T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Oksidatif DNA Hasarı ile Koenzim Q_{10}, 25(OH) D Vitamini ve Malondialdehit (MDA) Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Kübra AKYOL

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. İbrahim KOÇER

Uzmanlık Tezi

ERZURUM

2021

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

İÇİNDEKİLER i
TABLOLAR DİZİNİ iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
SİMGE ve KISALTMALAR x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Epidemiyoloji 4
2.2. Glokom Sınıflandırılması 5
2.3. Risk Faktörleri 8
2.3.1. Demografik risk faktörleri 8
2.3.2. Göze ait risk faktörleri 10
2.3.2.1. Yüksek göz içi basıncı 10
2.3.2.2. Oküler perfüzyon basıncında düşüklük 10
2.3.3.3. Yüksek miyopi: 10
2.3.3.4. İnce kornea ve düşük kornea histerezisi: 11
2.3.3.5. Optik sinir başı (OSB) değişiklikleri: 11
2.3.3.6. Görme alanında yüksek patern standart deviasyon 11
2.3.3.7. Retina ganglion hücrelerinin hassasiyeti: 11
2.3.3.8. Hemodinamik değişiklikler 12
2.3.3.9. Genetik: 12
2.4. Glokomatöz Optik Nöropatide Etyopatogenez 13
2.4.1. Mekanik teori: 14
2.4.2. İskemik teori 14
2.4.3. Apopitoz teorisi: 15
2.5. Oksidatif Stres ve Glokom 16
2.6. Serbest Radikaller 17
2.6.1. Serbest radikal çeşitleri 19

2.6.2. Serbest radikallerin etkileri 19
2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar 23
2.7.1. Endojen antioksidanlar 24
2.7.2. Eksojen Antioksidanlar 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇLAR 47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ülkemizde Glokom Tiplerinin Dağılımı 5

Tablo 4.1. 8-OhdG/dG, MDA, Koenzim Q_{10} ve Vit D ve Yaş değişkenlerinin kontrol grubu ve deney grubuna göre ortalama, standart sapma ve medyan (parantez içinde) değerleri 29

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarındaki değişkenlerin cinsiyete göre ortalama, standart sapma ve medyan (parantez içinde) değerleri 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Gruplarda 8-OhdG/dG Dağılımı 30

Şekil 4.2. Gruplarda MDA Dağılımı 31

Şekil 4.3. Gruplarda Koenzim Q_{10} Dağılımı 31

Şekil 4.4. Gruplarda Vit D Dağılımı 32

Şekil 4.5. Hasta grubunda 8-OhdG/dG ile MDA arasındaki korelasyon 32

Şekil 4.6. Hasta grubunda Koenzim Q_{10} ile 8-OhdG/dG arasındaki korelasyon 33

Şekil 4.7. Hasta grubunda Vit D ile 8-OhdG/dG arasındaki korelasyon 34

Şekil 4.8. Hasta grubunda MDA ile Koenzim Q_{10} arasındaki korelasyon 34

Şekil 4.9. Hasta grubunda MDA ile Vit D arasındaki korelasyon 35

Şekil 4.10. Hasta grubunda Koenzim Q_{10} ile Vit D arasındaki korelasyon... 35

Şekil 4.11. Katılımcıların yaşı ile değişkenler arasındaki korelasyon 38

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. İbrahim KOÇER'e, Tezimde çalışılan materyallerin ölçümlerini gerçekleştiren sayın Doç.Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK ve Arş. Gör. Dr.Halil İbrahim ÖZKAN'a, Eğitimim boyunca iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için yardım, bilgi ve tecrübeleri ile desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a, Prof. Dr. İlknur Akyol SALMAN'a, Prof. Dr. Orhan ATEŞ'e, Doç. Dr. Sadullah KELEŞ'e, Doç.Dr. Üyesi. Emine ÇİNİCİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi. Mustafa YILDIRIM'a teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma; desteklerini esirgemeyen değerli klinik hemşire ve çalışanlarına ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Maddi, manevi destek ve öğretileri ile bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan kıymetli anne ve babama, her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşime, üzerimde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra AKYOL

ÖZET

Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Oksidatif DNA Hasarı ile Koenzim Q_{10}, 25(OH) D Vitamini ve Malondialdehit (MDA) Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Primer Açık Açılı Glokomlu olgularda, oksidatif DNA Hasarı ile ilişkili olan 8-OHdG ile Coenzim Q_{10}, 25(OH) D Vitamini ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 72 hasta dâhil edilmiş olup, toplam hasta iki ayrı gruba ayrılarak çalışmaya konu edinilmiştir. Primer Açık Açılı Glokomu olan 37 hasta birinci grubu oluştururken, her hangi bir oküler hastalığı olmayan 35 olgu ise ikinci grupta (Kontrol grubu) yer almıştır. Hastaların serum örneklerinde 8-OHdG, Koenzim Q_{10}, Malondialdehit (MDA) ve 25(OH) D vitamini düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu. PAAG' lu hastalarda ve kontrollerde sırasıyla MDA seviyeleri 7.98 ± 1.95 ve 2.85± 0.38 idi. 8 OH-dG değerleri 18.09 ± 3.01 ve 6.98 ± 0.79 idi. Koenzim Q_{10} değerleri 8.38 ± 1.06 ve 16.75 ± 2.05 idi.

25(OH) D vitamini değerleri ise 17.71 ± 1.31 ve 24.54 ± 2.18 idi. MDA ve 8 OH-dG değerleri PAAG'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubundan yaklaşık iki kat daha fazla iken, Koenzim Q_{10} ve 25(OH) D vitamini düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($P<0.05$).

Sonuç: Glokomlu hastalarda lipid peroksidasyonunun belirteci olan MDA seviyesinin ve DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG/dG nin yükseldiğini; organizmada önemli bir antioksidan olan Koenzim Q_{10} ve

hücresel proliferasyon, immün modülasyon ve oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormon olan 25(OH) D vitamini seviyesinin düştüğünü tespit ettik. Bu bulgular etyopatogenezde artmış lipid peroksidasyonunun, azalmış antioksidan seviyelerinin ve muhtemelen bunlara bağlı gelişen DNA hasarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yakın gelecekte glokomun önlenmesi ve tedavisinde oksidatif strese yol açan nedenlerin ortadan kaldırılmasının ve nöroprotektif ajanların kullanılmasının önemli bir rol oynayabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Primer Açık Açı glokomu, 8-OHdG, Koenzim Q_{10}, Malondialdehit, 25(OH) D vitamini ve etyopatognez

ABSTRACT

Evaluation of 8-OHdG, Koenzim Q_{10},25 (OH) Vitamin D and Malondialdehyde (MDA) Levels in Patients with Primary Open Angle Glaucoma

It was aimed to evaluate the relationship between 8-OHdG and Coenzyme Q_{10}, 25 (OH) Vitamin D and Malondialdehyde (MDA) levels associated with oxidative DNA damage in patients with Primary Open Angle Glaucoma and to compare with the control group.

72 patients were included in the study, and the total patient was divided into two groups and the subject of the study. While 37 patients with primary Open Angle Glaucoma formed the first group, 35 patients without any ocular disease formed the second group (Control group). 8-OHdG, Coenzyme Q_{10}, Malondialdehyde (MDA) and 25(OH) vitamin D levels were studied in the serum samples of the patients.

There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender. MDA levels were 7.98 ± 1.95 and 2.85 ± 0.38 in patients with POAG and controls, respectively. 8 OH-dG values were 18.09 ± 3.01 and 6.98 ± 0.79. Coenzyme Q_{10} values were 8.38 ± 1.06 and 16.75 ± 2.05.

25(OH) vitamin D values were 17.71 ± 1.31 and 24.54 ± 2.18. While MDA and 8 OH-dG values were approximately two times higher in patients with POAG than in the healthy control group, Coenzyme Q_{10} and 25(OH) vitamin D levels were found to be significantly lower (P-value=0.001<0.05).

We found that the MDA level, which is a marker of lipid peroxidation, and 8-OHdG/dG, which is an indicator of DNA damage, increase in patients with glaucoma when Coenzyme Q_{10}, an important antioxidant in the organism, and vitamin D, an important secosteroid hormone that plays a role in signaling pathways related to cellular proliferation, immune modulation and oxidative

stress, decreased. These findings suggest that increased lipid peroxidation, decreased antioxidant levels and possibly related DNA damage may play a role in the etiopathogenesis. It can be said that eliminating the causes of oxidative stress and using neuroprotective agents may play an important role in the prevention and treatment of glaucoma in the near future.

Key Words: Primary Open Angle glaucoma, 8-OHdG, Coenzyme Q_{10}, Malondialdehyde, 25 (OH) vitamin D and etiopathogenesis

SİMGE ve KISALTMALAR

AIDS **:** Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

ATP **:** Adenosin trifosfat

BER **:** Baz Eksizyon Onarımı

C/D **:** cup /disk

CoQ10 **:** Koenzim Q10

ÇDYA **:** Çoklu doymamış yağ asidi

DNA **:** Deoksiribonükleikasit

EMGT **:** Erken Dönem Glokom Tedavi

GHK **:** Ganglion hücre kompleksi

GİB **:** Göz içi basıncı

HH2O2 **:** Hidrojen Peroksit

HA **:** Hümor Aköz

MDA **:** Malondialdehit

MKK **:** Merkezi Korneal Kalınlık

MPTP : Mitokondriyal Geçirgenlik Geçiş Gözeneği

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

MYOC : Miyosilin

NH2 **:** Azanid

NMDA **:** N-metil-D-aspartat

NNR **:** Nöroretinal Rim

NO **:** Nitrik oksit

NOS-2 **:** Nitrik Oksit Sentaz-2

OCT **:** Optik Koherens Tomografi

OHT **:** Oküler Hipertansiyon

OPTN **:** Optinörin

ORA **:** Oküler Response Analyser

OSB **:** Optik Sinir Başı

PAAG **:** Primer açık açılı glokom

PAK **:** Primer Açı kapanması

RGH **:** Retinal ganglion Hücresi

ROS **:** Reaktif oksijen türleri

RSLT **:** Retinal sinir lifi tabakası

SAAG **:** Sekonder Açık Açılı Glokom

SH : Sülfidril grubu

SIRT1 **:** Sirtuin 1

SKAG **:** Sekonder Açı Kapanması Glokomu

TAS **:** Total Antioksidan Durumu

TM **:** Trabeküler Ağ

TNFα **:** Tümör Nekroz Faktör α

TNKB-1 **:** TANK bağlayıcı kinaz 1

VEGF **:** Vasküler Endotelyal G

YBG **:** Yüksek Basınçlı Glokom

4-HNE **:** 4-hidroksinanenal

8-OHdG **:** 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine

25 (OH) D **:** 25-hidroksivitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada kalıcı görme kaybının ikinci sıklıktaki nedeni olan glokom, ganglion hücre hasarı ve neticesinde görme alanında kayıpla seyrederek körlükle sonuçlanabilen, kronik, ilerleyici bir optik nöropatidir[1].

