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

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE PSÖDOEKSFOLİASYON GLOKOMUNDA TGF-BETA SİNYAL YOLAĞI İLE SERUM MARESİN 1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma Tuğçe YAVUZ ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KOÇER

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Fatma Tuğçe YAVUZ ÖZTÜRK

Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof.Dr.İbrahim KOÇER 21.03.2023

Sınav tarihi:

24 / 04 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliasyon Glokomunda TGF-beta Sinyal Yolağı ile Serum Maresin 1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Belirlenme Tarihi :

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi

☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel

☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.İbrahim KOÇER	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.İlknur AKYOL SALMAN	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Emine ÇİNİCİ	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
KISALTMALAR VE SİMGELER ..... **v**
TABLOLAR DIZINI ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Glokom Tanımı 4
2.2. Risk Faktörleri 4
2.3. Glokom Patogenezi 5
2.3.1. Mekanik Teori 5
2.3.2. Vasküler Teori 5
2.3.3. Oksidatif Stres 6
2.3.4. İmmünolojik Teori 6
2.3.5. Nitrik Oksit 7
2.3.6. Genetik Faktörler 7
2.4. Glokom Sınıflandırması 8
2.5. Primer Açık Açılı Glokom 9
2.5.1. Primer Açık Açılı Glokom Klinik Bulguları 9
2.5.2. Primer Açık Açılı Glokom Prevalansı 10
2.5.3. Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri 10
2.6. Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfolyatif Glokom 13
2.6.1. Psödoeksfoliasyon Sendromu Patogenez 14
2.6.1.1. Oksidatif Stres ve PES 15
2.6.1.2. Ekstrasellüler Matriks ve PES 16
2.6.2. Psödoeksfoliasyon Sendromu Epidemiyoloji 18
2.6.3. Psödoeksfoliasyon Materyalinin Yapısı 19
2.6.4. Psödoeksfoliasyon Sendromunda Oküler Bulgular 19
2.6.4.1. Lens 19

2.6.4.2. İris 20
2.6.4.3 Kornea 20
2.6.4.4. Zonüller ve Siliyer Cisim 20
2.6.4.5. Arka Segment 21
2.6.4.6. Diğer Oküler Bulgular 21
2.6.5. Asimetrik Tutulum 22
2.7. TGF-BETA 22
2.7.1. TGF-Beta Reseptör ve Sinyal Yolakları 23
2.7.2. TGF-beta ve Oküler Fibrotik Patolojiler 26
2.8. Maresin 1 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 29
3.1. Hasta Seçimi 29
3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri 30
3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması 31
3.3. Numunelerdeki Tgf-Beta 1 ve Maresin 1 Düzeyinin Ölçümü 32
3.4. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇLAR 49
KAYNAKÇA 50
EKLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1. Etik Kurul Formu ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TABLOLAR DIZINI

Tablo 2.1. PES/PEM Patogenezinde rol oynayan Ekstrasellüler Matriks (ESM) Proteinleri 18
Tablo 2.2. Maresin 1'in immün hücreler üzerindeki etkileri.....28
Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri.....33
Tablo 4.2. Grupların TGF-Beta 1ve Maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması....36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. TGF-beta kanonik olmayan sinyal yolağı.....25
Şekil 2.2. Smad 2/3 bağlayıcı bölgeleri 25
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında yaşın dağılımı 34
Şekil 4.2. Çalışma gruplarında cinsiyetin dağılımı 35
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında TGF-beta 1'in dağılımı 37
Şekil 4.4. Çalışma gruplarında Maresin 1'in dağılımı 38
Şekil 4.5. Grupların TGF-Beta 1 düzeylerinin karşılaştırılması 39
Şekil 4.6. Grupların Maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması 39

KISALTMALAR VE SİMGELER

CLU : Clusterin

CTGF : Bağ Dokusu Büyüme Faktörü

DEN : Dietilnitrozamin

DHA : Dokosaheksaenoik asit

EGF : Epitelyal Büyüme Faktörü

ELN : Elastin

EMD : Epitelyal - Mezenkimal Dönüşüm

ESM : Ekstraselüler Matriks

NO : Nitrik Oksit

FBLN-2 : Fibulin-2

FBN-1 : Fibrilin-1

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

GAG : Glikozaminoglikan

GİB : Göz İçi Basıncı

HGF : Hepatosit Büyüme Faktörü

İGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

JAAG : Juvenil Açık Açılı Glokom

KAKG : Kronik Açı Kapanması Glokomu

KGF : Keratosit Büyüme Faktörü

LAP : Latency Associated Protein

LLC : Large Latent Complex

LOX : Lizil Oksidaz

LTBP 1 : Latent Transforme Edici Büyüme Fakötrü Beta 1

MKK : Merkez Kornea Kalınlığı

MMC : Mitomisin C

MMP : Matriks Metalloproteinaz

PAAG : Primer Açık Açılı Glokom

PAKG : Primer Açı Kapanması Glokomu

PAS : Periferik Ön Sineşi

PDGF **:** Trombosit Büyüme Faktörü

PEG **:** Psödoeksfolyatif Glokom

PEM **:** Psödoeksfolyatif Materyal

PES **:** Psödoeksfoliasyon Sendromu

PG **:** Proteoglikan

PMN **:** Polimorfonükleer hücreler

PVR **:** Proliferatif Vitreoretinopati

ROT **:** Reaktif Oksijen Türleri

RSLT **:** Retina Sinir Lifi Tabakası

TGF-BETA **:** Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

TIMP **:** Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri

VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme faktörü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ben ve asistan arkadaşlarımın iyi birer hekim ve cerrah olmasında büyük katkıları olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta anabilim dalı başkanımız, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. İbrahim KOÇER olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN, Prof. Dr. Orhan ATEŞ, Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ, Doç. Dr. Sadullah KELEŞ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÇALIŞKAN'a; tezimde çalışılan moleküllerin ölçümlerini gerçekleştiren ve tez çalışmamdan ilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Zekai HALICI'ya,

Asistanlığım süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız, aynı iş ortamını paylaşmanın yanı sıra iyi birer dost olarak hayatıma dahil olan diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bir aile olarak hep desteklerini hissettiğim değerli klinik hemşire, sekreter ve personellerine,

Son olarak; bugünlere gelmemde emekleri çok büyük olan, her zaman desteklerini ve sevgilerini yanımda hissettiğim başta anne ve babam olmak üzere canım aileme, zorlu asistanlık sürecimde bana her açıdan destek veren sevgili eşim Uz. Dr. Muhammet Uğur ÖZTÜRK'e, eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer tüm öğretmenlerim ve büyüklerime teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatma Tuğçe YAVUZ ÖZTÜRK

Erzurum-2024

ÖZET

Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliasyon Glokomunda TGF-Beta Sinyal Yolağı ile Serum Maresin 1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Psödoeksfolyatif sendrom (PES) ve psödoeksfolyatif glokomlu (PEG) olguların serum örneklerinde TGF-beta 1 ve Maresin 1 seviyelerini karşılaştırmak ve Maresin 1 düzeyi ile bu hastalıkların etyopatogenezi arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, karşılaştırmalı çalışmamıza 30 PES'li, 30 PEG'li ve rutin göz muayenesi normal olan 30 kontrol grubu olmak üzere toplamda 90 olgu dahil edildi. Bütün gruplardaki olgular ayrıntılı oftalmolojik muayeneden geçirildikten sonra aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç (GİB) değerleri ölçüldü. Humphrey otomatize görme alanı cihazı ile 30-2 standart eşik testi kullanılarak görme alanı ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara Retina Sinir Lifi Tabakası kalınlık (RSLT) ölçümü ve 'Gangliyon Cell Complex' (GCC) ölçümü yapıldı. Pakimetri ile merkezi kornea kalınlık (MKK) değerleri ölçüldü. Alınan serum örneklerindeki TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyi ölçümü ELİSA yöntemi ile gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları değerlendirmek için GraphPad Prism 5 sürümü kullanıldı. Parametrik değerleri karşılaştırmak için One Way ANOVA ve ardından Tukey HSD kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubunun yaş ortalaması 64.6±7.62 (51-78 yaş) iken, PES'li (grup 1) hastaların 71.03±5.50 (59-80 yaş), PEG'li (grup 2) hastaların ise 69.03±6.53 (51-79 yaş) idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında saptandı ($p = 0.001$). Grup 1 ve grup 2 arasında ise yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunun %53.3'ü kadın, %46.7'si erkek iken, PES'li (grup 1) hastaların %30'u kadın, %70'i erkek, PEG'li (grup 2) hastaların ise %40'ı kadın, %60'ı erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.181$). TGF-beta 1 değerleri kontrol grubunda 12,26 ± 2,01 (7,08-15,48 ng/ml), PES'li grupta 16,25 ± 1,39 (13,24-18,37 ng/ml) iken, PEG'li grupta 17,00 ± 1,41 (13,98-19,76 ng/ml) idi. Maresin 1 değerleri kontrol grubunda 1712,24 ± 122,62

(1471,2-1923,6 pg/ml), PES'li grupta 1571,92 ± 109,38 (1200,1-1758,5 pg/ml) iken PEG'li grupta 1458,67 ± 130,88 (1204,4-1593,2 pg/ml) idi.

TGF-Beta 1 düzeyleri PES'li ve PEG'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0,0001$). PES'li ve PEG'li serum TGF-Beta 1 seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark görülmedi. Maresin 1 seviyelerinin ise PES'li ve PEG'li grupta, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük olduğu; PEG'li grup Maresin 1 seviyelerinin de PES'li gruba kıyasla anlamlı bir şekilde düşük olduğu bulundu ($p<0,005$).

Sonuç: PES'li ve PEG'li hastaların serum TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu tespit ettik. Yüksek Maresin 1 düzeylerinin, TGF-beta 1'in dokudaki fibrojenik ve enflamatuar etkilerini inhibe ederek, PES ve PEG patogenezinde koruyucu bir role sahip olabileceği, dolayısıyla serum Maresin 1 seviyesinin, PES'li gözlerin PEG'e dönüşmesini engellemekte önemli bir endojen mediatör olabileceği söylenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eksfoliasyon sendromu, glokom, TGF-beta 1, patogenez, göz hastalıkları

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between TGF-Beta Signal Pathway and Serum Maresin 1 Level in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma

Purpose: To compare TGF-beta 1 and Maresin 1 levels in serum samples of the cases with pseudoexfoliation syndrome (PES) and pseudoexfoliation glaucoma (PEG), and to investigate the relationship between Maresin 1 level and the etiopathogenesis of these diseases.

Material and Methods: A total of 90 cases, 30 with PES, 30 with PEG, and 30 control groups with normal routine eye examination, were included in our prospective, comparative study. After the cases in all groups underwent detailed ophthalmological examination, intraocular pressure (IOP) values were measured with an applanation tonometer. Visual field measurements were made using the 30-2 standard threshold test with the Humphrey automated visual field device. Retinal Nerve Fiber Layer thickness (RNFL) measurement and 'Ganglion Cell Complex' (GCC) measurement were performed in all patients. Central corneal thickness (CCT) values were measured with pachymetry. Measurement of TGF-beta1 and Maresin 1 levels in the serum samples taken was performed by ELISA method. GraphPad Prism version 5 was used to evaluate statistical differences between groups. One Way ANOVA followed by Tukey HSD was used to compare parametric values. Statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

Results: While the average age of the control group was 64.6±7.62 (51-78 years), the mean age of PES (group 1) patients was 71.03±5.50 (59-80 years) and the PEG (group 2) patients was 69.03±6.53 (51-79 years). A significant difference in age between the groups was detected between the control group with group 1 and group 2 patients ($p = 0.001$). There was no significant difference in age between group 1 and group 2. While 53.3% of the control group was female and 46.7% was male, 30% of the patients with PES (group 1) were female and 70% were male; of the patients with PEG (group 2), 40% were female and 60% were male. There was no significant difference between the groups in terms of gender ($p = 0.181$). TGF-beta 1 values were

12.26 ± 2.01 (7.08-15.48 ng/ml) in the control group, 16.25 ± 1.39 (13.24-18.37 ng/ml) in the PES group, 17.00 ± 1.41 (13.98-19.76 ng/ml) in the PEG group. While Maresin 1 values were 1712.24 ± 122.62 (1471.2-1923.6 pg/ml) in the control group and 1571.92 ± 109.38 (1200.1-1758.5 pg/ml) in the PES group, in the group with PEG, it was 1458.67 ± 130.88 (1204.4-1593.2 pg/ml).

TGF-Beta 1 levels were found to be significantly higher in patients with PES and PEG compared to the healthy control group ($p<0.0001$). No significant difference was observed between serum TGF-Beta 1 levels with PES and PEG. Maresin 1 levels were significantly lower in the PES and PEG groups compared to the control group; Maresin 1 levels in the PEG group were found to be significantly lower compared to the PES group ($p<0.005$).

Conclusion: When serum TGF-beta 1 and Maresin 1 levels of patients with PES and PEG were compared with the control group; We found that there is an opposite connection between TGF-beta 1 and Maresin 1 levels. It can be said that high Maresin 1 levels may have a protective role in the pathogenesis of PES and PEG by inhibiting the fibrogenic and inflammatory effects of TGF-beta 1 in the tissue and therefore serum Maresin 1 level may be an important endogenous mediator in preventing the transformation of eyes with PES into PEG.

Key Words: Exfoliation syndrome, glaucoma, TGF-beta 1, pathogenesis, eye diseases

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, dünya çapında geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olup, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve retina ganglion hücrelerinin progresif hasarıyla karakterize kronik, progresif ve dejeneratif optik nöropatidir (1). Glokomlu hastaların çoğunun erken dönemde asemptomatik olması nedeniyle risk faktörleri mevcut olan hastaların belirli aralıklarla taranması gerekmektedir. Göz içi basıncı (GİB) düzeltilebilen tek risk faktörü olmakla birlikte ileri yaş, aile öyküsü, miyopi, ince santral korneal kalınlık, sistemik hastalıklar, kullanılan bazı kortikosteroid, antidepresan gibi sistemik ilaçlar da glokom gelişimi için diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır (2, 3).

Primer açık açılı glokom (PAAG) bu hastalığın en sık görülen formu olup, progresif retina ganglion hücre kaybı, optik disk başı çukurlaşması ve görme alanı kaybı ile karakterizedir (4). Sekonder glokom, bazı oküler patolojilerin ve çeşitli lokal, sistemik faktörlerin aköz hümör drenajını bozarak intraoküler basıncın yükselmesine ve görme alanı kaybı gibi görsel fonksiyonların bozulmasına yol açan glokom tipidir (5). Psödoeksfolyatif glokom (PEG) ise bir sekonder açık açılı glokom türüdür ve tüm glokomlu olguların %25'ini oluşturmaktadır. PEG, PAAG'ye göre göz içi basınçlarının daha yüksek seyretmesi, gün içinde dalgalanmalar göstermesi, tedaviye daha dirençli olması ve yüksek körlük riski taşıması açısından farklılık göstermektedir (6).

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), intra ve ekstraoküler dokularda anormal çapraz bağlı fibriler materyalin birikmesi ile ilişkili, sıklığı yaşla artan bir hücre dışı matriks bozukluğudur (7, 8). Ekstraoküler olarak kalp, vasküler yapılar, akciğerler ve meninksler gibi organlarda da biriktiği görülen eksfoliatif materyalin gözün daha çok ön segment yapılarında biriktiği bilinmektedir. Bu anormal fibriler materyalin aköz hümör drenaj yollarında birikmesi, çıkış direncine ve intraoküler basıncın artışına yol açarak bir sekonder açık açılı glokom tipi olan psödoeksfoliasyon glokomuna (PEG) zemin hazırlar.

PEG, retinal ganglion hücrelerinin progresif dejenerasyonu ile birlikte bu hücrelerin aksonlarının hasar görmesine ve periferik görme alanında daralmaya sebep olarak geri dönüşümsüz görme kaybına neden olmaktadır. PEG'li hastaların klinik seyri, primer açık açılı glokom olgularına göre daha kötü seyretmektedir. İlaçlara yanıtları daha kötü, cerrahi komplikasyon oranları daha yüksektir. Bu nedenle, PEG erken tanısı önem arz etmektedir (9). PES'in gelişmesindeki patofizyolojik süreç hala tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin bu süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). Daha önce yapılan çalışmalarda, PES ve PEG'li hastaların serumunda IL-6 gibi proenflamatuar sitokin seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür. Bu da PES/PEG patogenezinde enflamasyonun da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10).

TGF-beta 1, ekstrasellüler matriksin (ESM) yeniden şekillenmesinde ve psödoeksfolyatif materyalin (PEM) oluşmasında rol oynayan çok sayıda faktörün üretilmesine sebep olarak PES gelişimini teşvik eden profibrotik bir sitokindir. Yapılan araştırmalarda, PES ve PEG hastalarının aköz hümörlerinden alınan örneklerde yüksek TGF-beta1 konsantrasyonlarına rastlanmıştır. TGF-beta1, hem LOXL1 hem de PES fibrillerinin üretilmesinde önemli bir faktör olan fibrillin-1 ekspresyonunu tetiklemektedir. Ayrıca TGF-beta1, matriks metalloproteniazların ve bunların doku inhibitörlerinin aktivitelerini düzenleyerek ESM'nin bozulmasını önlemekte, sonuç olarak dokuda PEM birikimine ve fibrozise sebep olmaktadır(11, 12).

