eye aqueous humor in exfoliation syndrome by high-performance liquid chromatographic analysis of hyaluronan and galactosaminoglycans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;709:173-178.
49. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, Shetty V, Thomas S, Yang A, Liebmann J, Ghiso J, Ritch R. Proteomic analysis of exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1447-1457.
50. Schlotzer-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;38:970-984.
51. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73:765-780.

52. Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Connective tissue growth factor and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in patients with exfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36:540-545.
53. Browne JG, Ho SL, Kane R, Oliver N, Clark AF, O'Brien CJ, Crean JK. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3660-3666.
54. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134:879-883.
55. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1117-1125.
56. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Holló G, Katsimbris IE, Georgiadis N, Ritch R. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003;87:353-356.
57. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:241-247.
58. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-937.
59. Wilson MR, Easterbrook-Smith SB. Clusterin is a secreted mammalian chaperone. *Trends Biochem Sci* 2000;25:95-98.
60. Thygesen J: Ocular clinical findings in exfoliation syndrome. In: G H, Konstas AG, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savona-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 107-114.
61. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed, II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1101-1120.
62. Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC. Pseudoexfoliative disease of the lens: a study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol* 1977;61:462-472.
63. Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. [Early diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. A clinical electron microscopy correlation of the central, anterior lens capsule]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997;211:296-300.
64. Brooks AM, Gillies WE. Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 1983;67:249-254.

65. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U: Exfoliation keratopathy: corneal endothelial decompensation in exfoliation syndrome. In: Holló G, Konstas AG, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 75-79.
66. Schlötzer-Schrehardt UM, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111:666-674.
67. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000;107:1111-1124.
68. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1755-1761.
69. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;118:730-743.
70. Puska P: Development of exfoliative glaucoma. In: Holló G, Konstas AGP, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 99-102.
71. Küchle M, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Occurrence of pseudoexfoliative material in paraciliary structures in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:124-130.
72. Tezel G, Tezel TH. The comparative analysis of optic disc damage in exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:744-750.
73. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:406-409.
74. 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.
75. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-1756.
76. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-687.
77. 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.

78. 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.
79. 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.
80. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-360.
81. 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.
82. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:41-46.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Ekström C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:189-195.
87. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319-1324.
88. Gillies WE, Brooks AM. The presentation of acute glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:101-106.
89. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999;234:177-186.
90. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Chronic open-angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma* 1999;8:134-139.

91. Pohjanpelto P, Hurskainen L. Studies on relatives of patients with glaucoma simplex and patients with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1972;50:255-261.
92. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, Loftsdottir M, Sverrisson T, Thorgeirsson E, Jonasson F, Gottfredsdottir M, Allingham RR. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet* 1998;19:175-185.
93. Zenkel M, Poschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3742-3752.
94. Zenkel M, Kruse FE, Junemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1982-1990.
95. Burdon KP, Sharma S, Hewitt AW, McMellon AE, Wang JJ, Mackey DA, Mitchell P, Craig JE. Genetic analysis of the clusterin gene in pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis* 2008;14:1727-1736.
96. Fan BJ, Figuieredo Sena DR, Pasquale LR, Grosskreutz CL, Rhee DJ, Chen TC, Delbono EA, Haines JL, Wiggs JL. Lack of association of polymorphisms in elastin with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:432-436.
97. Tekeli O, Turaçlı ME, Egin Y, Akar N, Elhan AH. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:1815-1818.
98. Mossböck G, Renner W, El-Shabrawi Y, Faschinger C, Schmut O, Wedrich A, Zimmermann C, Weger M. TNF-alpha -308 G>A and -238 G>A polymorphisms are not major risk factors in Caucasian patients with exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:518-522.
99. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Linkowska K, Grzybowski T, Kazmierczak K. Analysis of CNTNAP2 polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 2012.
100. Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88:660-672.
101. Lucero HA, Kagan HM. Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2304-2316.
102. Aragon-Martin JA, Ritch R, Liebmann J, O'Brien C, Blaauw K, Mercieca F, Spiteri A, Cobb CJ, Damji KF, Tarkkanen A, Rezaie T, Child AH, Sarfarazi M. Evaluation of LOXL1 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:533-541.

103. Challa P, Schmidt S, Liu Y, Qin X, Vann RR, Gonzalez P, Allingham RR, Hauser MA. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:146-149.
104. Fingert JH, Alward WL, Kwon YH, Wang K, Streb LM, Sheffield VC, Stone EM. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the midwestern United States. *Am J Ophthalmol* 2007;144:974-975.
105. Fan BJ, Pasquale L, Grosskreutz CL, Rhee D, Chen T, DeAngelis MM, Kim I, del Bono E, Miller JW, Li T, Haines JL, Wiggs JL. DNA sequence variants in the LOXL1 gene are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a U.S. clinic-based population with broad ethnic diversity. *BMC Med Genet* 2008;9:5.
106. Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, Li T, Haines JL, Wiggs JL. LOXL1 promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a U.S. Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2372-2378.
107. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, Wang JJ, Baird PN, Dimasi DP, Mackey DA, Mitchell P, Craig JE. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet* 2008;17:710-716.
108. Mossböck G, Renner W, Faschinger C, Schmut O, Wedrich A, Weger M. Lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) gene polymorphisms and exfoliation glaucoma in a Central European population. *Mol Vis* 2008;14:857-861.
109. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lammer R, Weber BH, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Reis A. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1459-1463.
110. Wolf C, Gramer E, Muller-Myhsok B, Pasutto F, Gramer G, Wissinger B, Weisschuh N. Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in German patients with normal tension glaucoma, pigmentary glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:136-141.
111. Lemmelä S, Forsman E, Onkamo P, Nurmi H, Laivuori H, Kivela T, Puska P, Heger M, Eriksson A, Forsius H, Järvelä I. Association of LOXL1 gene with Finnish exfoliation syndrome patients. *J Hum Genet* 2009;54:289-297.
112. Ozaki M, Lee KY, Vithana EN, Yong VH, Thalamuthu A, Mizoguchi T, Venkatraman A, et al. Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3976-3980.
113. Fuse N, Miyazawa A, Nakazawa T, Mengkegale M, Otomo T, Nishida K. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. *Mol Vis* 2008;14:1338-1343.

114. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hitora-Takeshita H, Nakano M, et al. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Mol Vis* 2008;14:1037-1040.
115. Tanito M, Minami M, Akahori M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A, Iwata T. LOXL1 variants in elderly Japanese patients with exfoliation syndrome/glaucoma, primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, and cataract. *Mol Vis* 2008;14:1898-1905.
116. Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Japanese patients with primary open angle glaucoma and exfoliation syndrome. *Mol Vis* 2008;14:1303-1308.
117. Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y, Nakanishi H, Yoshimura N. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *Am J Ophthalmol* 2008;145:582-585.
118. Ramprasad VL, George R, Soumittra N, Sharmila F, Vijaya L, Kumaramanickavel G. Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India. *Mol Vis* 2008;14:318-322.
119. Lee KY, Ho SL, Thalamuthu A, Venkatraman A, Venkataraman D, Pek DC, Aung T, et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation in the Chinese. *Mol Vis* 2009;15:1120-1126.
120. Chen L, Jia L, Wang N, Tang G, Zhang C, Fan S, Liu W, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. *Mol Vis* 2009;15:2349-2357.
121. Rautenbach RM, Bardien S, Harvey J, Ziskind A. An investigation into LOXL1 variants in black South African individuals with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 2011;129:206-210.
122. Williams SE, Whigham BT, Liu Y, Carmichael TR, Qin X, Schmidt S, Ramsay M, et al. Major LOXL1 risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis* 2010;16:705-712.
123. Sagong M, Gu BY, Cha SC. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome in Koreans. *Mol Vis* 2011;17:2808-2817.
124. Micheal S, Khan MI, Akhtar F, Ali M, Ahmed A, den Hollander AI, Qamar R. Role of Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Pakistani patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Mol Vis* 2012;18:1040-1044.
125. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Linkowska K, Mielnik M, Grzybowski T, Sulima N. Analysis of LOXL1 single nucleotide polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e64-66.

126. Abu-Amero KK, Osman EA, Dewedar AS, Schmidt S, Allingham RR, Al-Obeidan SA. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a Saudi Arabian population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2010;16:2805-2810.
127. Mayinu XC. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uyghur population. *Mol Vis* 2011;17:1734-1744.
128. Abu-Amero KK, Osman EA, Azad MT, Allingham RR, Hauser MA, Al-Obeidan SA. Lack of association between LOXL1 gene polymorphisms and primary open angle glaucoma in the Saudi Arabian population. *Ophthalmic Genet* 2011.
129. Chakrabarti S, Rao KN, Kaur I, Parikh RS, Mandal AK, Chandrasekhar G, Thomas R. The LOXL1 gene variations are not associated with primary open-angle and primary angle-closure glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2343-2347.
130. Gong WF, Chiang SW, Chen LJ, Tam PO, Jia LY, Leung DY, Geng YQ, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in primary open-angle glaucoma in southern and northern Chinese. *Mol Vis* 2008;14:2381-2389.
131. Liu Y, Schmidt S, Qin X, Gibson J, Hutchins K, Santiago-Turla C, Wiggs JL, et al. Lack of association between LOXL1 variants and primary open-angle glaucoma in three different populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3465-3468.
132. Abu-Amero KK, Osman EA, Azad MT, Allingham RR, Hauser MA, Al-Obeidan SA. Lack of Association Between LOXL1 Gene Polymorphisms and Primary Open Angle Glaucoma in the Saudi Arabian Population. *Ophthalmic Genet* 2012;33:130-133.
133. Rao KN, Ritch R, Dorairaj SK, Kaur I, Liebmann JM, Thomas R, Chakrabarti S. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma-associated LOXL1 variations are not involved in pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:1254-1262.
134. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:88-91.
135. Thomassin L, Werneck CC, Broekelmann TJ, Gleyzal C, Hornstra IK, Mecham RP, Sommer P. The Pro-regions of lysyl oxidase and lysyl oxidase-like 1 are required for deposition onto elastic fibers. *J Biol Chem* 2005;280:42848-42855.
136. Yang X, Zabriskie NA, Hau VS, Chen H, Tong Z, Gibbs D, Farhi P, et al. Genetic association of LOXL1 gene variants and exfoliation glaucoma in a Utah cohort. *Cell Cycle* 2008;7:521-524.
137. Jaimes M, Rivera-Parra D, Miranda-Duarte A, Valdes G, Zenteno JC. Prevalence of high-risk alleles in the LOXL1 gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population. *Ophthalmic Genet* 2012;33:12-17.

138. Chen H, Chen LJ, Zhang M, Gong W, Tam PO, Lam DS, Pang CP. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of LOXL1 polymorphisms with glaucoma. *Mol Vis* 2010;16:167-177.
139. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GO, Reis A, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol* 2008;173:1724-1735.
140. Schlötzer-Schrehardt U, Hammer CM, Krysta AW, Hofmann-Rummelt C, Pasutto F, Sasaki T, Kruse FE, et al. LOXL1 Deficiency in the Lamina Cribrosa as Candidate Susceptibility Factor for a Pseudoexfoliation-Specific Risk of Glaucoma. *Ophthalmology* 2012.
141. Zenkel M, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8488-8495.