Gelişmiş ülkelerde glokom hastalarının sadece %50 kadarına tanı konulup tedavi edilirken gelişmekte olan ülkelerde bu oran çok daha düşüktür. Günümüzde modern tıbbın imkânları insan ömrünü uzatırken özellikle glokom gibi yaşlılıkla sıklığı artan hastalıklar ciddi bir sorun oluşturmakta ve daha fazla sayıda insanı etkilemektedir[2].

Glokomun en sık görülen tipi olan Primer açık açılı glokom (PAAG), önlenebilir körlük nedenlerinin de başında gelmektedir. PAAG, yüksek göziçi basıncı (GİB) (≥21mmHg), glokomatöz optik disk, retina gangliyon hücreleri ve bu hücrelerin aksonları olan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı ve iridokorneal açının açık olması ile karakterize, progresif nörodejeneratif bir optik nöropatidir. Oluşan glokomatöz hasar sonucunda ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişmektedir. PAAG erken dönemlerde asemptomatik olduğundan tanı genellikle geri dönüşümsüz görme hasarı meydana geldikten sonra konabilmektedir. Taramalar ile erken tanı ve uygun tedavi yapılarak görmede belirgin kayıp gelişmeden hastalık yakalanabilir.

Birçok araştırma, oksidatif stresin primer açık açılı glokom (PAAG) patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve klirens sistemi arasındaki dengenin bozulması, membranların ve proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin hasar görmesine neden olabilmektedir[3].

Hücre zarındaki lipidlerin ROS aracılı oksidasyonu, lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açmaktadır. Çoklu doymamış yağ asidinden (ÇDYA) türetilen bu ürünler kararsız olmakla birlikte karmaşık bir dizi bileşik oluşturmaktadır. Lipid peroksidasyonu, hücresel oksidatif stresin bir göstergesidir. Malondialdehit (MDA), yaygın şekilde, kimyasal ve/veya

fiziksel oksidatif stresin neden olduğu peroksidatif hücre zarları hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir[4].

Oksidatif stres, optik sinir başındaki glial hücrelerin işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Bununla birlikte, mitokondrinin bu işlev bozukluğundaki kesin işlevsel rolünün biyolojik temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Elektron taşıma zincirinin önemli bir kofaktörü ve güçlü bir antioksidan olan Koenzim Q_{10} (CoQ_{10}), birçok nörodejeneratif hastalıkta nöronal hücreleri oksidatif strese karşı korumak için reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek etki etmektedir[5].

İnsan hücrelerinde DNA'nın oksidasyonu, hem endojen hem de eksojen olarak ortaya çıkan serbest radikallerin saldırısının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin dâhili kaynakları, yabancı organizmalara karşı savunmanın bir parçası olarak solunum sırasında veya lökositler tarafından salınan reaktif oksijen türlerini içermektedir. Tütün dumanı, iyonlaştırıcı radyasyon ve ksenobiyotik metabolizmanın ara maddeleri (karışık işlevli oksidaz reaksiyonlarının ürünleri) diğer kaynaklardır[6]. 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) yaşlanma, kanser ve bazı dejeneratif hastalıkların gelişimi ile ilişkili oksidatif hasar görmüş DNA lezyonunun en çok araştırılan ürünlerinden birisidir[7].

D vitamini, kemik ve mineral metabolizması, hücresel proliferasyon, bağışıklık modülasyonu ve oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormondur[8,9]. Genel olarak, 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D), bir bireyin D vitamini durumunu değerlendirmek için en güvenilir biyolojik belirteçlerden birisi olarak kabul edilir[10,11]. Büyük popülasyon temelli çalışmalardaki serum 25 (OH) D ölçümlerinin sonuçlarına göre, D vitamini eksikliği, merkezi sinir sistemi üzerindeki nörodejeneratif etkilerle ilişkilidir. Çeşitli biyolojik deneyler, D vitamininin optik sinir de dâhil olmak üzere merkezi sinir sistemindeki nöroprotektif fonksiyonları düzenlediğini göstermiştir[12,13]. Ayrıca, D vitamini durumu, yüksek GİB ve azalmış oküler kan akışı için önemli metabolik risk faktörleri olarak kabul edilen diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kronik metabolik hastalıkları etkileyebileceği

ortaya konmuştur [14,15].

Çalışmamızda**;** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde PAAG tanısıyla takip edilmekte olan hastaların serum materyalinden PAAG patogenezi ile ilgili olarak oksidatif DNA hasarı seviyelerini araştırmak ve bununla ilgili olarak 8-OHdG ile Koenzim Q_{10}, Malonaldehit (MDA) ve 25 (OH) D Vit düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Glokom, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonuyla optik sinir başında çukurlaşma ve atrofiye yol açan, karakteristik görme alanı defektleri oluşturan ve tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanabilen kronik ilerleyici bir optik nöropatidir[16].

Glokom terimi Yunanca mavi anlamına gelen glaukos'tan gelmektedir. Glokomdan ilk olarak milattan önce 400'lü yıllarda Hipokrat bahsetmiştir. Bununla beraber birkaç yüzyıl boyunca glokomun bir kristal lens hastalığı olduğu düşünülmüştür. 'Kataraktın doğru lokalizasyonu yapıldıktan sonra glokomun bilimsel tarihi başlamıştır' (Albert Terson, 1867-1935, Fransız Oftalmolojist). Kataraktın doğru anatomik lokalizasyonu (1894, Alman Oftalmolojist) ve glokomun Edward Jaeger (1818-1884) tarafından müteakip kullanımında optik sinir başının da etkilendiği inancına yol açmıştır. 1850'lerin sonunda anatomist Heinrich Muller tarafından optik sinir başı çukurlaşması glokom bulgularından biri olarak kabul edildi. 1856'da VonGraefe görme alanında daralma ve parasantral defektleri ilk olarak tarif eden kişi olarak kabul edildi[17].

2.1. Epidemiyoloji

21.yüzyılın başlarında tüm dünyada yaklaşık 70 milyonu aşkın glokomlu olgunun olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %53'ü PAAG' dur. PAAG genelde 35 yaş üstü, kronik, progressif bir hastalıktır. Her yıl 2 milyondan fazla insanda PAAG gelişmektedir. ABD' de 40 yaş üzerinde 2.47 milyon insanın PAAG hastası olduğu tahmin edilmektedir[130].

Yaşlanan nüfus ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Tüm dünyada 2013 yılında yaklaşık 44 milyon PAAG olgusu mevcutken, 2020 yılında bu sayının 53 milyon dolayına çıkacağı tahmin edilmektedir. Etnik farklılıklara çok sık rastlanmakta, siyah ırkta beyaz ırk ve Asya ırkına göre daha fazla gözlenmektedir. En sık görüldüğü siyak ırkta prevalansı, 60 yaşında %5,2, 80 yaşında %12,2 olarak bulunmuştur[129]. Yaşla birlikte görülme sıklığı

artmaktadır. Bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde benzer oranlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde biraz daha fazla gözlenmiştir[18].

Tablo 2.1. Ülkemizde Glokom Tiplerinin Dağılımı[18]

GLOKOM TİPİ	ORAN
Primer Açık Açılı Glokom	%46.61
Psödoeksfolyatif Glokom	%15.6
Normotansif Glokom	%10.14
Primer Açı Kapanması Glokomu	%6.06
Tedaviye Dirençli GlokomTipleri	
Neovasküler Glokom	%2.83
Oküler İnflamasyona İkincilGlokom	%2.47
Afakik ve Psödofakik Glokom	%3.61
Lense Bağlı Glokom	%1.48
Travmatik Glokom	%1.36
Primer Konjenital Glokom	%0.92
Pigmenter Glokom	%0.91
Göz içi Tümörlerine Bağlı Gokom	%0.74
Diğer Sebepler	%7,27

2.2. Glokom Sınıflandırılması

Glokomlar genellikle göz içi basıncının yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, glokomun baslangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu veya GİB' nın yüksekliğine göre yüksek basınçlı ya da normal basınçlı olarak sınıflandırılabilir.

Avrupa Glokom Cemiyeti' nin 2014 yılında yayınladığı EGS 4.baskı rehberde glokom sınıflaması şu şekilde yapılmıştır[19].

Primer Konjenital Glokomlar

Primer Konjenital Formlar/ Çocukluk Glokomları

1. Primer KonjenitalGlokom; doğumdan 2 yaşına kadar

2. Geç başlangıçlı çocuk açık açılı glokomu / Erken Juvenil (başlangıç 2 yaş ile ergenlik arası)

3. Sekonder Çocukluk Glokom

Primer Açık Açılı Glokomlar

1. Primer Açık Açılı Glokom

2. Primer Juvenil Glokom

3. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi

4- Oküler Hipertansiyon (OHT)

Sekonder Glokomlar

1. Sekonder Açık Açılı Glokom

1.1 Oküler Hastalığın Neden Olduğu Sekonder Açık Açılı Glokomlar

1.2 Eksfolyatif (psödoeksfolyatif) glokom

1.3 Pigmenter Glokom

1.4 lens ile indüklenen açık açılı glokom

1.5 intraoküler hemoroji ile ilişkili glokom

1.6 Üveitik glokom

1.7 İntraoküler tümör nedeniyle glokom

1.8 Retina dekolmanı ile bağlantılı glokom

1.9 Oküler travmadan kaynaklanan açık açılı glokom

2. İatrojenik Sekonder Açık Açılı Glokom

3. Ekstrabulbar Hastalıkların neden Olduğu Sekonder Açık Açılı Glokom

Primer Açı Kapanması

1. Primer Açı Kapanması (PAK)
2. Akut Açı Kapanması Atağından Sonraki Dönem
3. Kapanabilir Açı (Açı Kapanması Riski)

Sekonder Açı Kapanması Glokomları(SAKG)

1. Pupil Bloğu ile Birlikte Olan
2. Pupil Bloğu Olmaksızın Öne "Çekme" Mekanizması ile Oluşan
3. Pupil Bloğu Olmaksızın Arkadan "itme" Mekanizması ile Oluşan

Primer açık açılı glokom (PAAG) yüksek göziçi basıncı (GİB) (≥21mmHg), glokomatöz optik disk, retina gangliyon hücreleri ve bu hücrelerin aksonları olan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı ve iridokorneal açının açık olması ile karakterize, progresif nörodejeneratif bir optik nöropatidir. Oluşan glokomatöz hasar sonucunda ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişmektedir. Hastalığın ilerlemesinde en büyük risk faktörü yüksek GİB'dır. PAAG en sık görülen açık açılı glokom tipi olup önlenebilir körlük nedenlerinin de başında gelmektedir. PAAG erken dönemlerde asemptomatik olduğundan tanı genellikle geri dönüşümsüz görme hasarı meydana geldikten sonra konmaktadır. Taramalar ile erken tanı ve uygun tedavi yapılarak görmede belirgin kayıp gelişmeden hastalık yakalanabilir. Oküler hipertansiyon (OHT) ise glokomatöz yapısal ve fonksiyonel hasar olmaksızın yüksek GİB (≥21mmHg) ile giden klinik tablo olup, PAAG' ın erken evresi olarak kabul edilmektedir[20].