Omega-3'ten üretilen lipit mediatörler, akut enflamasyonun çözülmesinde ve immunmodülasyonda aktif rol oynamaktadırlar. Bir omega-3 yağ asidi olan dokosaheksaenoik asitten (DHA) sentezlenen ve antienflamatuar sürecin aktif bir mediyatörü olduğu düşünülen Maresin 1 ilk olarak insan makrofajlarında tanımlanmış olan bir endojen lipit mediatörüdür. Maresin 1'in; rezolvin D1, protektin gibi diğer DHA türevi lipit mediatörlerinden daha potent olduğu bilinmektedir. Ayrıca, maresin-1'in akut enflamasyonda nötrofil göçünü önlediği, doku yenilenmesine katkıda bulunduğu ve edinsel bağışıklıkta immün cevabı modüle ettiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir(13). Maresin 1'in nörolojik, respiratuar, enfeksiyöz, kardiyovasküler ve

kutanöz hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklardaki antienflamatuar rolü tanımlanmıştır(14).

Profibrojenik etkileri olan TGF-beta 1'in, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve antioksidan sistemin inhibisyonu üzerindeki etkileri bilinmektedir. Fibrozis sürecinde TGF-beta 1 salınımı ve ESM'deki değişiklikler, dokuda proenflamatuar cevaba neden olmaktadır(13). Aynı zamanda glokom patogenezinde artan TGF-beta düzeyleri, trabeküler ağ hücrelerinde matriks yapımını artırarak aköz drenaj yollarında tıkanıklığa neden olmaktadır. Maresin 1'in; birçok enflamatuar ve fibrotik hastalık patogenezinde rol oynayan TGF-beta 1 ve reseptörü üzerindeki inhibitör etkisi birçok çalışma ile desteklenmiş olsa da, halihazırda Maresin 1'in PES ve PEG patogenezindeki rolü ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Rodriguez ve arkadaşlarının hayvanlarda yaptıkları karaciğer fibrozis modelinde, Maresin 1 ile tedavi edilen grupta TGF-beta 1 seviyeleri daha düşük bulunmuş, beraberinde bu grupta daha az ESM birikimi ve fibrozis geliştiği görülmüştür. Ayrıca, Maresin 1'in antienflamatuar yanıtta, NF-kB p65 alt biriminin translokasyonunu inhibe ederken, Nrf2'nin aktivasyonunu artırdığı görülmüştür. Aktifleşen Nrf2'nin ise TGF-beta 1'in enflamatuar yolaklarını ve NF-kB'yi inhibe ederek hücre hasarındaki sitoprotektif rolü tanımlanmıştır(13, 15).

Tez çalışmamızda, Maresin 1'in; PES ve PEG patogenezinde önemli rol oynayan TGF-beta 1 ile ilişkisinden yola çıkarak, Maresin 1'in PES ve PEG etyopatogenezindeki rolü ve bu hastalıklar için sistemik bir biyobelirteç olabilirliği araştırılmıştır. Bu amaçla, psödoeksfoliatif sendromlu ve psödoeksfoliatif glokomlu hastaların serum Maresin-1 ve TGF-beta 1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glokom Tanımı

Glokom, retina gangliyon hücrelerinin progresif kaybı ve optik disk başının çukurlaşması ile karakterize, kademeli olarak periferik görme alanında daralmaya, ilerleyen dönemlerde ise merkezi görme kaybına neden olan, geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan, bir grup optik nöropatidir(16, 17).

Glokomun sebep olduğu retinal gangliyon hücre hasarı geri dönüşsüz olduğu için hastalığın tamamen bir tedavisi mümkün olmamaktadır ancak, göz içi basıncını düşüren tedavi seçenekleriyle birlikte hastalığın progresyonu önlenebilmektedir(16).

Çoğu glokom tipleri Mendel kalıtımı göstermemektedir. Ancak etnik gruplar glokom prevalansında göze çarpan farklılıklar gösterdiğinden dolayı, genetik ve ırksal özgeçmiş önem arz etmektedir(16). En sık sekonder glokom nedenlerinden olan psödoeksfoliasyon glokomu (PEG), psödoeksfoliasyon sendromunun (PES) yol açtığı bir glokom türüdür(18). PEG'in, primer açık açılı glokom (PAAG) türüne göre göz içi basınç değerlerinin (GİB) yüksek seyretmesi, diurnal varyasyon göstermesi ve periferik görme alanında daha hızlı kayba sebep olması nedeniyle prognozu daha kötü seyretmektedir(6).

2.2. Risk Faktörleri

Glokom, erken evrelerde asemptomatik olduğundan dolayı, risk faktörlerinin tanımlanması tarama programları için önem arz etmektedir. Glokom için tanımlanmış olan oküler risk faktörleri başlıca; artmış GİB, düşük oküler perfüzyon basıncı, ince kornea kalınlığı, miyopi ve optik disk hemorajisi olarak sayılabilirken, başlıca sistemik risk faktörleri; ileri yaş, genetik yatkınlık veya aile öyküsü, sigara, Afrika etnik kökeni (açık açılı glokom için), Asya etnik kökeni (açı kapanması glokomu için), ateroskleroz, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, vasospazm, Raynaud sendromu sayılabilir(19, 20).

2.3. Glokom Patogenezi

Glokom patogenezinde, ortak olarak retinal gangliyon hücre apopitozunun neden olduğu progresif optik atrofi ve oksipital korteksin vizüel yollarına uzanan aksonal atrofi sonucu, karakteristik görme alanı kaybı ve optik disk çukurlaşmasının gözlendiği bir nörodejeneratif süreç yer almaktadır. Retina gangliyon hücre aksonlarının gözün arkasında sklerayı perfore ettiği ve skleranın en zayıf olduğu bölgeye lamina kribroza denilmektedir. Yüksek GİB, lamina kribrozada sıkışmaya ve gerilmeye neden olarak laminada hasara ve aksonal taşınmanın bozulmasına yol açmakta, gerekli trofik faktörlerin beyin sapından retinal gangliyon hücrelerine taşınmasını kesintiye uğratmaktadır(21, 22). Patogenez glokom türlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir ve bu hususta farklı teoriler bulunmaktadır:

2.3.1. Mekanik Teori

Mekanik teori, daha çok akut GİB yükselmesi olan gözlerde meydana gelen, artmış GİB'in optik disk başına uyguladığı mekanik basıncın lamina kribrozada, bu bölgeden geçen aksonlarda ve prelaminar bölgedeki glial dokularda hasara ve strese yol açtığını belirtmektedir. Miyopi gibi yapısal durumlar, bağ dokusunda incelmeye sebep olduğu için, GİB'in lamina kribroza ve bu bölgedeki aksonlar üzerindeki mekanik etkisini artırmaktadır(23, 24). Laminanın superior ve inferior porlarının daha geniş olması ve bu bölgelerdeki destekleyici bağ dokusunun daha zayıf olması nedeniyle bu bölgedeki sinir lifleri glokomatöz hasara daha erken maruz kalmakta, sonuç olarak da bu bölgelere karşılık gelen arkuat görme alanı defektleri görülmektedir(25).

2.3.2. Vasküler Teori

Glokomatöz optik nöropatide rol oynayan ana vasküler teori, gözün hemoperfüzyonunun bozulması sonucu optik disk ve retinanın iskemiye uğramasını ifade etmektedir. Retinal gangliyon hücre ölümünün başta gelen sebebi GİB yüksekliği olsa da, GİB'in normal olup glokomatöz hasar olan olguların varlığı, GİB haricinde çeşitli faktörlerinde patogenezde rol aldığını göstermektedir. Oküler

perfüzyon basıncı, ortalama arter basıncı ve GİB arasındaki farktır. Yüksek GİB ve düşük sistemik kan basıncı oküler perfüzyon basıncın azalmasına neden olmaktadır. Yüksek GİB varlığında, sistemik kan basıncının düşük olması, glokomatöz hasarı artırırken, sistemik kan basıncının yüksek olması protektif etki sağlayabilmektedir. Optik disk başındaki düşük oküler perfüzyon basıncı, aksoplazmik akımın ana enerji kaynağı olan ATP'nin tükenmesine neden olarak hem lamina kribroza deformasyonunu indükleyip hem de aksoplazmik akımı sekteye uğratarak, glokomatöz optik nöropatiye neden olmaktadır(26, 27).

2.3.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, doku hasarına yol açabilen, vücuttaki serbest oksijen radikallerinin ve antioksidanların arasındaki dengesizliği ifade eder. Glokom gibi nörodejeneratif hastalıklardaki hücre ölümünden sorumlu önemli bir faktördür. Lamina kribroza mitokondri konsantrasyonu açısından en yoğun bölgedir. Bu özelliği, hasara karşı en hassas bölge olan laminaya yeterli ATP desteğini sağlayarak hasara karşı koruyucu bir kalkan sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda mitokondriyel disfonksiyonun, reaktif oksijen türlerinin oluşmasındaki önemli enzimlerden biri olan NADPH oksidaz üretimini artırdığı görülmüştür(28). Aköz hümördeki oksidan konsantrasyonunun artması; trabeküler ağ ve schlem kanalından üretilen antioksidan aktivitelerinin azalması, oksidatif stresi artırarak hücre membranlarında geçirgenliğin artmasına ve hücrelerin moleküler yapılarının değişmesine neden olup, bu değişikliklerin PAAG patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir(27).

2.3.4. İmmünolojik Teori

İmmünolojik teori, 1998 yılında Wax'ın glokomlu hastaların serumunda hücresel immünite için önemli rol oynayan ısı şok proteinleri gibi endojen antijenlere karşı geliştirilmiş antikorları tanımladığında ortaya atılmıştır(29). Günümüze gelene kadar, glokomun doğal ve kazanılmış bağışıklıkla ilgili bağlantısı tanımlanmıştır. Deneysel glokom modellerinde yüksek göz içi basıncının mikrogliaları aktive ettiği gösterilmiştir. Santral sinir sisteminin özelleştirilmiş makrofajları olan mikroglial hücreler, savunma sisteminin ön safhalarında yer almaktadır. Ancak bu hücreler,

tümör nekroz faktörü (TNF-α) gibi sitokinleri serbestleştirerek hücrelerde yıkıcı bir role de sahip olabilir, retinal gangliyon hücrelerinin ölümüne sebep olabilirler. Deneysel glokom modellerinde yüksek göz içi basıncın mikrogliaları aktive ettiği gözlenmiştir(28).

2.3.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), endojen olarak Schlemm kanal hücrelerinden üretilen, direkt olarak trabeküler ağ hücrelerinde gevşemeye neden olarak aköz hümör dışa akımının konvansiyonel yolunu kolaylaştıran nörotransmitterdir. Glokomlu hastalarda NO üretiminde bozukluk olduğuna dair uzun süreli çalışmalar mevcuttur. NO'nun aynı zamanda nöronal hücrelerin apopitozunu inhibe ederek, bu hücreler üzerinde nöroprotektif özellik gösterdiği görülmüştür. Bu mekanizmadan yararlanarak tasarlanmış olan NO ile kombine ilaçlar, ilaç maddelerinin GİB düşürücü etkileriyle NO'nun aköz hümör dışa akımı kolaylaştırıcı etkilerini birleştirip GİB düşüşünde daha kuvvetli bir etki sağlamayı amaçlamaktadır(30).

2.3.6. Genetik Faktörler

Glokom prevalansının, pozitif aile öyküsü ve etnik grup farklılıklarına göre değişkenlik göstermesi tüm glokom türlerinde genetik bileşenlerin önemli olduğunu kanıtlar niteliktedir. Çoğunlukla monogenetik bir Mendel hastalığı olan primer konjenital glokomda başlıca CYP1B1, LTBP2 ve TEK genleri olmak üzere 3 ayrı gen tanımlanmaktadır. PAAG ve PAKG ise kompleks multifaktöryel hastalıklar olarak kabul edilmektedir. PAAG'de başlıca MYOC, OPTN, WDR36, NTF4 ve TBK1 genleri tanımlanmıştır. PAKG'de ise son zamanlarda tanımlanan bir gen olan COL18A1'in açı kapanmasını etkilediği bulunmuştur. Tanımlanmış olan ve tanımlanacak bu genler arasında glokom patogenezinde önemli olan, bazı düzenleyici molekülleri kodlayan genler de olabilir. Başlıca düzenleyici moleküller; transkripsiyon faktörleri, mikroRNA'lar, uzun kodlamayan RNA ve sirküler RNA'dır. Bu düzenleyici moleküllerin glokom patogenezindeki etkileri tanımlanmıştır(31).

2.4. Glokom Sınıflandırması

GİB, aköz hümör üretimi ile trabeküler ağ veya uveaskleral çıkış yolundan aköz dışa akımı arasındaki denge tarafından belirlenmektedir(30). Aköz hümör, pigmente olmayan siliyer cisim epitelinden dakikada 2-3 mikrolitre üretilmektedir. Aköz hümör, 3 farklı mekanizma ile üretilmektedir. Bunlar; difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif sekresyondur. Aköz üretimindeki en büyük payı aktif sekresyon oluşturmaktadır. Aköz akışı sirkadiyen ritmi takip etmekte, sabahları geceye göre akış daha yüksek olmaktadır(32). Siliyer cisim epitelinden üretilen aköz, arka kamaraya salındıktan sonra pupiller aralıktan geçerek ön kamaraya ulaşmaktadır. Ön kamaradan iki ana yolla aköz drenajı sağlanmaktadır. Bu yollardan biri trabeküler ağ (%75'i), diğeri ise uveaskleral(%25'i) yoldur. Bu iki yol üzerinde aköz drenajındaki direnç veya artan aköz üretimi optik sinire bası yaparak, oksijen ve besin teminini azaltır. Bütün bunların sonucunda optik nöropati gelişir. Aköz hümör, kornea ve lens gibi gözün avaskülarize ön segment yapılarının beslenmesini sağlarken aynı zamanda ön segment yapılarından üretilen atık maddelerinin uzaklaştırılmasını da kolaylaştırmaktadır.

Erişkin tip glokomun, iridokorneal açıyı baz alarak yapılan iki ana sınıflandırması vardır. İris ve kornea arasındaki ilişkiye göre açık açılı glokom ve açı kapanması glokomu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Açı, periferik iris ile trabeküler ağın yer aldığı korneanın kesişim yerini ifade etmektedir. Açık açılı glokom patogenezinde, iridokorneal açı açık olmasına rağmen, aköz drenaj yolundaki artmış direnç veya aköz hümör üretimindeki artış sorumludur. Açı kapanması glokomunda ise iridokorneal açıda darlık veya blokaj söz konusudur(33).

Glokom altta yatan etiyolojik neden olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak da sınıflandırılmaktadır. Sekonder glokomda, altta yatan sistemik, inflamatuvar, vasküler veya bazı oküler durumlar yatabilirken, primer glokomda altta yatan bir neden bulunmamaktadır(34). Her iki glokom tipi de ortak ön-arka segment bulgularına, semptomlara ve tedavi şekillerine sahiptir. Sekonder glokomların en sık görülen tipi psödoeksfoliyatif glokomdur(16).

Konjenital glokom, erişkin glokomu sınıflamasından ayrı tutulan ve 3 yaşından önce ortaya çıkan gelişimsel bir glokom tipidir. Trabeküler ağ ve ön kamara açısının anormal gelişimini takiben aköz drenajındaki bozukluk dolayısıyla GİB yüksekliğiyle seyreden glokom türüdür. Tipik olarak, konjenital glokomlu çocuklar korneal ödem ve opaklaşma, buftalmus ve haab stria gibi ortak ön segment bulguları gösterirler. Tedavi edilmeyen veya geç tanı konan olgularda çok yüksek olasılıkla körlük meydana gelmektedir(35).

Juvenil açık açılı glokom (JAAG) ise geç çocukluk çağında, genellikle 3 yaşından sonra ve 40 yaşından önce ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir PAAG alt tipidir. JAAG patogenezinde özellikle miyosilin (MYOC) geni önem arz etmektedir. JAAG'li hastalarda ön kamara açısı genellikle normaldir(36). Bu hastalarda GİB yüksek olsa da geç başlangıçlı olması nedeniyle; Haab stria, megalokornea, buftalmus gibi oküler bulgular görülmez. İlerleyici miyopi ve belirgin iris proçesleri JAAG'li hastalardaki oküler bulgular arasında yer almaktadır(37).

2.5. Primer Açık Açılı Glokom

PAAG, erişkin başlangıçlı glokomun sık görülen bir alt tipidir. Retina sinir lifi tabakası ve nöroretinal rim kaybı ile birlikte buna uyan görme alanı defekti mevcut olan kronik, progresif bir optik nöropatidir. Gonyoskopide ön kamara açısı açık olarak görülmektedir. Genellikle bilateral fakat asimetriktir. Altta yatan oküler veya sistemik bir neden yoktur. PAAG'lı çoğu hasta yüksek GİB ile başvursa da %40'ında GİB normal (10-21mmHg arasında) olarak ölçülmektedir(38).

2.5.1. Primer Açık Açılı Glokom Klinik Bulguları

a. Optik Disk ve Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Hasarı Bulguları

- Özellikle superior ve inferior rim'de fokal veya difüz daralma,
- Nöroretinal rim'de daralma ile birlikte optik disk başında çukurlaşmanın artması,
- Optik disk başında veya parapapiller sinir lifi tabakasında hemoraji,
- Beta zon parapapiller atrofi,

- Maküla görüntülemesinde RSLT incelmesi

b. Anormal Görme Alanı Bulguları

- RSLT hasarı ile uyumlu görme alanında defekt (nazal step, arkuat defekt veya parasantral depresyon)
- Görme alanında defekt yapoabilecek diğer nedenlerin dışlanması (optik disk druzeni, optik disk piti, retinal veya nörolojik patolojiler)

c. Açık Ön Kamara Açısı

- Gonyoskopi ile açı kapanması glokomu, açı resesyonu ve periferik ön sineşi (PAS)'nin dışlanması

d. Sekonder Nedenlerin Dışlanması

- PES, üveit, kortikosteroid kullanımı, travma gibi etiyolojik sebepler dışlanmalıdır (38).