2.3. Risk Faktörleri[18]

2.3.1. Demografik risk faktörleri

1. İleri yaş: PAAG gelişimi ve progresyonda ileri yaş en önemli risk faktörlerinden birisidir. Baltimor Göz Çalışmasında özellikle siyah ırkta 80 yaş ve üzeri olgularda PAAG prevalansının %11'i geçtiği bildirilmektedir. Collaboratif İnitial Glaucoma Treatment çalışmasında 60 yaş ve üzeri glokom olgularında 40 yaşındaki olgulara göre daha fazla görme alanı kaybı geliştiği bildirilmiştir.

2. Irk: PAAG Afrika ırkında beyaz ırka göre 6 kat daha fazla görülmektedir. Yine Latin ırkında ve Afrika kökenli Amerikalılarda da diğer ırklara göre daha yaygındır. Bu ırklarda PAAG daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve PAAG ye bağlı körlük prevalansı 6 kat daha fazla oranda görülmektedir.

3. Pozitif aile öyküsü: Belirgin bir kalıtım şekli bulunmamakla birlikte, aile hikayesi de iyi bilinen bir risk faktörüdür. PAAG'lu hastaların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazla iken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu oran daha az bulunmuştur. Bunun yanında PAAG'lı hastanın birinci derece akrabalarında PAAG riskinin normal popülasyona göre 7-10 kat yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Baltimore Göz Çalışması'nda birinci derece akrabalarında PAAG olan bireylerde PAAG gelişme riski, olmayanlara göre 2.9 kat artmış bulunmuştur ve PAAG olgularında ailede glokom hikayesi sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle ailesinde glokom olan olguların periyodik olarak glokom açısından taranması gerekir. PAAG gelişiminde rolü olan bazı aleller saptansa da PAAG için rutin genetik tarama önerilmemektedir.

4. Sistemik kan basıncı değişiklikleri (hipertansiyon ve hipotansiyon): Arteriyel hipertansiyonla, PAAG arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Blue Mountain göz çalışmasında sistemik hipertansiyon, glokomu olan hastalarda %65.7 iken

glokomu olmayan hastalarda %45.4 oranında saptanmıştır. Sistolik kan basıncı 130 mmHg üzerinde olan olgularda PAAG prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur. Sistemik hipertansiyonun, siliyer cismin perfüzyonunu artırarak aköz yapımını artırabildiği ve GİB'in yükselmesine yol açabileceği düşünülmektedir. Glokomatöz hasarın ilerlemesinde sistemik hipotansiyonun ve noktürnal kan basıncı düşüşlerinin rolü de gösterilmiştir. Arteriyel hipotansiyon optik sinir başı (OSB) perfüzyon basıncını düşürerek; uzun süreli sistemik hipertansiyon ise OSB'nın kapiller kan akımını azaltarak etkili olabilirler.

5. Diabetes mellitus ve diğer metabolik hastalıklar: PAAG gelişiminde diabetin etkisi tartışmalı olup, bazı çalışmalarda PAAG prevalansı diabetik kişilerde (%4,2) diabet olmayanlara (%2) göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak Baltimore göz taramasında ise diabet ve PAAG arasında zayıf ilişki bulunmuştur. Bu konuda tartışmalı görüşler olsa da son yapılan bir meta analizde tip-2 diabetin glokom için risk oluşturduğu ve yüksek GİB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

6. Sigara içimi: Beaver Dam çalışmasında, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının, glokom için bağımsız bir risk olmadığı tanımlanmıştır. Ancak sigara kullanımı küçük damar hastalığı tablosu yaratarak optik disk perfüzyonu üzerinde olumsuz etkili olabilir.

7. Kortikosteroid duyarlılığı: Topikal ve sistemik kortikosteroidler genel popülasyonun yaklaşık %30'unda ve PAAG 'luların 1.derece yakınlarında yaklaşık %60 oranında GİB'da anlamlı artış ile birliktelik göstermektedir.

8. Diğer faktörler: Translaminer basınç farkı GİB ve kafa içi basıncı arasındaki farktır. Lumbal ponksiyon yapılan glokomlu hastalarda GİB yüksek, kafa içi basınç düşük bulunmuştur. Oküler hipertansiyonlu hastalarda ise kafa içi basıncı yüksektir. Kafa içi basıncının glokomda risk faktörü olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

2.3.2. Göze ait risk faktörleri

2.3.2.1. Yüksek göz içi basıncı: En önemli risk faktörüdür. Bir hastada yüksek GİB'in glokomatöz hasarı nasıl başlattığı konusunda birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en çok kabul görenleri mekanik teori ve iskemik teoridir. Mekanik teoriye göre yüksek GİB lamina kribroza yoluyla buradan geçen aksonları sıkıştırarak hasara neden olmaktadır. İskemik teoride ise vasküler fonksiyon bozukluğu nedeni ile optik sinir başında iskemi meydana gelmektedir. Vasküler ve mekanik nedenlerden dolayı meydana gelen aksoplazmik akımdaki bozulmaya ilaveten glokomatöz optik nöropatide etkili diğer faktörler ise retinal glutamat seviyesinde artışa bağlı toksik hasar, nöronal büyüme faktörlerinde azalma, nitrik oksit sentaz aktivitesinde artışa bağlı peroksinitrit toksisistesi ve oksidatif stres sayılabilir. Bu mekanizmalar arasında tek müdahale edilebilen faktör GİB olduğundan araştırmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. GİB ne kadar yüksekse glokomatöz optik sinir başı hasarı o kadar hızlı ilerleyecektir. Glokomatöz hasarın hangi GİB seviyesinde oluşacağı konusunda kesin bir rakam vermek güç olmakla birlikte GİB 28 mmHg olan hastada görme alanı kaybı 22 mmHg olan hastaya göre 15 kat daha fazladır.

2.3.2.2. Oküler perfüzyon basıncında düşüklük: Oküler perfüzyon basıncı, kan basıncı ile GİB arasındaki farktır. Oküler perfüzyon basıncındaki düşüklük ile glokomatöz optik sinir başı hasarı arasında yakın ilişki vardır. Diastolik perfüzyon basıncı 50 mm Hg altında olan olgularda PAAG görülme riski artmaktadır. EMGT çalışmasında sistolik perfüzyon basıncı 125 mmHg altında olanlarda glokomatöz progresyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Son yapılan araştırmalarda nokturnal ortalama arteriyel kan basıncının gündüz basıncından 10 mmHg daha düşük olması, glokomatöz progresyon için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Düşük diastolik perfüzyon basıncının sadece sistemik hipertansiyon için tedavi almakta olan hastalarda glokom için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

2.3.3.3. Yüksek miyopi: Geniş katılımlı çapraz kesit

epidemiyolojik çalışmalarda miyopisi olan kişilerde PAAG prevalansının olmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. LALES çalışmasından elde edilen verilere göre aksiyel uzunluğu yüksek olan olgularda glokom prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir[129]. Aksiyel miyopisi olan olgular, lamina kribroza seviyesinde skleral desteğin zayıf olması nedeniyle glokomatöz hasar gelişimine daha yatkın olmaktadırlar.

2.3.3.4. İnce kornea ve düşük kornea histerezisi: Toplum araştırmalarında normal kabul edilen merkezi kornea kalınlığı 500-550 mikron arası değişmektedir. Ayrıca korneanın sadece kalınlığı değil yapısal özellikleri de (basınça karşı verdiği esneme–düzelme yanıtı=histerezis) GİB ölçümlerini etkilemektedir. Oküler hipertansiyon hastalarında ince kornea varlığı PAAG'a dönüşüm için risk faktörüdür. Bu durum bir taraftan daha ince korneada yanlış olarak düşük ölçüm yapılmasına bir taraftan da daha ince korneaya sahip bireylerin optik disk etrafındaki destek dokularının da zayıf olması ve muhtemel hasarın daha yüksek olabileceği teorisine dayanmaktadır.

2.3.3.5. Optik sinir başı (OSB) değişiklikleri:

a. Çukurluk disk oranındaki artış glokomatöz progresyon için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte bu parametrenin glokom gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır

b. Yüksek vertikal çukurluk/disk oranı

c. Optik disk hemorajisi: glokomatöz görme alanı kaybı ve glokom gelişimi açısından bir başka risk faktörüdür.

2.3.3.6. Görme alanında yüksek patern standart deviasyon[21].

2.3.3.7. Retina ganglion hücrelerinin hassasiyeti: Travma ve iskemiye bağlı olarak ve glokom olgularında ekstrasellüler ortama çıkan ve bir nörotransmitter olan glutamatın retina ganglion hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir[22].

2.3.3.8. Hemodinamik değişiklikler: Sistemik kan basıncına, GİB yüksekliğine ve aynı zamanda kanın özelliklerine bağlı olarak meydana gelir. Tielsch'in çalışmasına göre diastolik kan basıncının 40-90 mmHg olduğu popülasyonda glokom prevalansında artış söz konusu değil iken, 40 mmHg altındakilerde belirgin bir artış göstermektedir. Bu da perfüzyon basıncının düşmesi ile glokom riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca genç hipertansiyonlu olgular glokomdan az etkilenirken, yaşlı hipertansiyonlu olgular daha fazla etkilenmektedir. Noktürnal hipotansif atakların da optik sinir başı kanlanmasını olumsuz etkilediği de gösterilmiştir[22]. Vazospazma neden olan sigara içimi ve vazospazm ile karakteristik hastalık olan migren ve Reynauld fenomeni gibi olgularda Optik sinir başı kanlanmasının yetersizliği glokomatöz hasara veya mevcut hasarın artmasına sebep olabilecek durumlardır. Lokal vasküler risk faktörleri olarak kabul edilen disk hemorajileri, peripapiller atrofi, koroidal skleroz ve lokal peripapiller vazokonstruksiyon kalitatif olarak değerlendirilmektedir. Yirminci yüzyılın başlarında Bjerrum tarafından tanımlanmış olan disk hemorajisi ve glokom ilişkisi bir mikroenfarktüs olup optik sinir başı iskemisi oluşturarak hasarın habercisi olmaktadır. Yapılan çalışmalar disk hemorajisi olan gözlerdeki progresyon, disk hemorajisi olmayanlara göre 3-4 misli fazladır[131].

2.3.3.9. Genetik: PAAG için aile öyküsü risk faktörüdür. Bu sonuç da genetik geçişin önemini ortaya çıkarmaktadır. Genetik geçişte özellikle üç gen önem kazanmaktadır. Bu genler miyosilin (MYOC), optinörin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) olarak sayılmaktadır. Myosilin gen mutasyonu PAAG patogenezinde etkili olduğu düşünülen en önemli genetik bozukluklardan birisidir. Bu gende 40 a yakın mutasyon saptanmış olmakla birlikte PAAG hastalarının sadece %3-4 de bu mutasyonlar görülmüştür. ATXN2 ve TXNRD2 genleri de son yıllarda üzerinde durulan ve PAAG gelişimde önemli olduğu vurgulanan genlerdir. Baever Dam Göz çalışmasında 2, 5, 6.7, 12, 15 ve 19 nolu kromozomlarda 7 lokusun GİB ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir[18].

2.4. Glokomatöz Optik Nöropatide Etyopatogenez

Glokomatöz optik nöropati erken glokomatöz çanaklaşma, akson ve glial hücrelerin kaybıyla oluşur. İlerlemiş glokomda doku harabiyeti artar, kribriform tabakanın arkasına yayılır ve lamina arkaya doğru çöker. Optik sinirin iç ve dış faktörlerden etkilenmesi sonucu glokomatöz optik nöropati oluşur. Göz içi basınç (GİB) yüksekliği glokomatöz optik nöropati gelişiminde major risk faktörlerinden birisidir. Fakat yapılan çalışmalarda ülke ve etnik yapıya göre değişmekle beraber glokomatöz optik sinir harabiyeti görülen olguların %10-20 kadarında hiçbir zaman GİB in normal değerlerin üzerinde olmadığı saptanmıştır[22].

GİB artışı dışındaki faktörler de glokomatöz hasara katkıda bulunmaktadır. Glokomatöz optik nöropatiyi tek bir nedenle izah etmek mümkün değildir. Bu konuda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Siliyer cismin pigmentsiz epitelyum hücreleri tarafından üretilen humor aköz (HA), büyük oranda iridokorneal açıdan juksta kanaliküler trabeküler ağ ve Schlemm kanalı yoluyla (konvansiyonel), daha az olarak da uveoskleral yol ile dışa atılmakta ve venöz dolaşıma katılmaktadır.

PAAG'da daha ziyade, jukstakanaliküler trabeküler ağ ve Schlemm kanalı iç duvarı seviyesinde konvansiyonel dışa akıma bir direnç olduğu bilinmektedir. Glokomlu gözlerde, trabeküler ağın kollajen yapısında, trabeküler ağ arası boşluklarda, jukstakanaliküler bağ dokusunda oluşan histolojik değişiklikler ile endotelial hücre fonksiyonlarında değişiklikler olduğu saptanmıştır.

Bu histolojik değişikliklere ilaveten Schlemm kanalındaki kollapsın dışa akımda meydana gelen direnç artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunlarla birlikte dışa akım direncini artıran değişik teoriler öne sürülmüştür.

Bu teoriler şu şekilde sıralanabilir:

•Trabeküler ağın biriken maddeler ile tıkanması

•Trabeküler endotel hücrelerinin kaybı

•Shlemm kanalı iç duvarı endotelinde trabeküler ağ por yoğunluğunun azalması, dev vakuollerin kaybı

• Normal fagositik aktivitenin kaybı

•GİB'i düzenleyen nörolojik feedback mekanizmasındaki bozukluklar. Ayrıca artmış oksidatif stres, eksitotoksisite, lamina kribrosa yapısının sertleşmesi, vasküler regülasyon bozukluğu ve iskemi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, mekanik strese bağlı aksoplazmik akımın bozulması sonucunda nörotrofik faktörlerin azalması, otoimmünite, düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı gibi kompleks mekanizmalarda etyopatogenezde rol oynamaktadır.

2.4.1. Mekanik teori:

Bu teori ilk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur[(22).]

2.4.2. İskemik teori

Glokomatöz hasar her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmamakta, GİB düşürülmesine rağmen akson kaybının devam etmesinin iskeminin sonucu olduğu düşünülmüştür. GİB yükselmesiyle, santral retinal arter ve arka silyer arter direncinde artma, kan basıncındaki gece düşmelerinin glokomda fazla olması, akut damar dilatasyonunda kontrast duyarlılığının artması gibi veriler bu teoriyi desteklemektedir[(22)]. Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru, damar direnci ile ters orantılıdır.

Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem "otoregülasyon" denilen lokal (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve renin-anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörler ile idare edilir. Bu yerel faktörlerin başlıca üretim yeri kapiller endotel hücreleridir. Endotel hücreleri çeşitli trombosit ürünleri, otokoidler ve hormonlar salarlar. Bunlar içerisinde endotelin-1 çok kuvvetli bir vazokonstriktör olup fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi kalsiyumu arttırır. Bu da perisitlerin kontraksiyonuna neden olarak periferik vasküler direnci artırır[23]. Sağlıklı bir gözde GİB 30-35 mmHg değerlerine kadar otoregülasyon normal şekilde sürer.

Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basıncın çok düşmesi, noktürnal diyastolik kan basıncındaki çok ciddi düşüşler perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokoma bağlı optik nöropatiye yol açar[24].

2.4.3. Apopitoz teorisi:

Hücrenin genetik programlama sonucu intiharıdır. Hücre içinde oluşan endonükleazların kendi DNA'sını yok etmesi sonucu hücre ölür ve komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Embriyoda retina gangliyon hücreleri aksonlardan iki kat daha fazladır. Fetusda apopitozis sonucu sayı yarıya iner. Doğumdan sonra sinir büyüme faktöründeki azalma nöronda apopitozis başlamasına neden olur. Retina gangliyon hücrelerinin büyüme faktörü korpus genikülatum lateraleden gelen nörotrofik faktördür. Bu faktörün lamina kribroza düzeyinde bloke olması ve düzeyinin düşük olması apopitozisi başlatır. Apopitozis nekrozdan farklı olarak inflamatuar reaksiyonla beraber olmayan ve genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür[22]. Apopitozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik maddelerden biri olan glutamat glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır. Glutamat aktivasyonu sonucu N-Metil-D- Aspartat (NMDA) salınımı artar. NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrilerde nitrik oksit (NO) artışına ve mitokondride serbest radikallerden süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna yol açar. Bu

aktivasyon apopitozis olarak isimlendirilen inflamasyonsuz hücre ölümünün başlangıcıdır[25,26].

Apopitozis normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken glokomda erken aktive edilmiş olur. NMDA reseptörlerinin uyarılması hücre içinde kalsiyum yükselmesine ve kalsiyuma bağımlı hücre içi enzim sisteminin çalışmasına neden olur. Hücre içi Ca, NO ve serbest radikallerin düzeyi artarak apopitotik hücre ölümü başlar.

Yine yapılan çalışmalarda glokomlu olguların gangliyon hücre düzeyinde immünglobulin birikimlerine rastlanılması apopitotik retinal hücre ölümünü desteklemektedir[27].

2.5. Oksidatif Stres ve Glokom

Son zamanlarda glokom patogenezi ile ilgili olarak pek çok faktör araştırılmakta ve özellikle iskemik dokuda oluşan süperoksit radikalleri ve bunlara bağlı gelişen membran ve hücre hasarlarının da glokomatöz hasarın gelişiminde önemli role sahip olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmektedir.

Oksidatif stres radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Kronik oksidatif stres glokomun patogenezi ve özellikle de yaşa bağlı klinik başlangıcı ile ilişkilidir.

Glokomda; proteinlerdeki nitrotirozin ve karboniller, lipit oksidasyon ürünleri ve okside DNA bazlarını da içeren birçok oksidatif stres markırları rapor edilmiştir[28].

Oksidatif stres sırasında meydana gelen serbest radikaller, hücrenin yapı taşları olan lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlere zarar verip fonksiyonlarını bozmaktadır. Oksidatif stres sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri lipitlerin peroksidasyonunu indükler ve oldukça reaktif aldehitleri meydana getirir[29].

Oluşan son ürünler malondialdehit (MDA) ya da 4-hidroksinanenal (4-

HNE) oksidatif streste patolojik moleküler süreçte iyi bilinen markırlardır[30]. Oksidatif stresin trabeküler ağ dejenerasyonunu tetikleyerek GİB artışına ve aköz akışında değişimlere neden olduğu ileri sürülmektedir[31]. Gerçekten de hidrojen peroksit (H_2O_2) ile muamele trabeküler ağ hücrelerinin hücre dışı matriks adezyonunu bozar ve hücre iskeletinin yapısında yeni düzenlenmelere yol açar[32].

Kontrol ile karşılaştırıldığında glokom hastalarının trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif DNA hasarının önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir[33]. Ayrıca insanlarda yapılan in vivo çalışmalar hem GİB artışı hem de görme alanı hasarının oksidatif DNA hasarı miktarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde primer açık açılı glokomlu (PAAG) gözlerde optik sinir hasarının şiddeti trabeküler ağ değişimleri ile korelasyona sahiptir[35].