2.5.2. Primer Açık Açılı Glokom Prevalansı

Glokom, dünya genelinde körlüğün en sık ikinci sebebidir. 40 yaş ve üstü PAAG'li hastaların sayısı 2013'ten 2020'ye kadar %50 artış göstermiştir. Bazı etnik grup ve ırklardaki PAAG prevalansı büyük farklılıklar göstermektedir. Özellikle Afroamerikalılar'daki PAAG prevalansının, beyaz ırka göre üç kat daha fazla olduğu görülmüştür(38). Son kanıtlar, Hispanik/Latinlerdeki açık açılı glokom prevalansının, Afroamerikalılar ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek olduğunu göstermektedir(38, 39).

2.5.3. Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri

a. Yüksek GİB

Yapılan çalışmalar, GİB seviyesi arttıkça PAAG prevalansının arttığını göstermiştir. Ek olarak GİB'i düşürmenin, PAAG'de görme alanı progresyon riskini azalttığı da gösterilmiştir(38, 40).

b. Yaş

İleri yaş, PAAG ve progresyonu için bir risk faktörüdür. Yapılan çeşitli çalışmalarda PAAG prevalansının yaş ile arttığı gösterilmiştir(38).

c. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabasında (kardeş, anne, baba) PAAG öyküsü olan bireylerin, PAAG açısından 9 kat artmış riske sahip olduğu bilinmektedir(38).

d. Etnik Köken

PAAG prevalansının, Batı Afrika ve Latin/İspanyol kökenlilerde artmış olduğu görülmüştür. Yapılan meta analizler PAAG'nin Afrika ve Asya ülkelerindeki oranının, diğer ülkelere göre artmış olduğunu desteklemektedir(38). Glokom kaynaklı körlük oranının, Afroamerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(39).

e. Merkez Kornea Kalınlığı (MKK)

Merkez kornea kalınlığı azaldıkça PAAG riskinin arttığı gösterilmiştir. Keratorefraktif cerrahi geçirip MKK'sı ince olan gözlerde GİB yanlış düşük ölçülebilmektedir. MKK'sı kalın olanlarda ise GİB değeri yanlış yüksek ölçülebilmektedir. Histerezis gibi korneanın biyomekanik özellikleri de doğru GİB ölçümlerini etkilemektedir(41). Bu nedenle, MKK'dan ve korneal histerezisten en az etkilenen GİB ölçme yöntemini kullanmak önemlidir(38).

f. Oküler Perfüzyon Basıncı

Oküler perfüzyon basıncı, ortalama arter basıncı ve GİB arasındaki farktır. Düşük oküler perfüzyon basıncı, optik sinir kan akımı ve beslenmesinde değişikliğe yol açarak glokomatöz optik sinir hasarına neden olmaktadır. Toplum tabanlı yapılan çalışmalarda düşük diastolik ve sistemik kan basıncının artmış PAAG prevalansı ile

ilişkili olduğu bulunmuştur.(38) Ayrıca, gece ortalama arter basıncının gündüz değerinden 10mmHg daha düşük olmasının, normal basınçlı glokom progresyonu ve görme alanı kaybını hızlandırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(42).

g. Miyopi

Yapılan geniş kesitsel epidemiyolojik çalışmalar PAAG'nin artmış aksiyel miyopi ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Patogenez ise, artmış aksiyel uzunluktaki bireylerde skleral desteğin daha zayıf olması nedeniyle optik sinirin glokomatöz hasara daha yatkın olması ile açıklanmaktadır(38, 43).

h. Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)

Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda, tip 2 DM'nin PAAG için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. DM süresinin artması ile PAAG gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Bu ilişki, tip 2 DM'deki mikrovasküler değişikliklerin optik sinir hasarında oynadığı role dayandırılmaktadır(38).

i. Genetik Faktörler

PAAG'ye neden olabilen beş gen tanımlanmıştır. Bunlar; MYOC, OPTN, WDR36, NTF4 ve TBK1 genleridir. Ancak, PAAG'li hastaların %10'unda bu genler pozitif bulunmuştur ve PAAG hastalarında rutin genetik araştırma önerilmemektedir(31, 38).

j. Diğer Faktörler

Migren ve periferal vazospazm (Raynaud Sendromu) gibi durumlar optik sinir otoregülasyonunu bozduğu için optik sinir hasarına yatkınlık oluşturabilmektedir.

Hipotiroidizmin hücresel metabolizmayı yavaşlatması sonucu gangliyon hücre hasarına zemin hazırlayabileceği ve trabeküler ağda mukopolisakkarit birikimine

neden olarak GİB artışına yol açabileceği için glokomatöz hasarda rol oynadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur(38, 44).

2.6. Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfolyatif Glokom

PES, psödoeksfoliyatif materyal (PEM) denilen, farklı glikozaminoglikan ve proteoglikanlardan oluşan anormal fibriler hücre dışı materyalin, gözün ön segment yapılarında birikmesiyle kendini göstermektedir(12). Ana olarak oküler dokularda ortaya çıkan PES, ileri yaş ile görülme sıklığı artan bir durumdur. PES, intra ve ekstraoküler dokularda kepek benzeri protein birikimleriyle karakterize bir protein yanlış katlanma hastalığıdır (45).

Eksfoliasyon sendromu ilk olarak 1917 yılında Lindberg tarafından kronik glokomlu hastaların pupil kenarında mavimsi gri bir materyalin görülmesiyle tanımlanmıştır. 1954'te ise oküler patolog olan Georgina Dvorak-Theobald'ın benzer materyalleri siliyer cisim, zonüller ve lens kapsülü üzerinde görmesiyle bu duruma psödoeksfoliasyon sendromu adını vermiştir (46). Gözün ön segment yapılarındaki bu birikim; katarakt, zonül zafiyeti, fakodonezis, lens subluksasyonu, zayıf midriyazis, trabeküler hasar gibi bazı patolojik durumlara zemin hazırlamaktadır(11).

PES, yaşa bağlı ve kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Oküler dokular dışında kalp, akciğer, karaciğer gibi diğer organ sistemlerinin bağ dokularını da tutabilmektedir(12). Bunun sonucu olarak sistemik hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylar gelişebilmektedir(11).

PES'in en önemli komplikasyonu psödoeksfolyatif glokom (PEG)'dur(47). PES'li olguların %15'inde PEG geliştiği görülmüştür(12). PEG, sekonder açık açılı glokomların en sık sebebidir. PEG, retinal gangliyon hücre ve aksonlarının ilerleyici hasarı sonucu periferik görme alanından başlayarak geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olan sekonder açık açılı glokom tipidir. Daha hızlı ve ciddi progresyon göstermesi, ilaçlara dirençli olması, cerrahi komplikasyon riskinin daha yüksek olması sebebiyle diğer açık açılı glokom tiplerine göre prognozu daha kötüdür. Bu nedenle PEG'de erken teşhis ve tedavi önem arz etmektedir(11, 12).

2.6.1. Psödoeksfoliasyon Sendromu Patogenez

PES, ekstrasellüler matriks (ESM) elemanlarının yapım hızının artması ve yıkımının azalması sonucu, ESM hemostazının bozulması ile oluşmaya başlamaktadır. Bilinen PEM lifleri; fibrilin-1, fibulin-2, vitronektin, fibronektin, sindekan-3, doku metalloproteinaz-3 inhibitörü, ADAMTS-8, ADAMTS-18 ve ADAMTS-19'dir. PEM oluşumu, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler başta olmak üzere çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir(45).

PEM, çevresindeki dokulara lizozomal enzimler aracılığıyla hasar vermektedir. Bu durum, gözün ön segmentindeki yapılarda katarakt, glokom, zonül zafiyeti, lens dislokasyonu, arka sineşi ve endotelyal yetmezlik gibi patolojik durumlar yaratmaktadır. PEM suda çözünmediği için, aköz hümörde serbest şekilde yüzmektedir. Serbest şekilde yüzen PEM ise trabeküler ağda tıkanmaya sebep olarak aköz drenajını engellemekte, dolayısıyla GİB yükselmesine neden olmaktadır. Çeşitli ekzojen ve internal faktörler doku hemostazını etkilemektedir. PES sendromunda mevcut patogenez ile ilgili fikirler PES'i; TGF-beta 1, oksidatif stres ve bozulmuş hücresel koruma mekanizmalarını kapsayan elastik bir mikrofibrillopati olarak tanımlamaktadır(48). Oksidatif stres, ultraviyole (UV) radyasyon ve osmotik basınç, PES oluşumunda bilinen uyaranlardandır.

Dokulardaki osmotik basınç; glikozaminoglikan (GAG), proteoglikan (PG) gibi ESM makromoleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerin oranlarının değişimi, kornea hidrasyonu ve kalınlığında azalmaya neden olmaktadır. Osmotik basıncın, PEM birikimi sonucu artan GİB üzerinde de etkisi vardır.

Başlıca UVB ve UVC olmak üzere, UV radyasyonun oküler dokular tarafından emilmesi fotokimyasal reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indüklemektedir. Dolayısıyla PES patogenezindeki oksidatif stresten sorumlu moleküllerin oluşumunu hızlandırmaktadır(12).

2.6.1.1. Oksidatif Stres ve PES

Oksidatif strese sebep olan mekanizmaların başında reaktif oksijen türlerindeki (ROT) artış gelmektedir. Biyolojik olarak ROT, normal yaşlanma sürecinde veya inflamatuvar durumlarda hücreler tarafından metabolik bir süreçle üretilmektedir. ROT üretimi düşük, normal veya regüle olduğu sürece biyolojik sisteme bir zararı yoktur, aksine stresin hücresel yanıtında; inflamasyonda, immünitede, otofajide, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. ROT aşırı üretiminde düzenleyici olan ve gözün ön segment yapıları tarafından üretilen antioksidan savunma sistemi içinde yer alan ana enzimler; superoksit dismutaz (SOD), mitokondriyel manganaz, aldehit dehidrojenaz ve mikrozomal glutatyon S transferazdır.

ROT'un hücre zarındaki lipitlerin peroksidasyonuna neden olarak, protein ve nükleik asitlerin modifikasyonuna ve hücre hemostazında değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda ROT, glutamat gibi uyarıcı aminoasitlerin salınımı da uyarmaktadır. Bu da; sodyum, kalsiyum ve klorun hücre içine akışına sebep olurken, potasyomun hücre dışına çıkmasına neden olur. Dolayısıyla ROT'un hücrelerde osmotik basıncı artıran ve litik enzimlerin aktivasyonuna neden olan etkileri hücrelerde ciddi hasara yol açabilmektedir(49).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. PES/PEG'li gözlerde H_2O_2, NO gibi oksidan moleküllerin arttığı, vitamin C, glutatyon gibi antioksidan moleküllerin ise azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stresin; TGF-beta, LOXL1 gibi çeşitli moleküllerin üretimini artırarak fibrogenezi uyardığı, dolayısıyla fibrotik süreçlerde de yer aldığı gösterilmiştir. Aşırı ROT üretiminin, TGF-beta sinyal yolağını aktive ederek ESM proteinlerinin yapımını artırdığı ve hücre hasarına yol açabileceği bilinmektedir(50). Oksidatif şartlar altında, PES/PEG patogenezinde üretimi artan diğer moleküler; fibulin-2 (FBLN2), fibrilin-1 (FBN1), elastin (ELN) ve latent TGF-beta (LTBP1) şeklinde özetlenebilir.

2.6.1.2. Ekstrasellüler Matriks ve PES

PES patogenezinde ROT'un aşırı üretimi, PEM'in ana komponentlerinden biri olan elastin birikimininin artmasına neden olmaktadır. Elastin, bağ dokusunda yer alan, fibriler özellikteki bir maddedir. ROT ve TGF-beta, elastin mRNA'sını stabilize ederek elastin üretimini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda profibrojenik bir sitokin olan TGF-betanın PES/PEG'li hastaların aköz hümöründe artmış olduğu bulunmuştur(51). TGF-beta, aynı zamanda LOXL1 ve FBN1 üretimini de artırarak PEM'in yapıtaşı olan moleküllerin üretimini uyarmaktadır. TGF-beta'nın diğer bir özelliği ise, doku matriks metalloproteniazları (MMP) ve bunların doku inhibitörlerini (TIMP) etkileyerek matriks bozulmasını önlemesidir(52).

Clusterin (CLU); biyolojik sıvılarda, aköz hümorde ve oküler dokuların çoğunluğunda bulunan bir glikoproteindir. TGF-beta, PEM birikim sürecinde CLU üretmini baskılamaktadır. CLU, denatüre proteinlerin katlanmasını sağlayan moleküler şaperon olarak da görev yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda eksfolyatif fibrillerde artmış CLU seviyesine rastlanmıştır.

LOX enzimleri, tropoelastin polimerizasyonunu katalize edip, elastik liflerin oluşumunu indükler ve stabilizasyonunu sağlar. Yüksek PES/PEG riski ile ilişkili en önemli genetik bağlantının LOXL1 geninin 'tek nükleotid polimorfizmleri 'olduğu gösterilmiştir(53). LOXL1'in GİB regülasyonunda önemli bir faktör olduğu ve LOXL1'in azalmış ekspresyonunun, GİB artışına neden olduğu bilinmektedir. LOXL1 regülasyonunda önemli bir diğer ekstrasellüler molekül ise FBLN5 'dir(52).

FBLN5'in LOXL1'i aktive ettiği, sonuç olarak elastogenezisde rol oynadığı bilinmektedir. FBLN5 gen polimorfizminin PES gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Düşük FBLN5 seviyesi, ESM formasyonunu etkileyerek, PES oluşumunda etkili olmaktadır. Hayvan modellerinde, düşük FBLN5 konsantrasyonunun, inaktif LOXL1 ve ELN formlarının birikimine neden olduğu gösterilmiştir(12).

Elastozisten sorumlu bir diğer faktör homosistein (Hcy)'dir. Hcy, metiyonin metabolizması sonucu oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir. PES/PEG'li hastaların aköz hümöründeki Hcy oranı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur(54).

Fibrilin-1 (FBN-1), PES progresyonunda rol oynayan bir diğer ESM proteinidir. FBN-1 polimerizasyonu mikrofibrillerin oluşmasına neden olmaktadır. FBN-1 seviyesi PEG'li olgularda, PES'lilere göre daha yüksek bulunmuştur. Normal şartlar altında, FBN-1, TGF-beta'yı inhibe etmektedir. Ancak, bu molekül mutasyona uğradığında, TGF-beta'nın aşırı aktivasyonunu indükleyerek, patolojik yanıta neden olabilmektedir(55).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), aktiviteleri doku inhibitörleri (TIMP) tarafından düzenlenen endojen peptidazlardır. TGF-beta, MMP1 VE MMP3'ün azalmış ekspresyonundan; MMP2, TIMP1 ve TIMP3'ün ise artmış ekspresyonundan sorumludur. TGF-beta, MMP ve TIMP arasında düzenleyici rol alarak matriks materyallerinin degredasyonunu önler ve PES oluşumuna katkıda bulunur. PES'li hastalarda MMP-2, MMP-3'ün inaktif formları ve TIMP-1, TIMP-2'nin aktif formlarının konsantrasyonlarında artış görülmüştür(56). Ek olarak, TIMP konsantrasyonlarındaki artışın MMP'den daha fazla olduğuna rastlanmıştır. Bu dengesizlik, matriks bozulmasını sekteye uğratarak PEM gelişmesine yol açmaktadır(12).

PG ve GAG metabolizmasındaki dengesizlik PEM oluşumunu uyararak PES/PEG patogenezinde rol oynamaktadır. Bir GAG olan dermatan sülfatın PES'li hastaların aköz hümöründe yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. PES'li hastalarda artmış olduğu görülen bir diğer GAG ise hyalüronandır. Hyalüronan, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü indükleyerek ESM oluşumunda önemli bir role sahiptir. Ayrıca lens, zonüller ve siliyer cisim üzerindeki PEM fibrillerinin kaplanmasını da sağlamaktadır. Hyalüronan sentezi, yine PES'li hastaların aközünde yüksek oranda bulunan fibroblast büyüme faktörü (FGF) tarafından düzenlenmektedir(12, 57). Tablo 2.1.'de PES patogenezinde rol oynayan ESM proteinleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. PES/PEM Patogenezinde rol oynayan Ekstrasellüler Matriks (ESM) Proteinleri

ESM Molekülleri	**PES/PEG'de Ekspresyonu**	**PES/PEG'deki Biyolojik Rolü**
SOD2	Artmış ekspresyon	Antioksidan defans
ALDH1A1	Artmış ekspresyon	Antioksidan defans
MGST1	Artmış ekspresyon	Antioksidan defans
ELN	Artmış ekspresyon	TGF-beta'nın artmış regulasyonu
TGF-BETA	Artmış ekspresyon	FBN1, LOXL1 genlerinin ekspresyonunu indükler, Matriks metalloproteinaz ve doku inhibitörlerinin ekspresyonunu düzenler
LOXL1	Düzensiz ekspresyon	GİB regülasyonu ESM formasyonunu etkiler
FBN1	Artmış ekspresyon	LOXL1'i aktive eder, ESM formasyonunu etkiler
FBLN5	Azalmış ekspresyon	LOXL1'i aktive eder, ESM formasyonunu etkiler
Hcy	Artmış ekspresyon	Elastozisi etkiler
MMPs (inaktif form)	Artmış ekspresyon	ESM degredasyonunu önler
TIMPs	Artmış ekspresyon	MMP'yi inhibe eder
DS	Artmış ekspresyon	PEM agregasyonunda etkilidir
HA	Artmış ekspresyon	PEM fibrillerinin kaplanması
bFGF	Artmış ekspresyon	Hücrelerin fibrillere farklılaşmasında etkilidir.

2.6.2. Psödoeksfoliasyon Sendromu Epidemiyoloji

PES, dünya genelinde yaygın görülen multifaktöriyel bir hastalıktır. PES prevalansı, Avrupa ülkelerinde %3.6-34.2, Asya ülkelerinde %1.5-22.1, Afrika ülkelerinde ise % 1.5-40 arasında değişkenlik göstermektedir. İleri yaş, İskandinav ve Akdeniz ırkı, genetik mutasyon, solar/kozmik radyasyon ana risk faktörleri arasında yer almaktadır. PES'in 40 yaşından önce nadir görüldüğü, yaşla birlikte insidansının

arttığı gösterilmiştir. PES özellikle, 50 yaş üstü popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. Genç yaşlarda görülen PES'li olguların ortak olarak bir veya daha fazla göz içi cerrahi işlem geçirdiği görülmüş ve aralarında nedensel bir ilişki olabileceği düşünülmüştür(11).

2.6.3. Psödoeksfoliasyon Materyalinin Yapısı

PES, ESM'nin anormal üretimi ve azalmış degredasyonu sonucu çeşitli doku ve organlarda PEM adı verilen beyaz, fibriler bir maddenin birikmesiyle karakterize bir durumdur. PEM'in biyokimyasal bileşeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, enzimatik olarak dirençli, çapraz bağlı ve yüksek oranda glikozile bir proteoglikan kompleksi olduğu varsayılmaktadır. PEM intraoküler olarak; siliyer epitel hücreleri, lensin preekvator epitel hücreleri, trabeküler ve kornea endotel hücreleri, irisin bütün hücre tiplerinde üretilirken ekstraoküler olarak; vasküler hücreler, fibroblastlar ve kas hücrelerinde üretilmektedir(9, 58).

2.6.4. Psödoeksfoliasyon Sendromunda Oküler Bulgular

2.6.4.1. Lens

Lens üzerindeki PEM birikimi, PES'in en ayırt edici tanısal özelliklerinden biridir. Göz bebeği tamamen genişlediğinde lens üzerinde görünebilen üç ana PEM birikim bölgesi vardır. Birincisi; göz bebeği çapına karşılık gelen santral, disk şeklindeki bölge, ikincisi; katmanlı, periferik bölge, üçüncüsü; bu iki bölge arasında yer alan, irisin lens üzerindeki sürtünmesinden kaynaklanan berrak ara bölgedir(59).

Çalışmalar, PEM varlığı ile katarakt oluşumu arasında bir ilişki olduğunu kanıtlar niteliktedir. Hem lens ön kapsülünün, hem de iris pigment epitelinin PEM ile kaplı olduğu durumlarda, miyozise bağlı arka sineşi oluşabilmektedir. Güçlü bir midriyazis ile iris pigment epitelinin tamamı lens ön yüzeyine yapışabilmektedir(60).

2.6.4.2. İris

PES'in iristeki bulguları en erken ve kolay tanınabilen bulgulardan biridir. PEM birikimi özellikle pupilla kenarında en belirgindir. İris pigment epitelindeki melanin kaybı; iris stroma atrofisine sekonder transillüminasyon defektine, pupil dilatasyonundan sonra pigment dispersiyonuna, ön segment yapılarında pigment dağılımına ve trabeküler ağ pigmentasyonunda artışa neden olabilmektedir.

PES'li olgularda yapılan floresein anjiyografik çalışmalar, iristeki kan damarlarının daraldığını, damar sayısının azaldığını ve endotelyal dejenerasyonla birlikte hipoperfüzyona sekonder kısmi tıkanıklıklar ve neovaskülarizasyonlar geliştiğini göstermektedir. Ek olarak yapılan mikroskobik çalışmalarda, PES'li olguların iris pigment epitelinde vakuolizasyon ve deskuamasyon olduğu gösterilmiştir(60, 61).

2.6.4.3 Kornea

Kornea endoteli üzerinde PEM birikebilmektedir. Endotel merkezinde bazen Krukenberg iğ paternine benzer bir pigmentasyon olabilmektedir. Pigmentasyonun görüldüğü bir diğer yer ise Schwalbe hattının önündeki Sampaolesi çizgisidir. PES'li hastaların kornea endotel sayılarının normal popülasyona göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle GİB yüksekliği veya cerrahi sonrası endotel yetmezlik oranının bu popülasyonda daha erken geliştiği görülmüştür(60). Endotel sayısındaki azalma ile birlikte stromal keratosit hücre sayısının ve bazal korneal epitel hücre sayısının da azaldığı bilinmektedir. PES'li hastaların kornealarındaki nöral bütünlüğün bozulmasına bağlı korneal duyarlılığın da azaldığı görülmüştür(62).

2.6.4.4. Zonüller ve Siliyer Cisim

PEM, hastalığın erken dönemlerinde siliyer cisim ve zonüller üzerinde birikebilmektedir. PEM, pars plikatadaki siliyer proseslerin krestlerini kaplamaktadır(60). Zonüllerin PEM ile kaplanıp parçalanması sonucu zonüler instabilite gelişmektedir. Bu da ileride fakodonezis, lens subluksasyonu veya

dislokasyonu gibi sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle katarakt cerrahisi planlanan PES'li hastalarda intraoperatif komplikasyonlara ve postoperatif sekellere neden olabilmektedir(63).

2.6.4.5. Arka Segment

PES'li hastaların katarakt ekstraksiyonu sonrasında ön vitreus yüzünde ve vitreus bantlarında PEM görülmüştür. Lamina kribrozadaki elastozis, PES'e bağlı yüksek GİB geliştirmiş gözlerde glokomatöz optik sinir hasarına yatkınlık oluşturabilmektedir.

Retrobulber damarlarda PEM birikmesi bu damarların sertliğini artırmaktadır. Retinal vasküler oklüzyonun ise PES'li gözlerde, PES'li olmayanlara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir(63).

2.6.4.6. Diğer Oküler Bulgular

PEM'in tenon kapsülünde fibroblastlarla birlikte bulunduğu görülmüştür. Sağlıklı gözlerle karşılaştırıldığında PES'li gözlerin göz yaşı ozmolaritesinin daha yüksek olduğu, göz yaşı kırılma zamanının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca yine göz yaşında yapılan immünolojik testlerde, inflamatuvar bir parametre olan MMP-9'un PES'li gruplarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bütün bunlar, PES'li hastaların kuru göz sendromuna daha yatkın olduğunu kanıtlamaktadır(63).

Artmış trabeküler pigmentasyon PES'in sık görülen bir belirtisidir. Pigmentasyon devamlı veya parçalı şekilde olabilmektedir. Pigmentasyon derecesinin yüksek GİB ile orantılı olduğu görülmektedir. PEG'li gözlerdeki trabeküler ağ pigmentasyonunun, PES'li gözlere göre daha yoğun olduğu görülmektedir. Pupil dilatasyonundan sonra PES'li gözlerde pigment salınımı ve GİB yüksekliği görülebilmektedir(64).

2.6.5. Asimetrik Tutulum

PES'li olguların üçte ikisinin tek taraflı tutulumla başvurduğu görülmüştür. Ancak elektron mikroskobisiyle bakıldığında hemen her zaman diğer gözde de PEM'e rastlanmıştır. Tek taraflı olguların %50'sinin 10 ile 15 yıl arasında bilateral tutulum gösterdiği görülmüştür. Tek taraflı PES'i olan olgularla yapılan çalışmalarda, ipsilateral oküler kan akışının ve karotis arter kan akışının azaldığı rapor edilmiştir(60).

2.7. TGF-BETA

TGF-beta, üç izoformdan oluşan çeşitli düzenleyici ve fibrojenik fonksiyonları olan bir protein grubudur. En sık görülen tipi TGF-beta 1 olmakla birlikte, TGF-beta 2 ve TGF-beta 3 izoformları da mevcuttur. Bu üç TGF-beta izoformunun in vitro benzer özellikler taşıdığı ancak in vivo farklılıklar gösterdiği görülmüştür. TGF-beta, latent bir kompleksin parçası olarak salgılanmaktadır. TGF-beta'nın ekstrasellüler konsantrasyonu ve aktivitesi, latent TGF-beta'nın aktif formuna dönüşmesiyle düzenlenmektedir. Dokularda bulunan anlamlı orandaki latent TGF-beta'nın küçük bir kısmının dahi aktifleşmesi maksimal hücresel yanıtlar doğurmaktadır (65).

Üç TGF-beta izoformunun tümü 75 kDA'lık inaktif homodimerik proproteinler (proTGFB) olarak hücrelerde sentezlendikten sonra Latent TGF-beta bağlayan proteinler (LTBP-beta) ile birleşerek inaktif formda salgılanmaktadır(66). 24 kDA'lık matür TGF-beta, golgi cisimciğinde furin-tip enzimlerle 'Latency Associated Protein '(LAP) denilen detektör propeptidinden ayrıldıktan sonra ESM'ye taşınmaktadır. ESM'deki TGF-beta, trombospondin-1, integrin, MMP ve ROT gibi çeşitli moleküler uyaranlar varlığında aktive olmaktadır(66, 67).

LAP ve LTBP'ın sistin kalıntıları arasında disülfit bağlarının kurulması ile 'TGF-beta Large Latent Complex '(LLC) oluşmaktadır. LLC'nin bir bileşeni olarak TGF-beta, kendi reseptörüne bağlanamamaktadır. Çünkü efektör olan TGF-beta'nın yüksek afinite ve kovalent olmayan bağla bağlı olduğu LAP, inhibitor olarak

fonksiyon göstermektedir. LAP, TGF-beta biyoaktivitesini inhibe eden protein olduğu için herhangi bir aktivasyon mekanizması LAP üzerinden etki göstermektedir(66).

TGF-beta aktivasyon terimi; TGF-beta'nın bu latent kompleksten (LLC) ayrılması için kullanılmaktadır. Plazmin ve diğer proteazlar, trombospondin-1 (TSP-1), ROT ve düşük ph gibi çeşitli mekanizmalar ve aktivatörler TGF-beta aktivasyonunda rol oynamaktadır(68). Bunlardan plasmin ve TSP-1 direkt olarak LAP ile bağlanarak; ısı ve düşük ph ise, LAP'ı denature ederek etkisini göstermektedir. İnflamasyon ve yaralanmaya cevap olarak TSP-1, integrin gibi TGF-beta aktivatörlerinin miktarının arttığı bilinmektedir(66).

Aktive olan TGF-beta, oküler dokulardaki hücre modülasyonunda rol oynayan en önemli ligandlardan biridir. Başlıca; hücre çoğalması ve göçü, hücre apopitozu ve protein sentezi, doku onarımı ile diğer fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Doku hasarını takiben çoğu durumda TGF-beta, ESM üretimini arttırarak ve hücre proliferasyonunu baskılayarak doku yenilenmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca TGF-beta; bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve TGF-beta1'in kendisi gibi büyüme faktörlerini indükleme yeteneğine sahiptir(15).

2.7.1. TGF-Beta Reseptör ve Sinyal Yolakları

Serbestleşen TGF-beta ligandları güçlü serin/treonin kinaz ve zayıf tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörlerine bağlanarak hücresel etkilerini gösterirler. Hücre yüzeyindeki TGF-beta reseptörleri 3 gruba ayrılmaktadırlar(65):

Tip 1: TβR1, TβR1/ALK (aktivin benzeri kinaz), olarak da bilinmektedir.
Tip 2: TβR2
Tip 3: TβR3

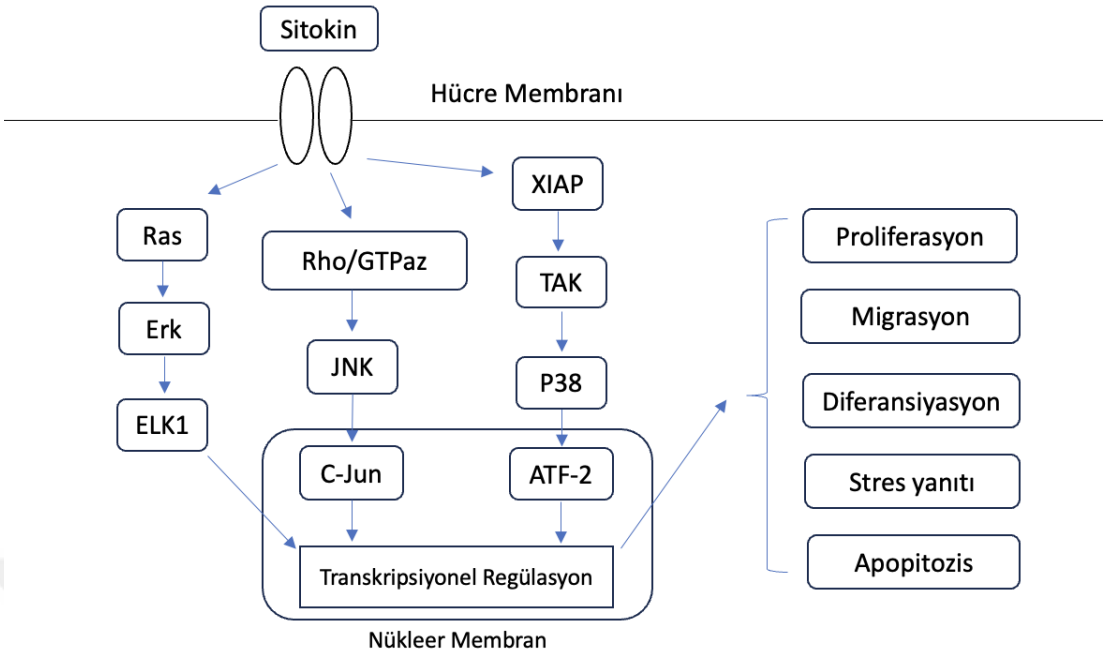
TGF-beta ligandı hücresel sinyallemeyi aktifleştirmek için önce TβR2'nin bir dimerine bağlanmasını takiben TβR1 dimeriyle yakınlaşır ve TβR1'nin fosforile

olmasını sağlar. Aktive olan TβR1, kanonik ve kanonik olmayan sinyal yolaklarının aktivasyonunu sağlar. Üç TGF-beta izoformunun, öncelikle kanonik olan smad2/3 yolu aracılığıyla sinyal iletimini başlatmasına rağmen, çok sayıda kanonik olmayan (Ras/MAPK/Erk yolu, PI3K/Akt yolu, TAK1-p38/JNK) sinyal yolakları da TGF-beta ligandları tarafından uyarılmaktadır(65) (Şekil 2.1.).

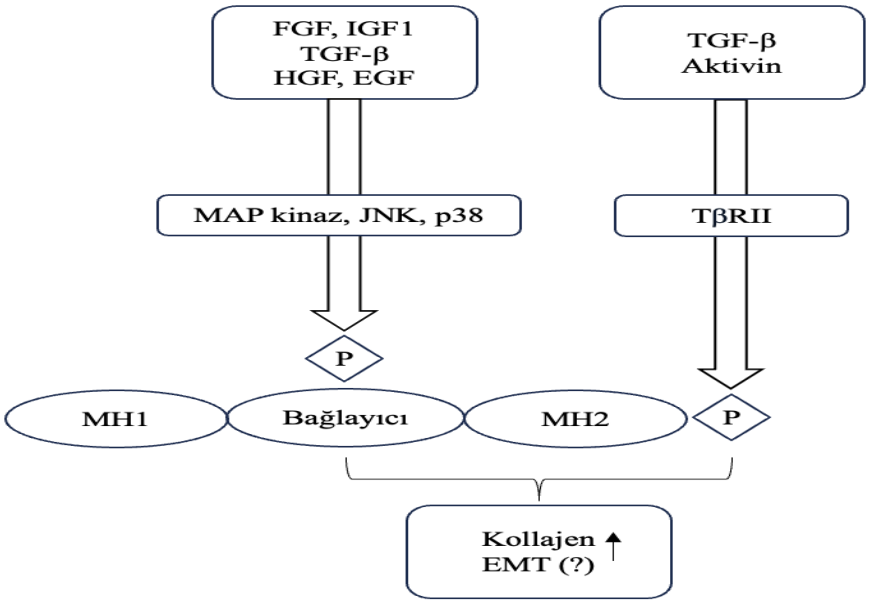
Kanonik yolakta, aktifleşmiş TGF-beta hücre membranında kendi reseptörüne bağlandığında Smad proteinleri aracılığıyla çekirdek zarına doğru sinyal iletimini meydana getirmektedir. Reseptörlerle aktifleşen Smad proteinleri Smad 2 ve Smad 3, TβR1 kinaz tarafından C-terminalinden fosforile edilmektedir. Daha sonra fosforile olan bu proteinler sitozolde Smad 4 ile birleşerek TGF-beta bağımlı gen hedeflerinin aktivasyonunun sağlanması için hücre çekirdeğine yerleşmektedirler. Smad 6/7 ise Smad 2/3'ün fosforilasyonunu bloke eden inhibitor Smad'lar olarak bilinmektedir.