Oksidatif DNA hasarı bu hasar için bir indikatör olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) seviyelerinin ölçümü ile tayin edilmektedir[36]. Oküler dejenerasyonun eşlik ettiği klinik durumlarda nitratif stres hastalık gidişatını kötüleştirir ve glokomda NOS-2 ekspresyonunun artışı, nitrik oksidin oküler patolojilerde rolünü ortaya koyar[37]. Bu sonuç reaktif nitrojen türlerinin artmış GİB ile ilişkili retinal gangliyon hücre ölümüne katkıda bulunabileceğini işaret etmektedir[38,39].

Artmış GİB hayvan modellerinde hücresel komponentlerin oksidatif yıkımı genellikle oküler doku hasarına eşlik eder. Protein karbonil oluşumu ve lipid peroksidasyon ürünleri gibi oksidatif stres markırları oküler hipertansiyon deneysel modellerinde rapor edilmiştir[40].

2.6. Serbest Radikaller

Moleküllerin dış yörüngelerinde biri diğerine zıt yönde hareket eden elektron çiftleri bulunmaktadır. Bu elektron çiftleri, molekülün kararlı kalmasını sağlar. Dış yörüngelerinde en az bir adet eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküle serbest radikal denir[41,42,43]. Serbest radikaller rastlantısal

bir şekilde metabolizmanın yan ürünleri olarak veya belli bir amaca yönelik olarak (ör: fagositoz) hücre içerisinde sürekli üretilirler.

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler[41,42].

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.

2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi.

3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi

Bir radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, başka bir serbest radikal oluşur. Bu özellik serbest radikallerin zincirleme reaksiyonlara girebilmelerine olanak sağlar[46].

Biyolojik sistemlerdeki en büyük radikal kaynağı oksijendir. Çünkü oksijen atomu orbitallerinde iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken, radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girmesini sağlamaktadır.

Oksijen atomu orbitallerindeki elektronların farklı dizilimi ile de süperoksit, peroksit ve singlet oksijen gibi radikallerin oluşumuna da neden olur. Ayrıca serbest oksijen radikali oluşumunun anahtar maddeleri arasında oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metal iyonları ve hidroksil radikalleride yer almaktadır.

Oksijenli (Aerobik) solunum yapan canlılar dışardan aldıkları besin maddelerini oksijeni kullanarak enerjiye çevirirler. Dolayısıyla aerobik solunum yapan canlılar serbest radikallerin en fazla oluştuğu canlı grubudur. Bu yüzden aerobik solunum yapan canlılar serbest radikallerin etkilerine daha fazla maruz kalırlar[4].

2.6.1. Serbest radikal çeşitleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu, aerobik koşullar altında süren yaşam ile ve hem fizyolojik hem de patofizyolojik koşullar altında üretilen reaktif aracılar ile ilgilidir[47]. Reaktif oksijen türleri DNA, karbohidratlar, lipidler ya da proteinler gibi biyolojik makro moleküllere hasar verebilme yeteneğine sahiptir. Bu oksijen metabolitleri ya hidroksil radikali (OH.), peroksil radikali (ROO.) gibi radikal ya da singlet oksijen, ONOO- ya da H_2O_2 gibi reaktif radikal olmayan bileşiklerdir[48]. Gözde reaktif oksijen metaboliti kaynakları güneş ışığı, mitokondriyal solunum ve hücresel metabolik reaksiyonlardır.

2.6.2. Serbest radikallerin etkileri

2.6.2.1. Serbest radikallerin lipitlere etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitlere yaptığı etkidir ki bu da lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) reaktif oksijen türleri tarafından peroksitler, alkoller, malondialdehit, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimelerine denilmektedir.

Hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) ve kolesterolden zengindir ve kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında açığa çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını ciddi şekilde etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olan kopma ve kırılmalara yol açar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen zar hasarı geri dönüşümsüzdür[49,50].

Biyolojik zarların yapısı lipit ve proteinden oluşmaktadır, lipit peroksidasyonu lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar vermektedir[44]. Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipit serbest radikalleri (L•)

ve lipit peroksit radikallerinin (LOO•) oluşması, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir.

Zincir reaksiyonu şeklinde olan lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan radikal etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki metilen grubundan bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bu reaksiyon başlangıç reaksiyonu olarak isimlendirilir. Hidrojen atomu uzaklaşması ile karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır ve bunun sonucu yağ asidi zinciri bir lipit radikali**(L·)** niteliği kazanır.

$$LH + R\cdot \rightarrow L\cdot + RH$$

Oluşan lipit radikalinin molekül içi çift bağlarının pozisyonunun değişmesiyle konjuge dienler oluşur. Bu şekilde moleküler düzenleme sağlanmış olur. Lipit radikalinin moleküler oksijen ile etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikali **(LOO·)** oluşur.

$$L\cdot + O2 \rightarrow LOO\cdot$$

Peroksil radikali diğer komşu yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasına neden olurken kendisi de açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksitlerine **(LOOH)** dönüşür. Böylece peroksidasyon başladıktan sonra kendi kendine yayılabilmekte ve çok sayıda yağ asidi zinciri lipit hidroperoksitlerine dönüşebilmektedir. Bu tepkime ilerleme reaksiyonu olarak isimlendirilir[52,53,54].

$$LH + LOO\cdot \rightarrow L\cdot + LOOH$$

Oldukça kararlı olan lipit hidroperoksitleri lipit peroksidasyonunun ilk ürünüdür. Lipit peroksidasyonunun sürekli olarak devam ettiği durumlarda E vitamini gibi zincirleme tepkimeyi sonlandırıcı bir antioksidan ile lipit peroksidasyonu sonlanabilir[55]. Koçer ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan deneyde, Vitamin E nin gamma ışınlarına maruz bırakılmış farelerde MDA seviyesini azalttığı ve katarakt oluşumunu engellediği gösterilmiştir[56].

$$L^{\bullet} + E\ Vit \rightarrow LH + E\ Vit$$

E Vit + L$^{\bullet}$ → LH + Okside E Vitamini

Geçiş metalleri varlığında lipit hidroperoksitleri bu metallerin redoks döngüsüyle birlikte lipit peroksidasyonunu başlatabilecek radikallerin oluşumuna neden olabilirler.

Lipitlerden araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipit peroksidasyonu", serbest radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonuna ise "nonenzimatik lipit peroksidasyonu" denir[57]. Nonenzimatik lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda üç karbonlu bir dialdehid olan malondialdehit (MDA) meydana gelir. Bu dialdehid biyolojik ortamda makromoleküllerin NH2 ve/veya SH gruplarına bağlı veya serbest olarak bulunur. Oluşan MDA; deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi zar özelliklerinin değişmesine yol açar[58]. MDA, kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber lipit peroksidasyonunun derecesiyle iyi uyum gösterir. Oksidatif stresi belirlemede lipit oksidasyonunu MDA ölçümleri yansıtır.

2.6.2.2. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar.

Sinoviyal sıvı ve gözün vitröz sıvısında bulunan mukopolisakkarit olan hyalüronik asitin hasarı sonucu sırasıyla, enflamatuar eklem hastalıklarının ve kataraktın oluşumunda serbest oksijen radikallerinin rolü vardır[59;60].

2.6.2.3. Serbest radikallerin DNA ya etkileri

Serbest radikallerin DNA'ya etkileri, mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Oksidatif DNA hasarları mutagenezise, kanserogenezise ve yaşlanmaya yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar.

DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Farklı süper oksit radikalleri farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar. Örneğin O_2 ve H_2O_2 hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır. Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur[61,62,63].

Oksidatif deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı DNA-protein çapraz bağlantılarına, zincir kırıklarına ve baz modifikasyonlarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı bu hasar için bir indikatör olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) seviyelerinin ölçümü ile tayin edilmektedir[63].

2.6.2.4. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

1) Aminoasitlerin modifikasyonu

2) Proteinlerin fragmantasyonu

3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları.

Serbest radikallerin proteinlerde yaptığı hasarın büyüklüğü; aminoasit kompozisyonlarına, protein konformasyonuna, aminoasitlerin lokalizasyonuna ve de hasar gören proteinin tamir kabiliyetine bağlıdır. Proteinin hücresel lokalizasyonuna ve radikalin toksisite gücüne göre protein harabiyetinin boyutları değişebilir.

Doymamış bağ içeren fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin ve kükürt içeren metiyonin, sistein ve sistin gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallere daha çok hassastırlar ve kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye, proteolize ve hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler[60].

Serbest radikallerin etkileriyle, yapılarında fazla sayıda disülfit bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler.

2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar **"antioksidan savunma sistemleri"** veya kısaca **"antioksidanlar"** olarak bilinir. Glokomda gelişen posttranslasyonel oksidatif modifikasyonlar (1-25) hem serbest radikal oluşum miktarlarına hem de intraselüler ve ekstraselüler antioksidan seviyelerine bağımlıdır.

Antioksidanlar etki etme tiplerine göre 4 sınıfa ayrılabilirler:

1) Yok edici antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirme yoluyla yaparlar. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etkigösterirler.

2) Baskılayıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya aktif olmayan şekle dönüştürme şeklinde gösterirler. Vitaminler, flavanoidler ve mannitol bu tarz bir etkiyesahiptirler.

3) Zincir kırıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyerek yaparlar. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etkigösterirler.

4) Tamir etkisine sahip antioksidanlar: Etkilerini serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak gösterirler. Genel olarak bakıldığında antioksidanlar endojen ve eksojen olabilirler.

2.7.1. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

2.7.1.1. Enzim olan endojen antioksidanlar:

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit serbest radikalinin (O_2) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir.

SOD'nin fizyolojik fonksiyonu hücreleri süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\cdot -}$) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin hücre içi öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO2 artışıyla artar. SOD'nin hücre dışı aktivitesi çok düşüktür.

Ökaryotlarda bu enzimin 3 adet izoenzimi vardır. Bunlar taşıdıkları metallere Cu-SOD, Zn-SOD ve Mn-SOD ve lokalizasyonlarına göre ekstraselüler SOD (EC SOD); şeklinde sınıflara ayrılırlar. Süperoksit dismutaz enziminin üç formu (Cu-Zn SOD, Mn SOD ve EC SOD)'da aköz humorda mevcuttur[65]

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px): Yapısında selenyum atomu ihtiva eder. Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler.

Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Aköz humorda GSH-Px'ın varlığı radio immunoassay teknikleri kullanılarak gösterilmiştir[66]. Glutatyon peroksidaz mRNA ekspresyonunun asıl gerçekleştiği yerin oküler silier epitelyum olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak aköz humorda GSH-Px bu hücrelerden köken almaktadır[67].

Glutatyon S-Transferazlar (GST): Glutatyon S-transferazlar (GST), başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.

Katalaz (CAT): Katalaz, hidrojen peroksidi (H2O2); suya ve oksijene parçalar.

Glutatyon redüktaz: Glutatyon redüktaz, GSH-Px'ın hidroperoksitleri indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüştürerek dolaylı antioksidan etki gösterir.

Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi: Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir. Süperoksidi (O_2) detoksifiye eder. Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur. Bu yolla bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit (O_2) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin (O_2) zararlı etkilerine engel olurlar.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Enzim olmayan antioksidanlar melatonin, seruloplazmin, transferrin, haptoglobülin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürik asit, albumin, laktoferrin, mukus,

eritrosit ve glukoz olarak sayılabilir.

2.7.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin antioksidanlar:

Vitamin C (askorbik asit): Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Suda çözünür. Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

Vitamin E (α-tokoferol): Çok güçlü bir antioksidandır. Yağda çözünür. En önemli işlevi membran fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktır. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonu vitamin E vasıtasıyla sonlandırılabilir. Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonların da etkilidir. Vitamin E okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir.

Vitamin E ve C verilmesinin yaşlı kişilerde ortalama kan lipit peroksit konsantrasyonlarında bir azalma sağladığı saptanmıştır. Glutatyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Glutatyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksitlerin sentezini engeller.

Vitamin A (β-karoten): Vitamin A'nın ön maddesidir. Yağda çözünür. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu önleyerek antioksidan görevi

gördüğü saptanmıştır[68].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne görme azlığı şikayeti ile başvuran ya da rutin oftalmolojik muayenede farkedilen PAAG tespit edilen hastalar, 04.03.2021 tarihli ve B.30.2.ATA.01.00/42 sayılı Etik Kurulu onayına istinaden çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar iki gruba ayrılmıştır. PAAG olan hastalar birinci grubu oluştururken, ikinci grubu ise aynı zaman diliminde herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan, sistemik Diabet, Hipertansiyon gibi kronik hastalığı olmayıp ve aktif enfeksiyon tanısı bulunmayan olgular

oluşturmuştur. 35 hasta kontrol grubunda ve 37 hasta PAAG'lı olgu olmak üzere toplam 72 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Her iki gruptaki bireylere çalışmanın şekli anlatılarak, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalı onam formu alınmış olup bütün hastaların biyomikroskop muayeneleri, intraoküler basınç ölçümleri ve ayrıntılı fundus muayeneleri yapılmıştır.

Birinci grubu oluşturacak olan (PAAG'u olan) hastaların seçiminde yapılan muayenede;

- GİB nın yüksek olması,(GİB)(≥21mmHg),
- Her iki gözde glokomatöz yapısal ve fonksiyonel hasar olması,
- Yapılan muayenede açının kapalı olmaması şartı aranmıştır.

İkinci grubu oluşturacak olan (kontrol grubu) olgu seçiminde pupil dilatasyonu sonucu yapılan muayenede;

- Her iki gözde göz içi basıncının (GİB) 21 mmhg nin altında olması
- Her iki gözde glokomatöz optik disk değişikliklerinin olmaması
- Her iki gözün lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında eksfoliasyon materyali olmaması şartı aranmıştır.
- Çalışmamız için seçilen hasta popülasyonunda diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, karaciğer böbrek yetmezliği, bilinen aktif enfeksiyonu olan olgulara yer verilmemiştir.

Hastalardan biyokimya tüplerine alınan venöz kanlar 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilip süpernatantı alındıktan sonra etiketlenip çalışacağı güne kadar -80°C'de saklanmıştır. Uygun koşullarda serumlar kademeli şekilde çözüldükten sonra serum MDA, 8-OHdG, Co Q_{10} ve Vit.D düzeyleri sırasıyla SunRed (Katalog No: 201-12-1372), SunRed (Katalog No: 201-12-1437), SunRed (Katalog No:

201-12-5404) ve Mybiosource(Katalog No: MBS580159)ELİSA kitleri kullanılarak otomatik ELİSA reader cihazında (BiotekPowerWave XS) ELİSA yöntemi ile kit üretici protokolüne uygun olarak ölçüm yapıldı.

4. BULGULAR

37 PAAG'lu hasta (deney grubu) ve 35 normal olgu (kontrol grubu) çalışmaya alınmıştır. PAAG'lu hastaların yaş ortalaması 64.86 ± 1.89 olup, bu grubun %56.76'sı (21 kişi) kadın, %43.24'ü (16 kişi) erkektir. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 58.57 ± 2.33 olup, %20'si (7 kişi) kadın ve %80'i (28 kişi) erkektir. Hasta grubu ve kontrol grubunda yer alan değişkenlere ilişkin elde edilen ortalama, standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

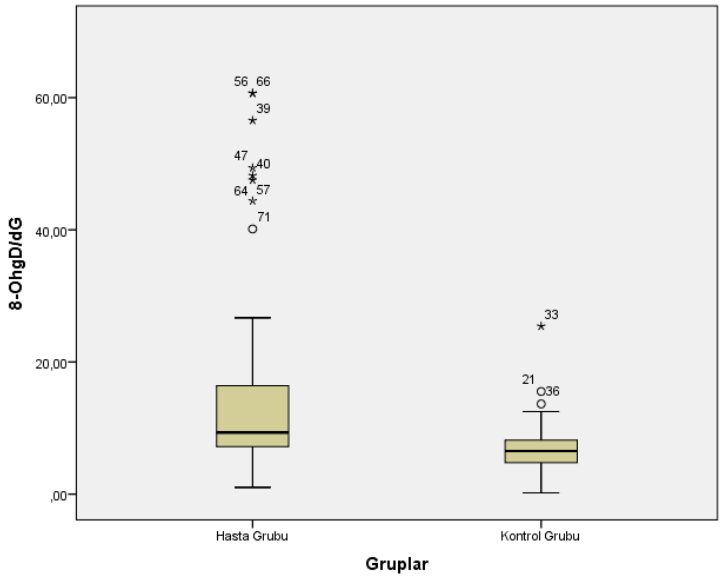
Tablo 4.1. 8-OhdG/dG, MDA, Koenzim Q_{10} ve Vit D ve Yaş değişkenlerinin kontrol grubu ve deney grubuna göre ortalama, standart sapma ve medyan (parantez içinde) değerleri

	Hasta Grubu (N=37)	Kontrol Grubu (N=35)
8-OhdG/dG	18.09 ± 3.01 (9.34)	6.98 ± 0.79 (6.51)
MDA	7.98 ± 1.95 (3.01)	2.85 ± 0.38 (2.46)
Koenzim Q_{10}	8.38 ± 1.06 (7.28)	16.75 ± 2.05 (8.98)
Vit D	17.71 ± 1.31 (15.01)	24.54 ± 2.18 (17.44)
Yaş	64.86 ± 1.89 (66)	58.57 ± 2.33 (60)

Çalışmada yer alan 8-OhdG/dG, MDA, Koenzim Q_{10} ve Vit D değişkenlerinin Normal dağılıma sahip olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi yapıldı. Yapılan test sonucunda değişkenlerin Normal dağılıma sahip olmadığı tespit edildi ve bu nedenle, yapılan istatistiksel analizlerde parametrik olmayan (non-parametrik) testler kullanılmadı.

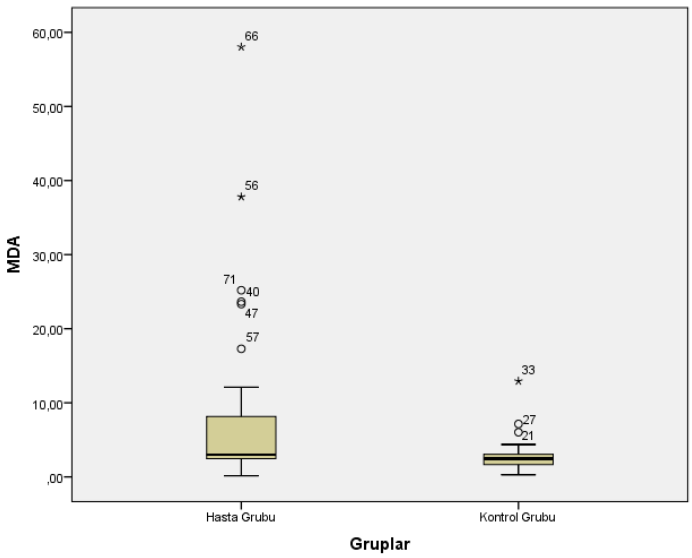
Çalışmada yer alan değişkenler ve gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi uygulandı. Elde edilen test sonuçlarına göre, 8-OhdG/dG, MDA ve Koenzim Q_{10} değişkenleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilirken (P-değeri: 0.485, 0.488, 0.296>0.05) Vit D değişkeni ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. (P-değeri:0.035<0.05).

Hasta ve kontrol grubunda 8-OhdG/dG değişkeninin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda P-değeri=0.001<0.05 olduğundan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Elde edilen sonuca göre, hasta grubundaki bireylere ilişkin 8-OhdG/dG değerleri, kontrol grubundaki bireylere ilişkin 8-OhdG/dG değerlerinden daha yüksek olduğu ortaya kondu (Şekil 4.1.).



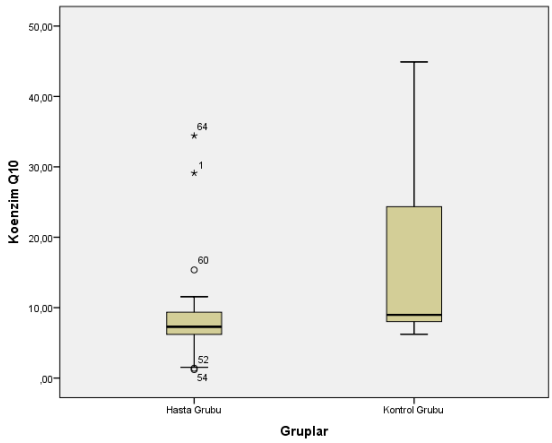
Şekil 4.1. Gruplarda 8-OhdG/dG Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda MDA değişkeninin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda P-değeri=0.021<0.05 olduğundan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Elde edilen sonuca göre, hasta grubundaki bireylere ilişkin MDA değerleri, kontrol grubundaki bireylere ilişkin MDA değerlerinden daha yüksek olduğu belirlendi (Şekil 4.2).