ESM yeniden yapılanması için gerekli ESM bileşenlerinin ve enzimlerinin üretilmesi çoğunlukla Smad 3 bağımlıdır. Matriks metalloproteinazların (MMP) etkisi ise Smad 2 bağımlıdır(15). Smad 2/3'ün TGF-beta'nın fosforile ettiği C-terminusundan farklı olarak 'orta bölge'den de fosforile olduğu görülmüştür. Smad 2/3'ün orta bölgesini fosforilleyen başlıca MAPK'ler; JNK, p38, p42/44, Erk1/2 'dir. Ayrıca, TGF-beta dışındaki büyüme faktörleri tarafından da Smad 2/3, orta bağlayıcı bölgeden aktive edilebilmektedir(Şekil 2.2.).

Fibrotik lezyonlardaki ana hücresel bileşenler myofibroblastlardır. Myofibroblastlar, 'epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMD)' yoluyla hem epitelyal (lens epiteli, kornea epiteli, retina pigment epiteli), hem de mezenkimal (kornea ve konjonktiva) hücrelerden türetilmektedir. Myofibroblastlar, ESM'nin aşırı üretimine, bunun sonucunda ise doku fibrozisi ve kontraksiyonuna neden olmaktadırlar(69). EMD'de görevli sinyal yolakları da Smad 2/3 üzerinden etki etmektedirler. Bu nedenle Smad sinyal blokajı epitelyal-mezenkimal dönüşümü baskılayarak fibrojenik etkiyi inhibe etmektedir(15, 69). Hasar görmemiş insan lens epitel hücresinin hem C-terminus hem de orta bağlayıcı bölümünün fosfo-Smad2 için negatif olduğu görülürken, postoperatif iyileşme sürecinde C-terminusunun fosforile olduğu, ancak orta bağlayıcı bölümünün fosforile olmadığı görülmüştür(69).



Şekil 2.1. TGF-beta kanonik olmayan sinyal yolağı



Şekil 2.2. Smad 2/3 bağlayıcı bölgeleri

2.7.2. TGF-beta ve Oküler Fibrotik Patolojiler

Gözün; korneal endotelyum, iris, lens gibi iç yapılarını kaplayan aköz hümör, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri içermektedir. Özellikle TGF-beta 2, aköz hümörde baskın olan sitokindir ve ana olarak siliyer epitelyum ve lens epitelyumundan inaktif, latent formda üretilmektedir. Çeşitli oküler hastalık ve durumlarda aköz hümördeki TGF-beta konsantrasyonu değişmektedir.

Retinal fibrozis ile sonuçlanan proliferatif vitreoretinopati (PVR)'de fibrozis derecesi ile orantılı olarak vitreustaki TGF-beta oranının arttığı; diyabetik retinopatide mikrovasküler yapılardaki kronik tıkanıklığın VEGF gibi büyüme faktörlerini uyardığı, ayrıca TGF-beta kaynağı olan makrofajların kemotaksisine neden olduğu bilinmektedir. Konsantrasyonu artan VEGF ve TGF-beta'nın yeni damar oluşumlarını ve fibrozisi uyararak retina dekolmanına veya kanamaya sebep olduğu bilinmektedir(70).

Açık açılı glokomlarda ise aközde artan TGF-beta seviyesinin, trabeküler ağ hücrelerinde matriks yapımını uyarması sonucu aköz drenaj yollarında tıkanıklığa neden olduğu bilinmektedir. PEG'de ise TGF-beta seviyesinin arttığı görülmüş ancak PES patogenezindeki TGF-beta rolü tamamen aydınlatılamamıştır(15).

Oküler yüzey bileşenleri olan kornea ve konjonktiva, strafiye epitelyum ve altındaki bağ dokusundan oluşmaktadır. Deri epitelinden en önemli farklılıkları kan damarları içermemeleri ve korneanın şeffaf yapısıdır. Oküler yüzeyde skar oluşturan hastalıklar inflamasyon, fibroblast aktivasyonu ve ESM birikimine neden olan süreçleri tetiklemektedir. Doku hasarlandığında, mezenkimal ve inflamatuvar hücreler TGF-beta'yı da içeren çeşitli sitokinler salgılamaktadır. TGF-beta, iyileşen doku bütünlüğünün sağlanmasında önemli olsa da; subepitelyal dokularda fibrojenik kaskadları da aktive edebilmektedir. Dolayısıyla, korneal şeffaflık stromal fibrozis nedeniyle azalmakta ve görme keskinliğinde bozulmaya sebep olabilmektedir(69, 71).

Konjonktiva, korneaya göre vaskülarize bir doku olmasına rağmen doku hasarına verdiği yanıt kornea ile benzerdir. Konjonktivadaki skarlaşma ve fibrozis,

glokom filtran cerrahisi sonrası filtrasyon etkisinin azalmasına yol açarak başarı oranını düşürmektedir. Bu nedenle operasyon esnasında topikal mitomycin C dokuya uygulanarak subkonjonktival fibroblastların proliferasyonu baskılanmaktadır(69).

2.8. Maresin 1

Maresinler 'Macrophage Mediators in Resolving İnflammation' kısaltılması olarak, dokosaheksaenoik asit (DHA) mevcudiyetinde makrofajlardan üretilen, enflamasyonun çözünmesinde öncü, yeni keşfedilmiş bir lipit mediyatör sınıfıdır. Biyokimyasal olarak DHA'dan 14-hidroperoksi-dokosaheksaenoik asit (14-HpDHA) üreten insan makrofajlarınca, DHA'nın epoksidasyonu sonucu bir ara madde olan 13S,14S-epoksit üretilir. Bu oluşan ara madde hidrolize uğrayarak biyoaktif maresin 1'e dönüşmektedir(72). Maresinler, 22 karbon uzunluğunda karbon zincirine ek olarak bir karboksil grubu, iki hidroksil grubu ve 6 çift bağdan oluşmaktadırlar(73).

Maresinler, akut enflamasyon sırasında polimorfonükleer hücrelerin (PMN) infiltrasyonunu sınırlayarak ve makrofaj fagositozunu uyararak işlev görmektedirler. PMN hücrelerinin sayısının azalmasında ve nekrotik hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol alarak enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunmaktadırlar. Maresin 1'in ayrıca, CD8+ T hücrelerini, CD4+ T yardımcı hücrelerini ve Th17 hücrelerini aktive ederek sitokin üretimini baskıladığı, Treg hücrelerini ise uyardığı bilinmektedir(Tablo 2.2.). Maresin 1 bu etkilerinin yanı sıra doku rejenerasyonunu uyarıcı ve ağrıyı azaltıcı etkilere de sahiptir. Maresin 1'in serumda, dalak ve lenf düğümleri gibi insan lenfoid dokularında da bulunması bağışıklık sisteminde de olası bir role sahip olduğunu düşündürmektedir(73).

Maresin 1'in antienflamatuar rolü; Alzheimer hastalığı, bronşiyal astım, ağrı, diyabetik retinopati, artrit gibi bir çok enflamatuar hastalık sürecinde gösterilmiştir. Akut enflamasyonun çözülmesindeki gecikmenin kronik enflamasyona yol açabileceği ve enflamatuar hastalıkların progresyonuna sebep olabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla maresin 1 gibi mediyatörlerin bu gibi hastalıklarda sağ kalımı arttırdığı düşünülmektedir(74).

Tablo 2.2. Maresin 1'in immün hücreler üzerindeki etkileri

Makrofaj DC	Fagositoz ⬆ M2 polarizasyonu IL-1β ⬇, TNF-a ⬇, IL-6 ⬇ , ROS ⬇
T hücreleri	Th1, Th2, Th17 indüklenmesi ⬇ Treg ⬆
Nötrofil	Apoptozis ⬆

DC: Dentritik hücre, M2: M2 makrofajlar

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, karşılaştırmalı tez çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Mayıs 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran, PES'li 30, PEG'li 30 ve rutin göz muayenesi normal olan 30 olgu olmak üzere toplamda 90 olgu dahil edilmiştir. 02.05.2023 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.00/306 sayılı etik kurul kararına istinaden onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Bütün gruplardaki olgular ayrıntılı oftalmolojik muayeneden geçirildi. Snellen görme eşeli kullanılarak tashihli görme keskinlikleri kaydedildi. Aplanasyon tonometresi ile GİB değerleri ölçüldü. Biyomikroskop yardımıyla ayrıntılı ön segment muayeneleri yapıldı. Pupil dilatasyonu sağlanarak ayrıntılı fundus değerlendirmesi yapıldı. PES ve PEG'li grupların görme alanı değerlendirmesi Humphrey Field Analyzer ile santral 30-2 standart eşik testi kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara Retina Sinir Lifi Tabakası kalınlık (RSLT) ölçümü ve 'Gangliyon Cell Complex' (GCC) ölçümü yapıldı. Pakimetri ile merkezi kornea kalınlık (MKK) değerleri ölçüldü.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız; 30 kontrol grubu, 30 PES'li ve 30 PEG'li olmak üzere toplamda 90 olgudan oluşan 3 gruptan oluşmaktadır. Hastaların sistemik ve oküler açıdan ayrıntılı anamnezi alındı. Sistemik ve oküler dışlama kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gruplarda sistemik açıdan çalışmaya dahil edilmeme şartları:

- DM, Hipertansiyon gibi kronik hastalık öyküsü olanlar,
- Enflamatuvar tipte romatizmal hastalık öyküsü olanlar
- Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü olanlar
- Yakın zamanda enfektif hastalık geçirmiş/geçirmekte olan olgular
- Omega 3 içeren vitamin takviyesi alanlar

Tüm gruplarda oküler açıdan çalışmaya dahil edilmeme şartları:

- Preseptal ve orbital selülit, dakriyosistit, keratit, konjonktivit gibi aktif enfektif göz hastalığı olanlar
- Aktif veya geçirilmiş üveit bulguları olanlar
- Retina muayenesinde kuru veya yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu bulguları olanlar
- Yakın zamanda orbital/oküler travma geçirmiş olanlar

3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

a. Kontrol Grubu

- 40-80 yaş arası
- GİB 21mm Hg altında olan
- Ön segment yapılarında psödoeksfolyatif materyal bulunmayan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış çukurlaşma/disk oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunmayan
- RSLT ve GCC analizlerinde retina sinir lifi ve optik disk defekti bulunmayan
- Çalışılan parametreleri etkileyebilecek ek sistemik ve göz hastalıkları bulunmayan olgular

b. Psödoeksfoliasyonlu Olgular (Grup 1) Dahil Edilme Kriterleri:

- 40-80 yaş arası
- GİB 21mm Hg altında olan
- Ön segment yapılarında psödoeksfolyatif materyal bulunan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış çukurlaşma/disk oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunmayan
- RSLT, GCC ve görme alanı analizleri normal olan

- Çalışılan parametreleri etkileyebilecek ek sistemik ve göz hastalıkları bulunmayan olgular

c. Psödoeksfolyatif Glokomlu Olgular (Grup 2) Dahil Edilme Kriterleri:

- 40-80 yaş arası
- GİB 21mm Hg üzeri olan
- Ön segment yapılarında psödoeksfoliyatif materyal bulunan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış çukurlaşma/disk oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunan
- RSLT ve GCC analizlerinde retina sinir lifi ve optik disk defekti bulunan
- Görme alanı analizinde nazal step, arkuat defekt, genişlemiş kör nokta, santral ve temporal ada gibi glokomatöz alan defekti bulunan
- Çalışılan parametreleri etkileyebilecek ek sistemik ve göz hastalıkları bulunmayan olgular

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Katılımcılardan 5 ml venöz kan alındı. Biyokimya tüpüne alınan venöz kanlar yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4000 rpm devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Tüpün üstünde biriken serum, mikropipet aracılığı ile alındı ve mikrosantrifüj tüplere transfer edildi. Alınan serum örnekleri çalışıldığı zamana kadar – 80 derecede buzdolabında saklandı. Örneklerin çalışılacağı zaman, uygun koşullarda serumlar çözüldükten sonra ticari serum TGF-beta 1 ve Maresin 1 ELİSA kitleri kullanılarak TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri ölçüldü.

3.3. Numunelerdeki TGF-Beta 1 ve Maresin 1 Düzeyinin Ölçümü

TGF-beta 1 ölçümü sandviç Elisa yöntemi ile gerçekleştirildi (Reed Biotech;Wuhan China; Katalog Numarası RE10013). Daha önceden toplanan serum örnekleri üretici firmanın talimatları takip edilerek ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı 31.25-2000 pg/ml, sensitivitesi 18.25 pg/ml idi. Coefficient varyasyonu ise yüzde 10'dan küçüktü.

Serumdaki Maresin 1 tayini sandviç Elisa yöntemi ile gerçekleştirildi (Reed Biotech;Wuhan China; Katalog Numarası RE3569H). Daha önceden toplanan serum örnekleri üretici firmanın talimatları takip edilerek ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı 3,91-2500 pg/ml, sensitivitesi 1.0 pg/ml idi. Coefficient varyasyonu ise yüzde 10'dan küçüktü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları değerlendirmek için GraphPad Prism 5 sürümü kullanıldı. Parametrik değerleri karşılaştırmak için One Way ANOVA ve ardından Tukey HSD kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; 30'u kontrol grubu, 30'u PES'li ve 30'u PEG'li olgular olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Kontrol grubunun (grup 0) yaş ortalaması 64.6±7.62 (51-78 yaş) iken, PES tanılı (grup 1) hastaların 71.03±5.50 (59-80 yaş), PEG tanılı (grup 2) hastaların ise 69.03±6.53 (51-79 yaş) idi. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyetin dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

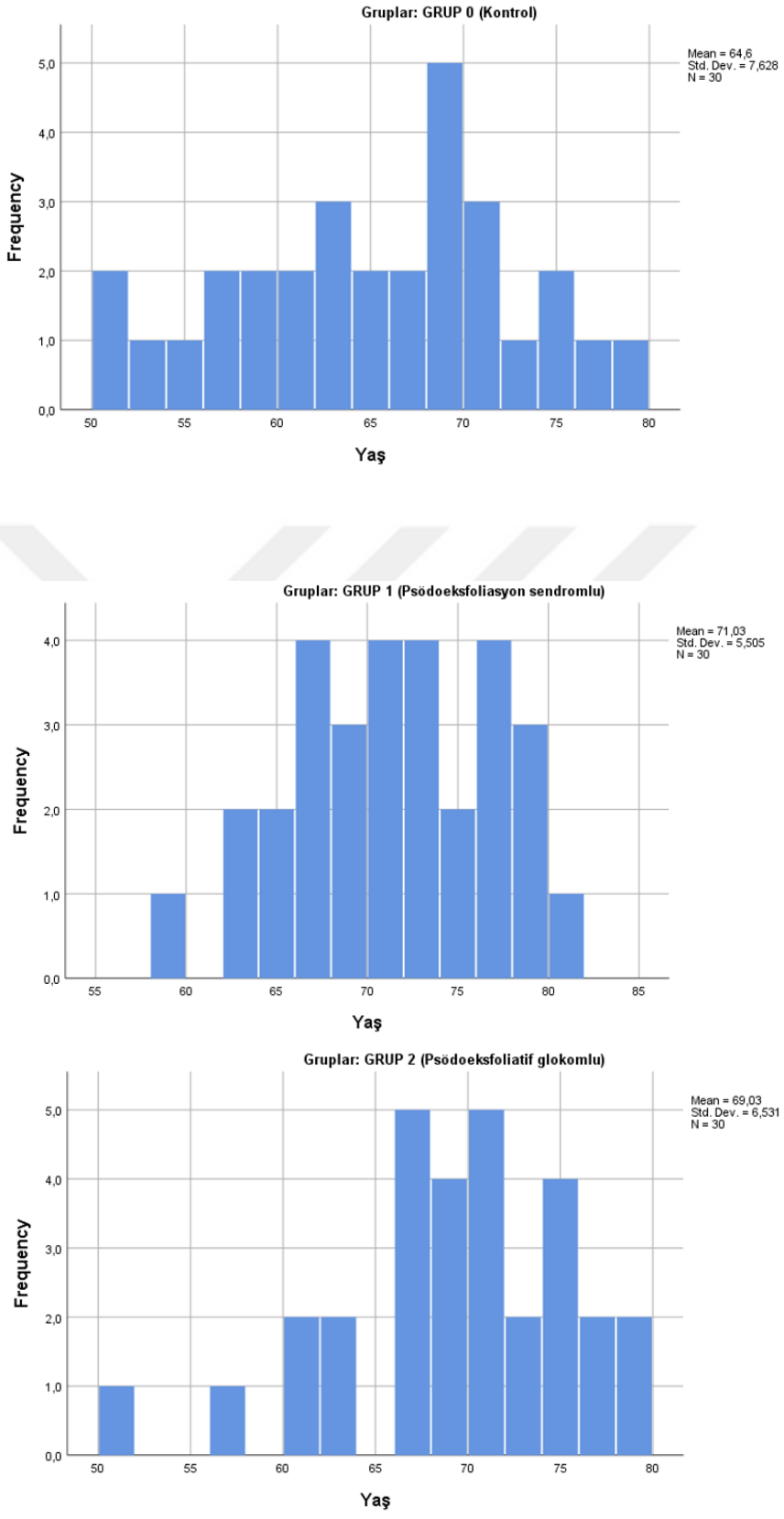
Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Değişkenler	**Grup 0 (n:30)**	**Grup 1 (n:30)**	**Grup 2 (n:30)**	**p**
	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş				
Ort±SD	64.6 ± 7.62	71.03 ± 5.50	69.03 ± 6.53	p =0.001[a]
Median (Minimum-Maksimum)	65.5 (51-78)	71 (59-80)	69.5 (51-79)	
Cinsiyet				
Kadın	16 (53.3%)	9 (30%)	12 (40%)	p=0.181[b]
Erkek	14 (46.7%)	21 (70%)	18 (60%)	