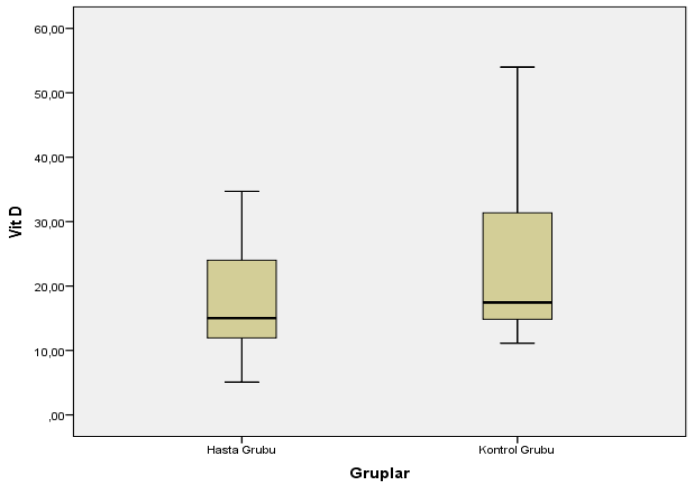
Şekil 4.2. Gruplarda MDA Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda Koenzim Q_{10} değişkeninin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda P-değeri=0.001<0.05 olduğundan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Elde edilen sonuca göre, kontrol grubundaki bireylere ilişkin Koenzim Q_{10} değerleri, hasta grubundaki bireylere ilişkin Koenzim Q_{10} değerlerinden daha yüksek olduğu ortaya kondu (Şekil 4.3).



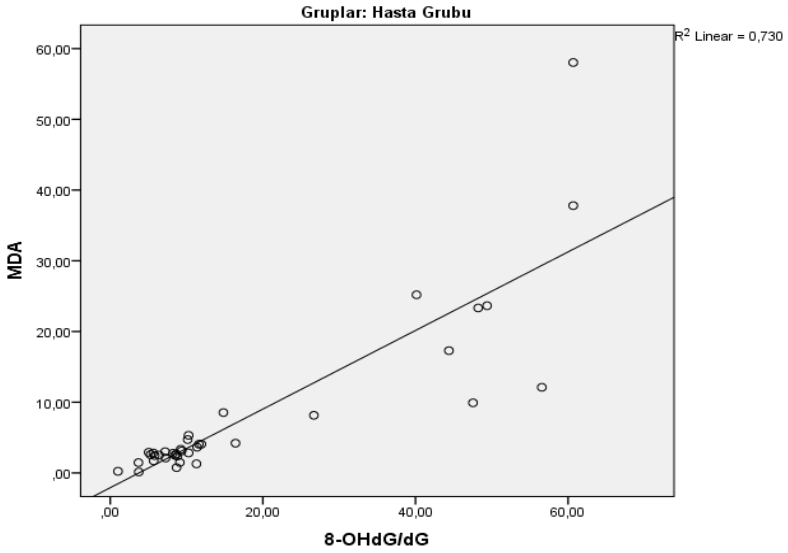
Şekil 4.3. Gruplarda Koenzim Q_{10} Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda Vit D değişkeninin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda P-değeri=0.013<0.05 olduğundan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Elde edilen sonuca göre, kontrol grubundaki bireylere ilişkin Vit D değerleri, hasta grubundaki bireylere ilişkin Vit D değerlerinden daha büyük olduğu belirlendir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruplarda Vit D Dağılımı

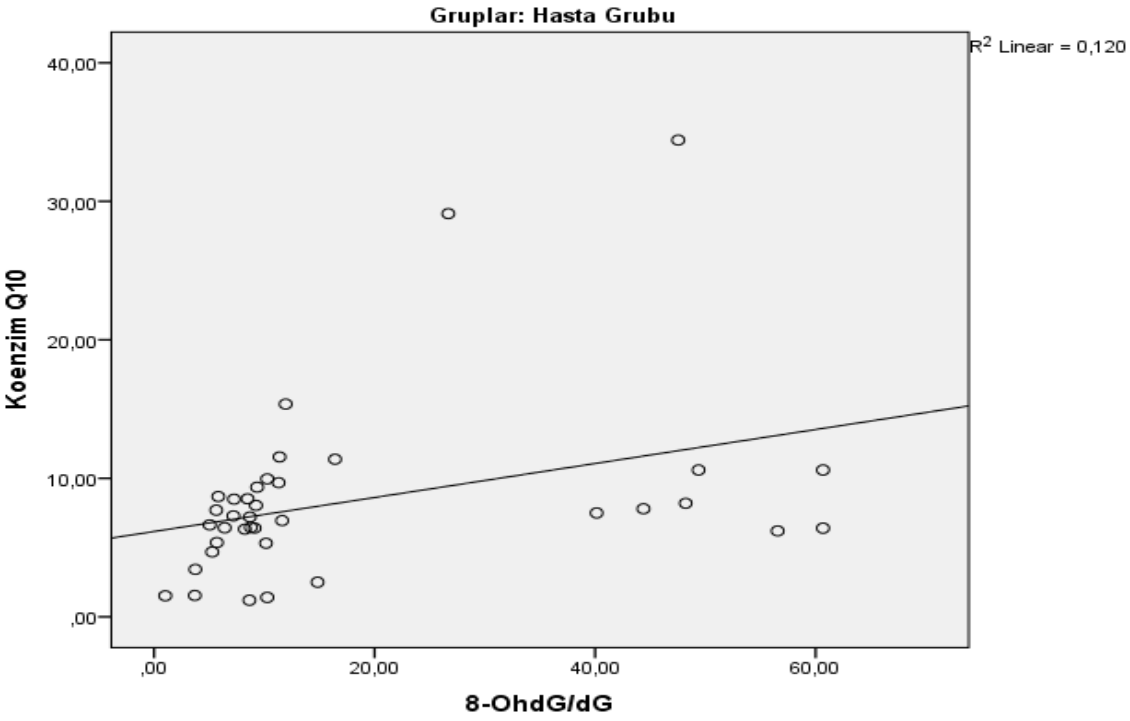
Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda MDA seviyeleri ile 8-OhdG/dG oranı arasında yüksek derecede pozitif yönlü doğrusal bir ilişki olduğu (r=0.855) ve bu ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001<0.05) olduğu gözlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hasta grubunda 8-OhdG/dG ile MDA arasındaki korelasyon

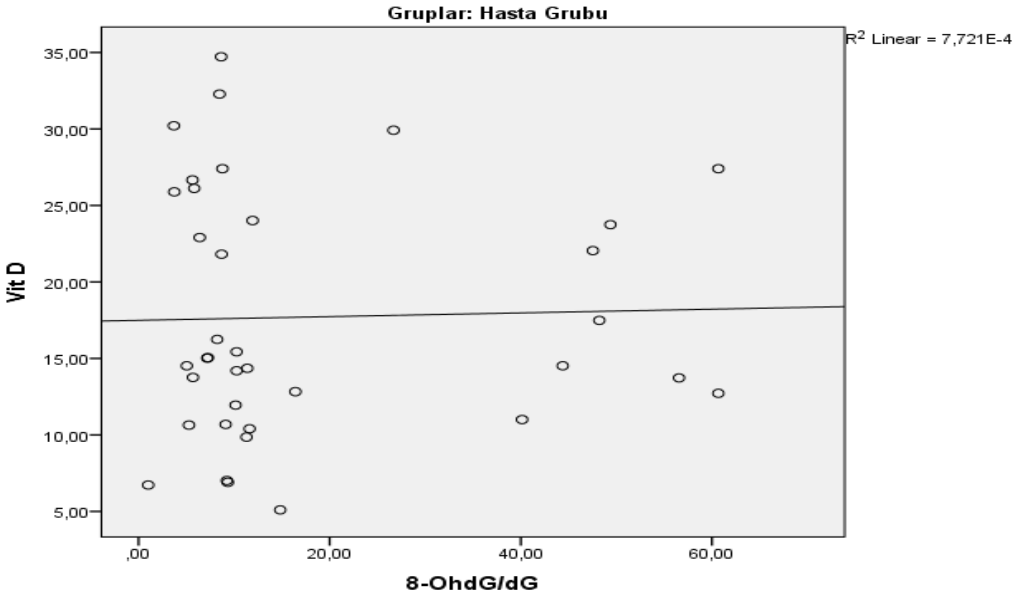
Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda 8-OhdG/dG oranı ile Koenzim Q_{10} seviyeleri arasında orta derecede pozitif yönlü doğrusal bir ilişki

olduğu (r=0.347) ve bu ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.036<0.05) olduğu gözlendi (Şekil 4.6).



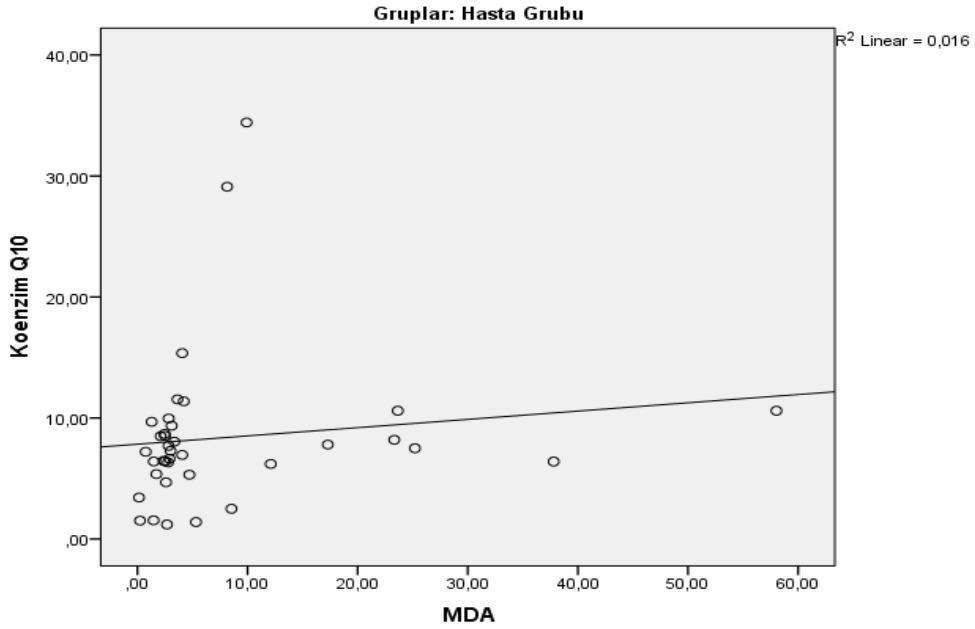
Şekil 4.6. Hasta grubunda Koenzim Q_{10} ile 8-OhdG/dG arasındaki korelasyon

Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda Vit D seviyeleri ile 8-OhdG/dG oranı arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0.870>0.05) gözlendi (Şekil 4.7).