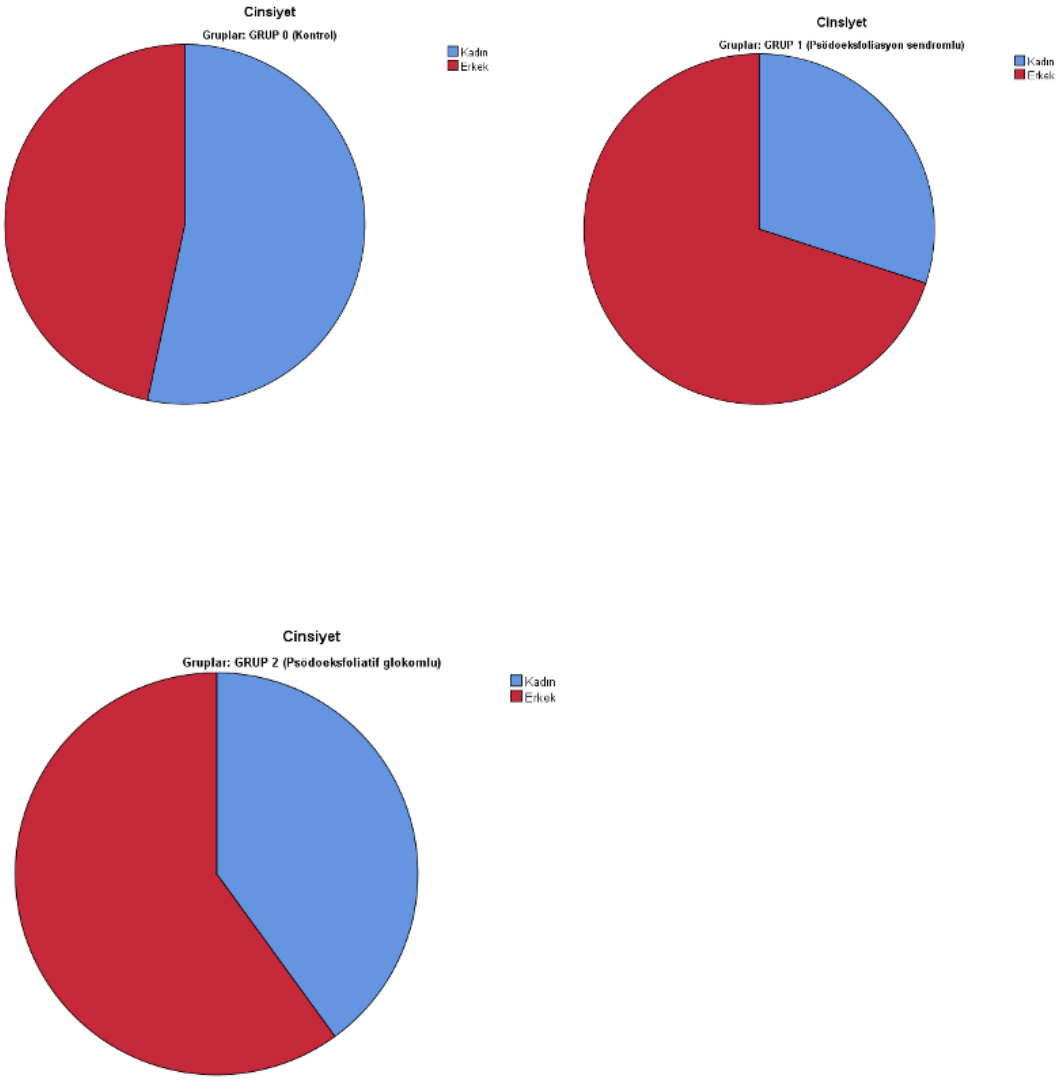
n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a] One way ANOVA; [b] Chi-Square Test

Çalışma grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında saptandı (p = 0.001). Grup 1 ve Grup 2 arasında ise yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1.). Çalışma gruplarında yaş dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunun (grup 0) %53.3'ü kadın, %46.7'si erkek iken PES tanılı (grup 1) hastaların %30'u kadın, %70'i erkek; PEG tanılı (grup 2) hastaların ise %40'ı kadın, %60'ı erkek idi (Şekil 4.2.). Çalışma grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.181) (Tablo 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında yaşın dağılımı



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında cinsiyetin dağılımı

Çalışma grupları arasında serum TGF-Beta 1 ve Maresin 1 düzeylerinin dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

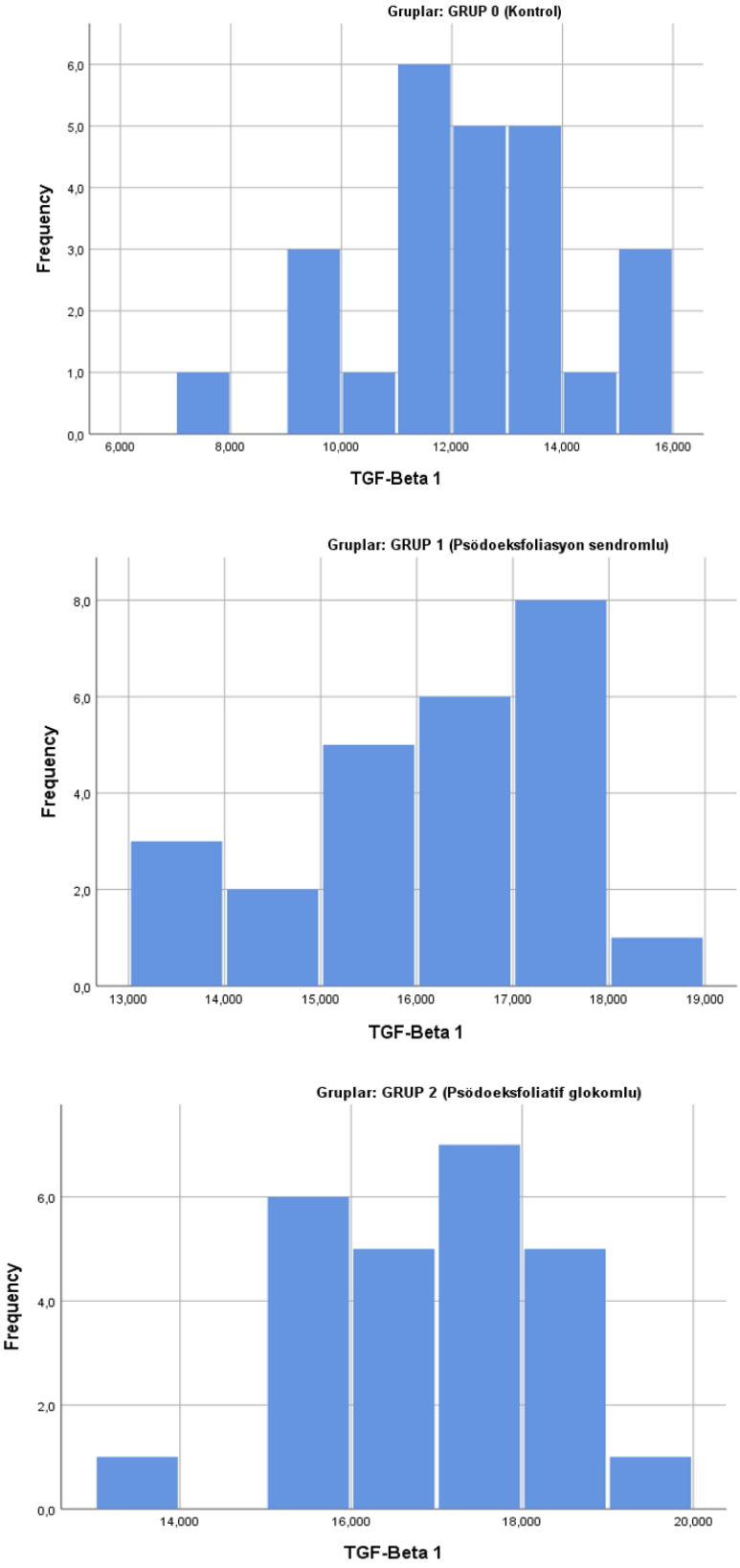
Tablo 4.2. Grupların TGF-Beta 1ve Maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Grup 0 (n: 30)**	**Grup 1 (n: 30)**	**Grup 2 (n: 30)**	p
	Ortalama±SD Med. (Min.-Maks.)	**Ortalama±SD Med. (Min.-Maks.)**	**Ortalama±SD Med. (Min.-Maks.)**	
TGF-Beta 1	12,26 ± 2,01 12,12 (7,08-15,48)	16,25 ± 1,39 16,43 (13,24-18,37)	17,00 ± 1,41 17,16 (13,98-19,76)	P^1 <0.0001
Maresin 1	1712,24 ± 122,62 1740,08 (1471,2-1923,6)	1571,92 ± 109,38 1573,18 (1200,1-1758,5)	1458,67 ± 130,88 1528,58 (1204,4-1593,2)	P^2 <0.0001 P^3 <0.001 P^4 <0.005

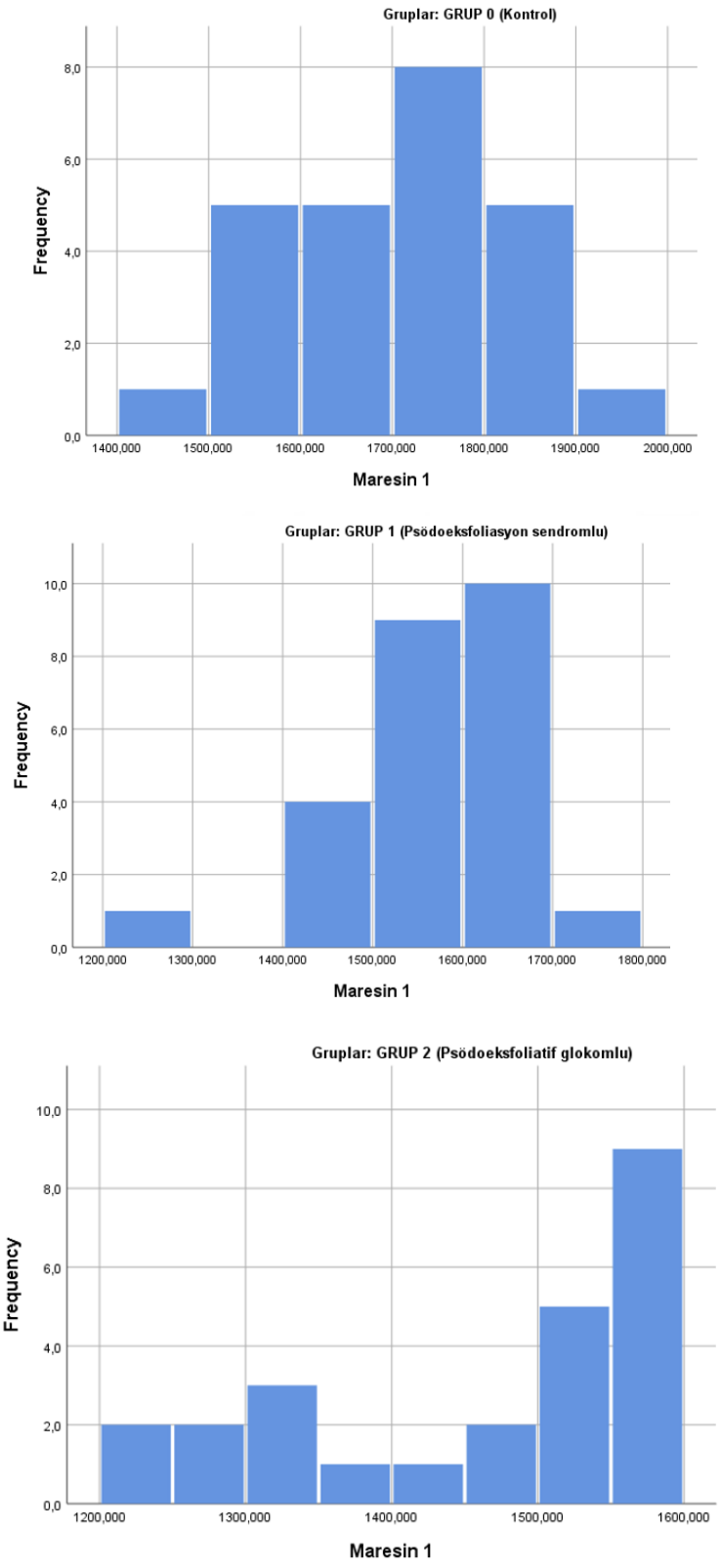
P^1: Grup 1 ve Grup 2'nin Grup 0 ile arasındaki fark, P^2: Grup 0 ve Grup 2 arasındaki fark
P^3: Grup 0 ve Grup 1 arasındaki fark, P^4: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark
n: Hasta sayısı; SD: Standart sapma

Sonuçlara göre; serum TGF-Beta 1 seviyeleri PES'li (grup 1) ve PEG'li (grup 2) hastalarda, kontrol grubuna (grup 0) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (p<0,0001). Grup 1 ile grup 2 serum TGF-Beta 1 seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2.) (Şekil 4.5.). Çalışma gruplarında TGF-beta 1 dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

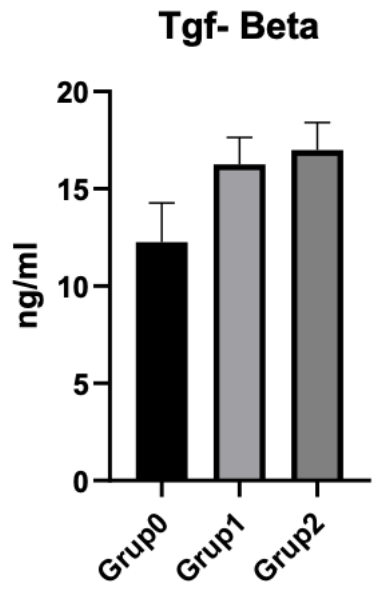
Yapılan Maresin 1 ölçümlerine göre ise; serum Maresin 1 seviyeleri kontrol grubuna (grup 0) kıyasla PEG'li (grup 2) hastalarda azalmıştır (p<0,0001). Maresin 1 seviyeleri PES'li (grup 1) hastalarda da grup 0'a kıyasla azalmıştır (p<0,001). PEG'li (grup 2) hastalardaki Maresin 1 seviyeleri de PES'li (grup 1) hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (p<0,005) (Tablo 4.2) (Şekil 4.6). Çalışma gruplarında Maresin 1 dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



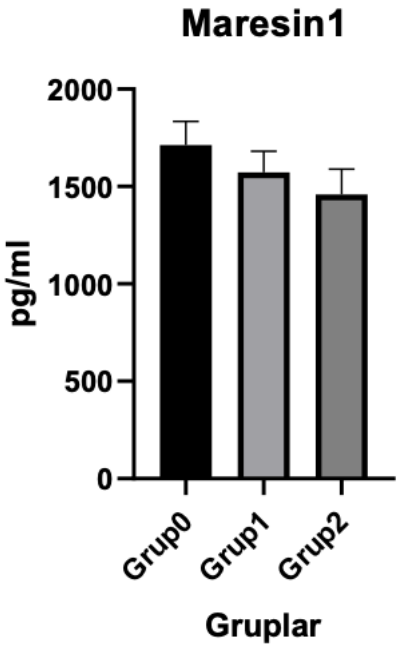
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında TGF-beta 1'in dağılımı



Şekil 4.4. Çalışma gruplarında Maresin 1'in dağılımı



Şekil 4.5. Grupların TGF-Beta 1 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.6. Grupların Maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Glokom, optik sinirin progresif dejenerasyonu ile karakterize, dünya çapında geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen sebeplerinden biri olan bir grup optik nöropatidir. GİB her zaman yüksek olmasa da yüksek göz içi basıncı değiştirilebilir tek risk faktörüdür. GİB'i düşürmeye yönelik zamanında yapılan müdahale ile glokom kaynaklı görme alanı kayıpları önlenebilmektedir (75). Tham ve arkadaşlarının tahminlerine göre, 2020 yılında 40-80 yaş arası glokomlu kişi sayısının 2040 yılı itibariyle 76 milyondan 111,8 milyona çıkacağı öngörülmektedir(76).

Glokom; primer ve sekonder glokom olmak üzere iki ana alt başlığa ayrılmaktadır. Her iki grup ise lens ve irisin trabeküler ağa göre konumuna bağlı olarak açık açılı ve kapalı açılı olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır (75, 76). Günümüzde glokom patogenezinde birçok teorinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan başlıcaları mekanik, vasküler, immünolojik, genetik ve oksidatif teorilerdir.

PAAG, dünya çapında en sık görülen glokom tipidir. PAAG'li hastalarda anatomik olarak normal olan oküler yapılara rağmen, ilerleyici optik sinir rim ve RSLT kaybına eşlik eden görme alanı defekti vardır. PAAG genellikle bilateraldir (38). PAAG için miyosilin (MYOC), optineurin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır (77).

PAAG'li hastalarda artmış GİB en önemli risk faktörü olsada hastaların üçte birinde GİB'in normal aralıklarda olduğu görülmüştür. Bu durum PAAG'nin alt grubu olan normal basınçlı glokom olarak tanımlanmıştır (75, 76). PAAG'nin diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, Afrika ırkı, Latin/Hispanik etnik köken, aile öyküsü, düşük oküler perfüzyon basıncı, myopi ve ince MKK yer almaktadır (38).

PES, hücre dışı gri ve beyaz bir materyalin oküler ve ekstraoküler dokularda kademeli olarak birikmesinden kaynaklanan yaşa bağlı sistemik bir mikrofibrillopatidir(46). PES, 60 yaş üstü popülasyonun yaklaşık %20'sini etkilemektedir. Erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmektedir (78).

PES fibrillerinin oküler yapılardan; preekvatoryal lens epitel hücreleri, pigmente olmayan siliyer epitel hücreleri, trabeküler ağ hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve irisin hemen tüm hücre tipleri tarafından üretildiği bilinmektedir (48). Oküler dokulardaki psödoeksfolyatif materyal birikimi; fakodonezis, lens subluksasyonu, glokom, zayıf midriyazis, kan-aköz bariyerinin bozulması, arka sineşi oluşumu ve kornea endotelyal dekompansasyon gibi patolojik durumlara zemin hazırlamaktadır (48).

Ayrıca PES'in vücutta başta kardiyovasküler sistem (miyokard enfarktüsü, anjina pektoris, arteryel hipertansiyon, aort anevrizması), serebrovasküler sistem (demans, geçici iskemik atak), iç kulak(sensörinöral işitme kaybı) başta olmak üzere birçok organ sistemini etkilediği gösterilmiştir (79, 80). Ek olarak, PES hastalarında plazma homosistein konsantrasyonlarının hafif-orta derecede arttığı, bu artışın da PES'li hastalarda artan vasküler patolojilerin sebebi olabileceği öne sürülmüştür (48). PES'li hastaların yaklaşık %25'inde artmış GİB mevcuttur, bunların üçte birinde ise glokom gelişmektedir (81).

PEG, açık açılı glokomların yaklaşık %20-60'ını oluşturmaktadır. PEG, PAAG'ye göre daha kötü prognoza sahiptir. PEG'li hastalarda GİB değerinin daha yüksek seyrettiği, diürnal dalgalanmaların daha sık olduğu, görme alanı kaybının daha hızlı geliştiği ve medikal tedaviye yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir (82).

LOXL1 (lizil oksidaz benzeri 1) geninin kodlama bölgesindeki tek gen polimorfizminin PES ve PEG gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (81, 83). LOXL1, elastik mikrofibrillerin oluşumu ve çapraz bağlanmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. LOXL1'in düzensiz ekspresyonu, fibrotik sürecin farklı aşamalarında farklı etkilere yol açmaktadır. PES oluşumunun erken evrelerinde LOXL1 ekspresyonunun artması, PEM oluşumuna ve dokuda birikmesine neden olmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde LOXL1 ekspresyonunun azalması ise özellikle lamina kribrozada elastin metabolizmasını etkileyerek glokom gelişimine katkıda bulunmaktadır (82). Oksidatif stres, profibrotik sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli çevresel faktörler LOXL1 ekspresyonunu düzenlemektedir.

Fibrilin-1 (FBN1) proteini artmış ekspresyonunun da PES patogenezinde etkili olduğu görülmüştür. FBN1, elastik mikrofibrillerinin aşırı üretimi ile bu mikrofibrillerin PES fibrillerine anormal çapraz bağlanması sonucu intra ve ekstraoküler dokularda birikmesiyle sonuçlanan stres ilişkili elastoziste görev almaktadır.

Profibrotik büyüme faktörlerinden başlıca TGF-beta 1 ve MMP ile bunların doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki proteolitik dengesizlik PES materyalinin birikimine katkıda bulunmaktadır (82). TGF-beta 1'in LOXL1 ve FBN1 ekspresyonunda önemli bir faktör olduğu kanıtlanmıştır (52, 84).

TGF-beta, 19. kromozomun uzun kolunda yer alan bir gen tarafından kodlanan ve 112 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. İnsanlarda baskın olan izoformu TGF-beta 1 olup, matür formu 25kDA kütleli bir homodimer yapısındadır. TGF-beta 1, hücrelerden inaktif prekürsör formda salgılandıktan sonra ESM'de çeşitli moleküler uyaranlar varlığında aktive olmaktadır (85, 86). TGF-beta 1'in organizmada üç temel etkisi vardır. Birincisi; hücre çoğalması, büyümesi ve farklılaşmasını uyarıcı etkisi ikincisi; immünomodülatör etkisi üçüncüsü; profibrojenik etkisidir. TGF-beta 1'in etkileri lokal veya sistemik olabilmektedir (85).

Glokom, trabeküler ağ ve lamina kribrozadaki ESM'nin yeniden şekillenmesi sonucu meydana gelen aksonal hasar ile karakterize bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar, glokomda TGF-beta düzeylerinin arttığını ve TGF-beta'nın ESM yeniden şekillenmesinde rol oynayarak hastalık patogenezinde etkili olduğunu destekler niteliktedir (87). Ayrıca çalışmalar, TGF-beta'nın, oksidatif stres süresince üretilen ROS tarafından aktive edildiğini göstermektedir. Aktive olan TGF-beta, hücre zarındaki reseptörlerine bağlandıktan sonra SMAD 2/3 fosforilasyonunu indükleyerek hücre nükleusuna sinyal iletimine neden olmaktadır (88). TGF-beta, trabeküler ağda ESM proteinlerinin artmış yapımını indükleyerek, aköz dışa akımında dirence, sonuç olarak da GİB yükselmesine neden olarak glokom patogenezinde rol oynamaktadır (50, 89).

Aynı zamanda, TGF-beta 1'in psödoeksfolyasyon materyallerinden olan fibronektin, elastin, fibrilin, vitronektin, LTBP-1,2 ve proteoglikanların ekspresyonunu uyardığı ve dokuda birikimlerine sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (90).

Kita ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubu (maküler hol, regmatojen retina dekolmanı) ve proliferatif vitreoretinopatili (PVR) hastaların vitreus örneklerini çalışarak, TGF-beta'nın vitreoretinal hastalıklarda skatrisyel kontraksiyondaki rolü araştırılmıştır. TGF-beta'nın kontrol grubunda, PVR hasta grubundan çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu görülmüştür. Yine PVR hastalarından alınan vitreus örneklerinde hyalosit içeren kollajen jeldeki kontraksiyonun, proliferatif olmayan gruba göre arttığı görülmüştür. Patogenezde ise en etkili izoformun aktif TGF-beta 2 olduğu görülmüştür. İn vivo yapılan çalışmada ise TGF-beta'nın aşağı akış mediyatörü olan Rho-kinaz (ROCK)'ın fasudil ile inhibisyonunun, PVR kaynaklı vitreus jelindeki kontraksiyonu azalttığı ve fasudilin terapötik olarak bu tip hastalıklarda kullanılabileceği görülmüştür (91).

Yoneda ve arkadaşları, sağlıklı kontrol grubu, PES'li, PAAG'li ve kronik açı kapanması glokomlu (KAKG) hastaların aköz hümöründeki TGF-beta seviyelerini incelemişlerdir. Sonuçta, TGF-beta 1'in PES'li grupta, diğer glokom tiplerine ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. TGF-beta 2 seviyesinin ise PAAG ve KAKG'li grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu; TGF-beta 3 seviyelerinin ise TGF-beta 1'e benzer şekilde PES'li grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. PES'li grubun aköz hümöründe anlamlı yüksek bulunan TGF beta-1 ve 3 seviyelerinin, ESM birikimine neden olarak PES patogenezinde rol oynadığı; TGF-beta 2'nin ise glokom patogenezinde artan ESM üretimi ve bunu takip eden GİB artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (92).

Honma ve arkadaşları tavşan kornealarında yaptıkları bir çalışmada, kornea epitel hücre proliferasyonunda TGF-beta 1 ve TGF-beta 2'nin etkilerini incelemiş; her iki TGF-beta izoformunun da hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve keratosit büyüme faktörü (KGF) tarafından uyarılan epitel hücre proliferasyonunu doza bağlı olarak

inhibe ettiği, epitelyal büyüme faktörü (EGF) tarafından uyarılan epitel hücre proliferasyonunu ise zayıf inhibe ettiği görülmüştür. Çalışmada, kornea epitelyal yara iyileşmesinin TGF-beta, HGF,KGF ve EGF gibi büyüme faktörleri tarafından kontrol edildiği; TGF-beta 1 ve TGF-beta 2'nin, HGF ve KGF' nin hücre proliferasyonunu uyarıcı etkisine karşı negatif bir modülatör olarak rol oynadığı sonucuna varılmıştır (93).

Qian ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, trabekülektomi geçiren PAAG'li hastalarda, içlerinde TGF-beta'da olan beş büyüme faktörü seviyesinin trabekülektomi sonuçlarıyla ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla, trabekülektomi geçiren PAAG'li hastaların aköz örnekleri alınmış, bu örneklerdeki TGF-beta, VEGF, FGF, İGF ve PDGF seviyeleri ölçülmüş, 24 ay gözlem sonrası postoperatif sonuçlar başarılı ve başarısız şeklinde kaydedilmiştir. Sonuç olarak, başarısız olan gruptaki aköz TGF-beta ve FGF seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, trabekülektomi başarısızlığında yüksek TGF-beta ve FGF seviyelerinin bir risk faktörü olabileceği görülmüştür (94).

Schlötzer-Schrehardt ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PES'li hastaların aköz hümör ve serumlarındaki TGF-beta 1 ve TGF-beta 2 seviyelerini kontrol grubuyla (katarakt, PAAG) karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, glokomlu ve glokomsuz PES'li gruptaki aköz TGF-beta 1 düzeylerinin, kontrol grubu aköz TGF-beta 1 düzeylerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu; TGF-beta 2 seviyeleri açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca, serum TGF-beta 1 seviyelerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur (95).

Aynı çalışmada, PES'li hastaların aköz hümöründe artan TGF-beta 1'in ön segment dokuları tarafından mı üretildiği yoksa PES nedeniyle bozulmuş olan kan-aköz bariyerinden pasif difüzyonla mı aköze geçtiğini belirlemek için in situ hibridizasyon ve RT-PCR analizleri yapılmıştır (95, 96). İn situ hibridizasyon yoluyla, TGF-beta 1 mRNA'nın hem PES'li hem de normal gözlerde limbustaki korneal ve konjonktival bazal epitel hücrelerinden zayıf bir şekilde ifade edildiği görülmüştür. Benzer zayıf sinyaller, irisin vasküler endotelyal hücrelerinde ve siliyer kas

hücrelerinde de görülmüştür. Ancak PES'li hastaların siliyer proseslerinin pigmente olmayan epitelinde, normal gözlere göre bariz artmış TGF-beta 1 mRNA'ya rastlanmıştır. Mevcut bulgular PES'li gözlerde artan TGF-beta 1 mRNA ekspresyonunun, pigmente olmayan siliyer epitel tarafından lokal üretimine ek olarak PES nedeniyle bozulmuş kan-aköz bariyerinden de kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (95).

Yıldırım ve arkadaşları, kontrol grubu ve PES'li hastaların serum IL-6, VEGF ve IL-1B seviyelerini karşılaştırarak, PES'in oluşum mekanizmasındaki sitokin ve büyüme faktörlerinin rolünü araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sadece proinflamatuar bir sitokin olan IL-6'nın PES'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. IL-6'nın dolaylı olarak VEGF'i indükleyerek veya doğrudan vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülerizasyona yol açarak rol oynayabileceği düşünülmüştür(10, 97).

Malvitte ve arkadaşlarının glokomlu hastaların gözyaşı örneklerinde yaptığı bir çalışmada, proenflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-12,IL-1B) kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek olduğunu görmüşlerdir(98). Literatürdeki bu gibi çalışmalar, PES ve PEG patogenezinde enflamasyonun da rol oynayabileceğini düşündürür niteliktedir.

Maresin 1, ilk olarak insan makrofajlarında tanımlanan ve enflamatuar hastalıklarda güçlü bir endojen antienflamatuar etki gösteren bir lipit mediyatörüdür (14). Bir omega 3 yağ asidi olan DHA'nın 14-lipoksijenasyonunu takiben oluşan 13S-14S epoxy-maresin, enzimatik hidrolize uğrayarak biyoaktif Maresin 1'e dönüşmektedir (99, 100). Maresin 1'in antienflamatuvar etkisini, nötrofil göçünü önleyerek ve CD8+,CD4+ ve Th17 hücrelerini inhibe edip sitokin üretimini baskılayarak gösterdiği bilinmektedir (101).

Maresin 1'in akut enflamasyon rezolüsyonunda nötrofil apopitozunu uyarıcı ve doku yenilenmesini artırıcı etkileri de vardır. Akut enflamasyon durdurulamazsa, kontrolsüz olarak kronik enflamasyona ilerleyebilmekte, sonuç olarak metabolik, nörolojik, kardiyovasküler, respiratuar gibi birçok organ sisteminde ciddi kronik

hastalıklara yol açabilmektedir (100). Maresin 1 gibi güçlü endojen antienflamatuar etkili moleküllerin yeni ilaç hedefleri olarak kullanılması beklenmektedir.

Varol ve arkadaşları, Maresin-1'in pankreas kanseri patogenezindeki rolünü ve kronik pankreatit ile pankreas kanseri arasındaki belirleyiciliğini değerlendirmek amacıyla, pankreas kanserli hastaların, kronik pankreatitli hastaların ve hiçbir ek hastalığı olmayan kontrol grubunun serumlarında Maresin 1 seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda, pankreas kanserli grubun serum Maresin 1 seviyesi kronik pankreatitli ve sağlıklı kontrol grubunun serum Maresin 1 seviyesine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Pankreas kanseri patogenezinde rol oynayan proenflamatuar sitokinlerin, Maresin 1 gibi endojen antienflamatuar lipit mediyatörlerinin azalması sonucu artabileceği, bunun sonucunda da kronik enflamasyonu ve karsinogenezi tetikleyebileceği düşünülmüştür. Maresin-1 seviyesinin kronik pankreatitli hastaların pankreas kanserine ilerlemesinin öngörülmesinde klinik olarak tanısal katkı sağlayabileceği görülmüştür (102).

Yin ve arkadaşları, yapay olarak Alzheimer hastalığı oluşturdukları fare modellerinde yaptıkları bir çalışmada, intraserebroventriküler Maresin 1 enjeksiyonu yaparak, farelerdeki davranışsal ve patolojik değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, Maresin 1'in Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonları ve azalmış astrosit ve mikroglia aktivasyonunu iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca, Maresin 1'in, amiloid-β tarafından uyarılan proinflamatuar sitokinlerden IL-6 ve TNF-a'nın üretimini azalttığı, antienflamatuar sitokinlerden IL-2 ve IL-10'nın üretimini ise artırdığı görülmüştür (74).

Gül ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, idiyopatik akut ön üveitli olguların serum Maresin 1 seviyesi ile sağlıklı kontrol grubunun serum Maresin 1 seviyelerini karşılaştırmışlar ve aralarında anlamlı bir fark bulmuşlardır. Sonuç olarak, Maresin 1'in akut üveit patofizyolojisinde rol oynadığı ve serum Maresin 1 seviyesinin idiyopatik akut ön üveitte önemli bir biyobelirteç olabileceği görülmüştür(103).

Sun ve arkadaşları Maresin 1'in, TGF-beta 1 ile uyarılmış insan fetal akciğer fibroblastları (MRC-5) üzerindeki etkisini ve altta yatan moleküler mekanizmayı

araştırmışlardır. MRC-5 hücrelerinin bir kısmının, Maresin 1'in değişen konsantrasyonlarıyla (1,10 ve 100nm) ön işleme alınmasını müteakiben hücrelere TGF-beta 1' de eklenerek birlikte inkübe edilmişlerdir. Sonuç olarak Maresin 1'in 10 ve 100nm konsantrasyonlarıyla ön işleme tabi tutulan MRC-5 hücrelerinin, TGF-beta 1 ile uyarılan proliferasyonunu anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. TGF-beta 1 sinyallerini, smad ve smad olmayan aracı proteinlerle hücre sitoplazmasına iletmektedir. Mevcut çalışmada, Maresin 1'in, TGF-beta 1 ile uyarılan profibrotik aktivite üzerindeki etkisini incelemek için p-smad2, p-smad3 ve p-ERK1/2 ekspresyonları araştırılmış ve Maresin 1'in, TGF-beta ile işlem gören MRC-5 hücrelerinde p-smad2, p-smad3 ve p-ERK1/2 ekspresyonlarını azalttığı ancak tek başına Maresin-1 verilen ve TGF-beta 1 ile uyarılmayan grupta bu proteinler üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir (104).

Rodriguez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, dietilnitrozamin (DEN) enjeksiyonuyla karaciğer fibrozisi uyarılan ve kronik hepatik hasar oluşturulan ratlarda, Maresin 1 ile tedavi sonucu fibrozisin önlenip önlenmediği araştırılmıştır. DEN uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre TGF-beta ve TβR2 ekspresyonunda artış gözlenirken, DEN + Maresin 1 uygulanan grupta TGF-beta ve reseptör seviyelerinde azalma görülmüştür. Sadece Maresin 1 uygulanan grupta ise DEN + Maresin 1 uygulanan gruba göre TβR2 ekspresyonunda daha az düşüş saptanmıştır. Bu bulgular Maresin 1'in dokuda TGF-beta varlığında, TGF-beta reseptörleri üzerinden etki ettiğini göstermektedir. Aynı çalışmada Maresin 1'in NF-kB p65 alt biriminin translokasyonunu inhibe edip Nrf2'nin aktivasyonunu artırdığı görülmüştür. Aktive olan Nrf2'nin ise TGF-beta 1'in enflamatuar yolaklarını ve NF-kB'yi inhibe ederek, hücre hasarında sitoprotektif bir rol oynadığı düşünülmüştür(13).

Mevcut çalışmalar, Maresin 1'in çeşitli inflamatuvar ve fibrotik hastalıklarda TGF-beta inhibisyonu üzerinden oynadığı antienflamatuar ve antifibrotik rolü gösterse de, halihazırda PES ve PEG patogenezindeki rolüne ait herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamıza 30 sağlıklı kontrol, 30 PES'li (grup1) ve 30 PEG'li (grup 2) olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların serum örnekleri

alınarak TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında görüldü (p=0.001). Bu farkın, PES ve PEG'in daha çok ileri yaşlarda görülen bir patoloji olduğundan dolayı görülebileceği düşünüldü. Grup 1 ve grup 2 arasında ise yaş açısından anlamlı fark görülmedi.

PES'li gözlerde TGF-beta düzeyini değerlendiren diğer çalışmalarda, PES'li gözlerin aköz hümöründeki TGF-beta 1 seviyesinin normal gözlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, PES ve PEG'li grubun serum TGF-beta 1 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu (p<0,0001); ancak PES ve PEG'li gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamız, literatürde PES'li ve PEG'li hastalardaki serum Maresin 1 düzeyini değerlendiren ve karşılaştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Serum Maresin 1 seviyesinin ise; PEG'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmış olduğu (p<0,0001); PES'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmış olduğu (p<0,001); PEG'li grupta da PES'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu (p<0,005) bulunmuştur.

Çalışmamız, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PES ve PEG'li gruptaki TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyi arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu hastalıklardaki Maresin 1'in TGF-beta ile olan ters yöndeki ilişkisinden yola çıkarak bu yeni tanımlanan endojen lipit mediatörünün, PES ve PEG patogenezinde TGF-beta sinyal yolağı üzerinden etki ederek rol oynayabileceği ve PES'in PEG'e dönüşmesini engellemekte önemli bir sistemik biyobelirteç olabileceği görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, 30 kontrol, 30 PES'li ve 30 PEG'li grubun serum örneklerindeki TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri analiz edilerek karşılaştırılmıştır. Literatür taramamıza göre bu çalışmamız, PES'li ve PEG'li hastaların serum örneklerindeki Maresin 1 düzeyini değerlendiren ve karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuç olarak:

1. TGF-beta 1 seviyeleri PES ve PEG'li grupta, kontrol gurubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PES ve PEG'li grup TGF-beta 1 düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.
2. Maresin 1 seviyeleri PES'li ve PEG'li grupta, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. PEG'li grubun Maresin 1 düzeyi de PES'li gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur.
3. Sonuçta PES/PEG patogenezinde kontrol grubuna göre, TGF-beta 1 ve Maresin 1 düzeyleri arasında zıt yönde bir bağlantı olduğu; yüksek Maresin 1 düzeyinin TGF-beta 1'i inhibe ederek, TGF-beta 1'in dokudaki fibrojenik ve inflamatuar etkilerini sınırlandırabileceği görülmüştür.
4. Serum Maresin 1 seviyesinin, PES'li gözlerin PEG'e dönüşmesini engellemekte önemli bir endojen mediatör olabileceği görülmüştür.
5. Maresin 1'in TGF-beta 1 sinyal yolağı üzerindeki reseptör proteinlerinin ekspresyonunu inhibe ederek fibrojenik etkilerini sınırlandırdığını destekleyen farklı çalışmalar da mevcut olsa, altta yatan moleküler mekanizmayı tam aydınlatacak ve immünhistokimyasal, western blot gibi yöntemlerle yapılacak olan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
6. Glokomda yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesinde endojen mediyatörlerin rolünün anlaşılması ve araştırılmasına yönelik uzun dönemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. Daha geniş hasta popülasyonunda, farklı glokom tiplerinde ve aköz hümör gibi göz sıvılarında yapılacak olan farklı çalışmalar Maresin 1'in PES/PEG patogenezindeki rolünü aydınlatmada yararlı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Zukerman R, Harris A, Oddone F, Siesky B, Verticchio Vercellin A, Ciulla TA. Glaucoma Heritability: Molecular Mechanisms of Disease. Genes (Basel). 2021;12(8).
2. Tomczyk-Socha M, Tomczak W, Winkler-Lach W, Turno-Kręcicka A. Pseudoexfoliation Syndrome-Clinical Characteristics of Most Common Cause of Secondary Glaucoma. J Clin Med. 2023;12(10).
3. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. Jama. 2021;325(2):164-74.
4. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. Int Ophthalmol. 2019;39(1):259-71.
5. Liu Q, Liu C, Cheng W, Feng X, Li H, Yang X, Dong Y. Clinical analysis of secondary glaucoma in Central China. Scientific Reports. 2023;13(1):8439.
6. Philip SS, John SS, Simha AR, Jasper S, Braganza AD. Ocular clinical profile of patients with pseudoexfoliation syndrome in a tertiary eye care center in South India. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;19(2):231-6.
7. Aydın Yaz Y, Yıldırım N, Yaz Y, Tekin N, İnal M, Şahin FM. Role of Oxidative Stress in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. Turk J Ophthalmol. 2019;49(2):61-7.
8. Schweitzer C. [Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma]. J Fr Ophtalmol. 2018;41(1):78-90.
9. Mastronikolis S, Pagkalou M, Plotas P, Kagkelaris K, Georgakopoulos CD. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome (Review). Exp Ther Med. 2022;24(3):602.
10. Yildirim Z, Yildirim F, Uçgun NI, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. Int J Ophthalmol. 2013;6(1):50-3.

11. Mastronikolis S, Pagkalou M, Plotas P, Kagkelaris K, Georgakopoulos CD. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. Experimental and Therapeutic Medicine. 2022;24(3):1-13.
12. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri OE, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. Iubmb Life. 2022;74(10):995-1002.
13. Rodríguez MJ, Sabaj M, Tolosa G, Herrera Vielma F, Zúñiga MJ, González DR, Zúñiga-Hernández J. Maresin-1 Prevents Liver Fibrosis by Targeting Nrf2 and NF-κB, Reducing Oxidative Stress and Inflammation. Cells. 2021;10(12).
14. Saito-Sasaki N, Sawada Y, Nakamura M. Maresin-1 and inflammatory disease. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(3):1367.
15. Saika S. TGFβ pathobiology in the eye. Laboratory investigation. 2006;86(2):106-15.
16. Križaj D. What is glaucoma? Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. 2019.
17. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. Deutsches Ärzteblatt International. 2020;117(13):225.
18. Li F, Tang G, Zhang H, Yan X, Ma L, Geng Y. The effects of trabeculectomy on pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.
19. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, De Moraes CG. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(3):761.
20. Lee SS-Y, Mackey DA. Glaucoma–risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. Maturitas. 2022;163:15-22.
21. Saccà SC, Cutolo CA, Rossi T. Glaucoma: an overview. Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye. 2019:167-87.
22. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. Jama. 2014;311(18):1901-11.
23. Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? Japanese Journal of Ophthalmology. 2020;64:243-9.

24. Morgan WH, Yu D-Y. Mechanism theories of glaucoma. Medical Treatment of Glaucoma. 2019:33-66.
25. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981;99(1):137-43.
26. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, Bui BV. The role of blood pressure in glaucoma. Clinical and Experimental Optometry. 2011;94(2):133-49.
27. Dolzhikov A, Shevchenko O, Pobeda A, Peresypkina A, Dolzhikova I, Zhunusov N, Lugovskoy S. Review of a new concept of glaucoma pathogenesis based on the glymphatic theory of cerebrospinal fluid circulation. Research Results in Pharmacology. 2020;6:1-7.
28. Fan Gaskin JC, Shah MH, Chan EC. Oxidative stress and the role of NADPH oxidase in glaucoma. Antioxidants. 2021;10(2):238.
29. Wax MB, Tezel G, Saito I, Gupta RS, Harley JB, Li Z, Romano C. Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. American journal of ophthalmology. 1998;125(2):145-57.
30. Garhöfer G, Schmetterer L. Nitric oxide: a drug target for glaucoma revisited. Drug Discovery Today. 2019;24(8):1614-20.
31. Moazzeni H, Khani M, Elahi E. Insights into the regulatory molecules involved in glaucoma pathogenesis. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020;184(3):782-827.
32. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. Open Ophthalmol J. 2010;4:52-9.
33. Janine Yang M, Chortkoff S. Aqueous Humor Production and Dynamics. 2022.
34. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. Medical Journal of Australia. 2019;210(4):180-7.
35. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. Saudi Journal of Ophthalmology. 2019;33(4):382-8.
36. Turalba AV, Chen TC. Clinical and genetic characteristics of primary juvenile-onset open-angle glaucoma (JOAG). Semin Ophthalmol. 2008;23(1):19-25.

37. Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS, Hutchinson BT, Walton DS. Clinical features of five pedigrees genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. Ophthalmology. 1995;102(12):1782-9.
38. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2021;128(1):P71-P150.
39. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2004;111(8):1439-48.
40. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9975):1295-304.
41. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. J Cataract Refract Surg. 2005;31(1):146-55.
42. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, Wells MT, Harmon G, Peterson JC, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. Ophthalmology. 2014;121(10):2004-12.
43. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2010;117(9):1713-9.
44. Wang S, Liu Y, Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0186634.
45. Sahay P, Reddy S, Prusty BK, Modak R, Rao A. TGFβ1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: Possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. Plos one. 2021;16(4):e0249759.
46. Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management. Journal of ophthalmology. 2015;2015.
47. Grehn F, Stamper R, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Pseudoexfoliation glaucoma. Glaucoma. 2004:157-76.

48. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. American journal of ophthalmology. 2006;141(5):921-37. e2.
49. Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G. Protection of the Retina from Ischemia-Reperfusion Injury by L-Carnitine in Guinea Pigs. European Journal of Ophthalmology. 2003;13(1):80-5.
50. Chen H-Y, Chou H-C, Ho Y-J, Chang S-J, Liao E-C, Wei Y-S, et al. Characterization of TGF-β by induced oxidative stress in human trabecular meshwork cells. Antioxidants. 2021;10(1):107.
51. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle 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(6):765-80.
52. Papadopoulou M, Papadaki H, Zolota V, Gartaganis SP. Immunohistochemical profiles of LOXL-1, FBN1, TGF-β1, and COX-2 in Pseudoexfoliation syndrome. Current Eye Research. 2017;42(6):880-9.
53. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GO, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. The American journal of pathology. 2008;173(6):1724-35.
54. Rebecca M, Gayathri R, Bhuvanasundar R, Sripriya K, Shantha B, Angayarkanni N. Elastin modulation and modification by homocysteine: a key factor in the pathogenesis of Pseudoexfoliation syndrome? British Journal of Ophthalmology. 2019;103(7):985-92.
55. Borrás T. Growth factors, oxidative damage, and inflammation in exfoliation syndrome. Journal of glaucoma. 2018;27:S54-S60.
56. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch Jr, Küchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(3):1117-25.
57. Gartaganis S, Georgakopoulos C, Exarchou A, Mela E, Lamari F, Karamanos N. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in

relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2001;79(6):572-5.
58. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. J Glaucoma. 2014;23(8 Suppl 1):S12-4.
59. Tekin K, Inanc M, Elgin U. Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: current perspectives. Clin Ophthalmol. 2019;13:453-64.
60. Ariga M, Nivean M, Utkarsha P. Pseudoexfoliation Syndrome. J Curr Glaucoma Pract. 2013;7(3):118-20.
61. Ozer MD, Batur M, Tekin S, Seven E, Kebapci F, Bilmez R. The depigmentation degree of iris pigment epithelium in pseudoexfoliation syndrome. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2021;36:102508.
62. Oltulu R, Satirtav G, Kayitmazbatir ET, Bitirgen G, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2015;78:348-51.
63. Ritch R. Ocular Findings in Exfoliation Syndrome. Journal of Glaucoma. 2018;27:S67-S71.
64. Ariga M, Nivean M, Utkarsha P. Pseudoexfoliation syndrome. Journal of Current Glaucoma Practice. 2013;7(3):118.
65. Gilbert RW, Vickaryous MK, Viloria-Petit AM. Signalling by transforming growth factor beta isoforms in wound healing and tissue regeneration. Journal of developmental biology. 2016;4(2):21.
66. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation. J Cell Sci. 2003;116(Pt 2):217-24.
67. Larson C, Oronsky B, Carter CA, Oronsky A, Knox SJ, Sher D, Reid TR. TGF-beta: a master immune regulator. Expert opinion on therapeutic targets. 2020;24(5):427-38.
68. Koli K, Saharinen J, Hyytiäinen M, Penttinen C, Keski-Oja J. Latency, activation, and binding proteins of TGF-beta. Microsc Res Tech. 2001;52(4):354-62.
69. Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S-I, Miyamoto T, Sumioka T, et al. TGF beta in fibroproliferative diseases in the eye. Frontiers in Bioscience-Scholar. 2009;1(1):376-90.

70. Saika S. TGFbeta pathobiology in the eye. Lab Invest. 2006;86(2):106-15.
71. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. Prog Retin Eye Res. 2000;19(1):113-29.
72. Chatterjee A, Sharma A, Chen M, Toy R, Mottola G, Conte MS. The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. PloS one. 2014;9(11):e113480.
73. Olsen MV, Lyngstadaas AV, Bair JA, Hodges RR, Utheim TP, Serhan CN, Dartt DA. Signaling pathways used by the specialized pro-resolving mediator maresin 2 regulate goblet cell function: Comparison with maresin 1. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(11):6233.
74. Yin P, Wang X, Wang S, Wei Y, Feng J, Zhu M. Maresin 1 improves cognitive decline and ameliorates inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019;13:466.
75. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. Human molecular genetics. 2017;26(R1):R21-R7.
76. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. Cureus. 2020;12(11).
77. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. Experimental eye research. 2017;160:62-84.
78. Topouzis F, Anastasopoulos E. Incidence of pseudoexfoliation syndrome. American journal of ophthalmology. 2009;148(2):181-2.
79. Yüksel N, Tuğan BY. Pseudoexfoliation glaucoma: clinical Presentation and therapeutic options. Turkish Journal of Ophthalmology. 2023;53(4):247.
80. Zojaji R, Alesheykh A, Sedaghat MR, Navia K, Baf MMF, Khaki M, Raouf A. Pseudoexfoliation syndrome and sensorineural hearing loss. Iranian Journal of Otorhinolaryngology. 2011;23(65):149.
81. Ritch R. Ocular and Systemic Manifestations of Exfoliation Syndrome. Journal of Glaucoma. 2014;23:S1-S8.

82. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2011;18(1):30-6.
83. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. Science. 2007;317(5843):1397-400.
84. Zenkel M, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlötzer-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(11):8488-95.
85. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) in physiology and pathology. Endokrynologia Polska. 2013;64(5):384-96.
86. Larson C, Oronsky B, Carter CA, Oronsky A, Knox SJ, Sher D, Reid TR. TGF-beta: a master immune regulator. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(5):427-38.
87. Murphy-Ullrich JE, Downs JC. The thrombospondin1-TGF-β pathway and glaucoma. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2015;31(7):371-5.
88. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Kameda T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Oxidative stress response signaling pathways in trabecular meshwork cells and their effects on cell viability. Molecular Vision. 2013;19:1332.
89. Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF-β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Cell and tissue research. 2012;347:279-90.
90. Liu JM, Davidson JM. The elastogenic effect of recombinant transforming growth factor-beta on porcine aortic smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 1988;154(3):895-901.
91. Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, et al. Role of TGF-beta in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(45):17504-9.
92. Yoneda K, Nakano M, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Disease-related quantitation of TGF-beta3 in human aqueous humor. Growth Factors. 2007;25(3):160-7.

93. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta1 and -beta2 on in vitro rabbit corneal epithelial cell proliferation promoted by epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, or hepatocyte growth factor. Exp Eye Res. 1997;65(3):391-6.
94. Qian T, Fu M, Ye L, Du J, Xu X, Zhang Z. Aqueous humor growth factor levels and trabeculectomy outcomes in primary open-angle glaucoma patients: a 2-year prospective study. Translational Vision Science & Technology. 2022;11(10):2-.
95. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of Transforming Growth Factor-β1 and its Latent Form Binding Protein in Pseudoexfoliation Syndrome. Experimental Eye Research. 2001;73(6):765-80.
96. Küchle M, Ho T, Nguyen N, Hannappel E, Naumann G. Protein quantification and electrophoresis in aqueous humor of pseudoexfoliation eyes. Investigative ophthalmology & visual science. 1994;35(2):748-52.
97. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi B-Z. Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (∗). Journal of Biological Chemistry. 1996;271(2):736-41.
98. Malvitte L, Montange T, Vejux A, Baudouin C, Bron A, Creuzot-Garcher C, Lizard G. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. British journal of ophthalmology. 2007;91(1):29-32.
99. Sasaki K, Urabe D, Arai H, Arita M, Inoue M. Total synthesis and bioactivities of two proposed structures of maresin. Chemistry–An Asian Journal. 2011;6(2):534-43.
100. Tang S, Wan M, Huang W, Stanton RC, Xu Y. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. Mediators of Inflammation. 2018;2018:2380319.
101. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, Serhan CN. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. Science translational medicine. 2016;8(353):353ra111-353ra111.

102. Varol H, Gül Ö, Ergül B, Kısa Ü, Tekin E, Oğuz D. Relationship between pancreatic cancer and Maresin 1. Journal of Current Hematology & Oncology Research. 2023;1(2):18-23.
103. Gül F, Kobat S, Kasar K, Aydin S, Akkoç R. Serum Maresin 1 levels in idiopathic acute anterior uveitis patients. Journal Français d'Ophtalmologie. 2022;45(10):1160-70.
104. Sun Q, Wu Y, Zhao F, Wang J. Maresin 1 inhibits transforming growth factor-β1-induced proliferation, migration and differentiation in human lung fibroblasts. Mol Med Rep. 2017;16(2):1523-9.