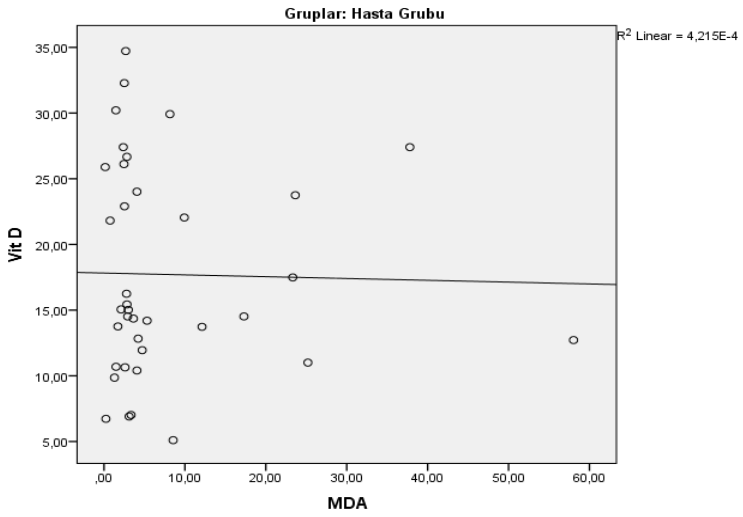
Şekil 4.7. Hasta grubunda Vit D ile 8-OhdG/dG arasındaki korelasyon

Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda MDA seviyeleri ile Koenzim Q_{10} arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.459>0.05$) tespit edildi (Şekil 4.8).



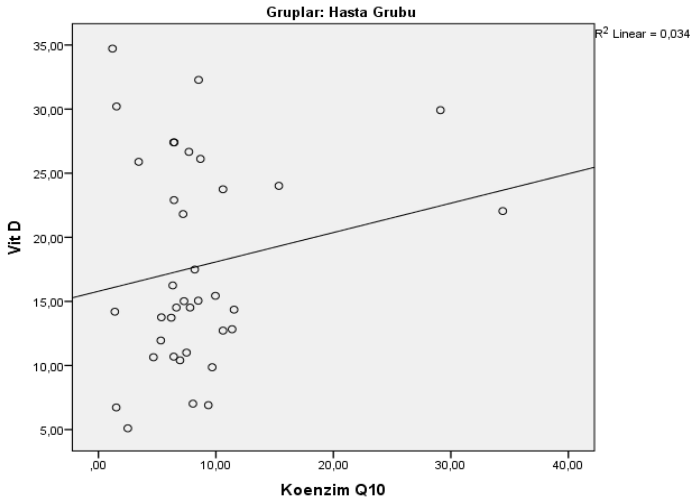
Şekil 4.8. Hasta grubunda MDA ile Koenzim Q_{10} arasındaki korelasyon

Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda MDA seviyeleri ile Vit D arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0.904>0.05) gözlendi (Şekil 4.9).



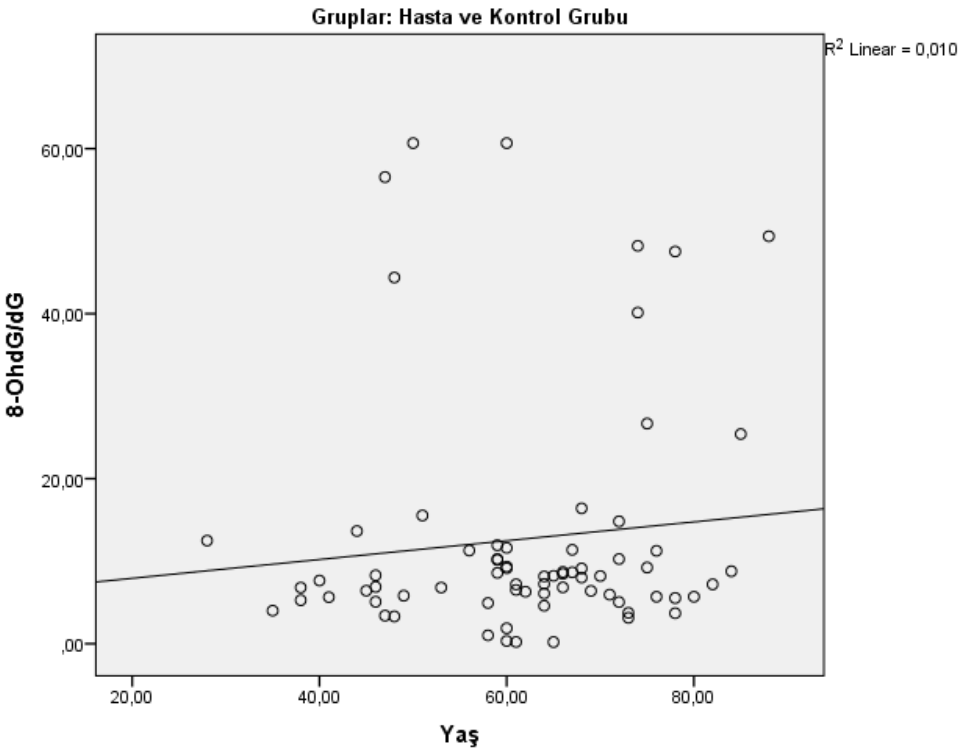
Şekil 4.9. Hasta grubunda MDA ile Vit D arasındaki korelasyon

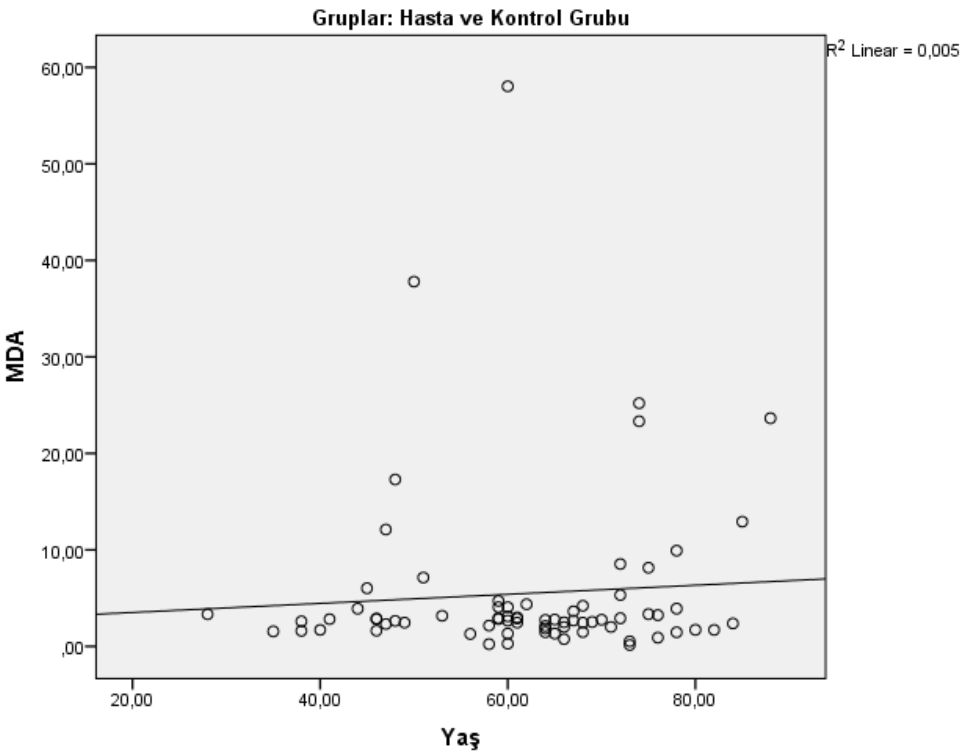
Gruplar içinde değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki durumunu tespit etmek için "Spearman's rho" korelasyon analizi yapıldığında, hasta grubunda Koenzim Q_{10} seviyeleri ile Vit D arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0.272>0.05) tespit edildi (Şekil 4.10).

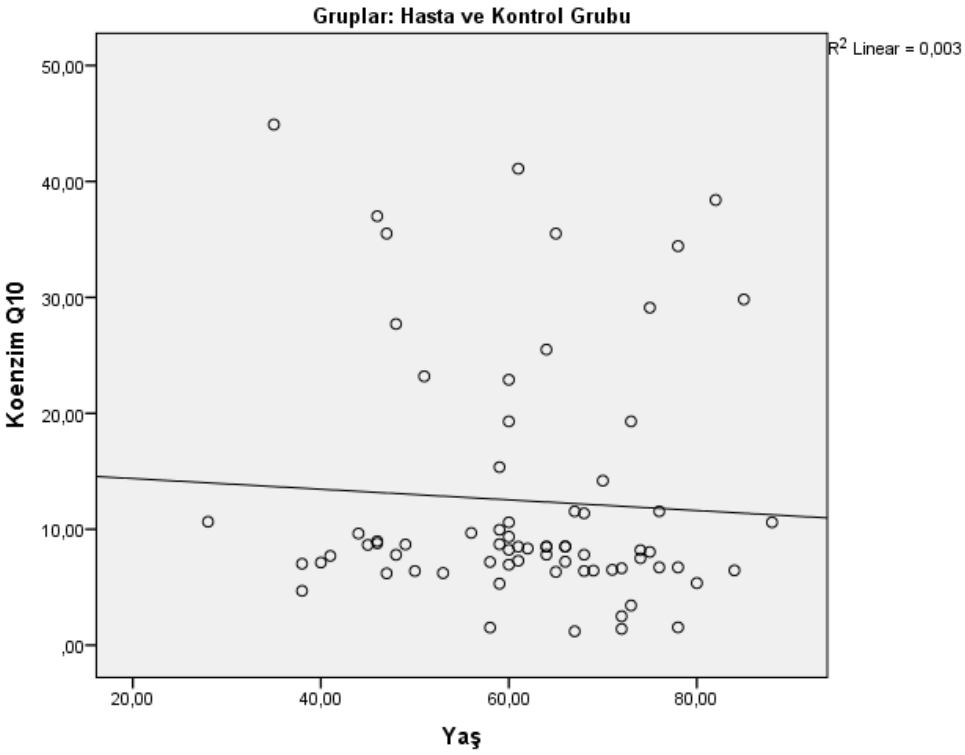


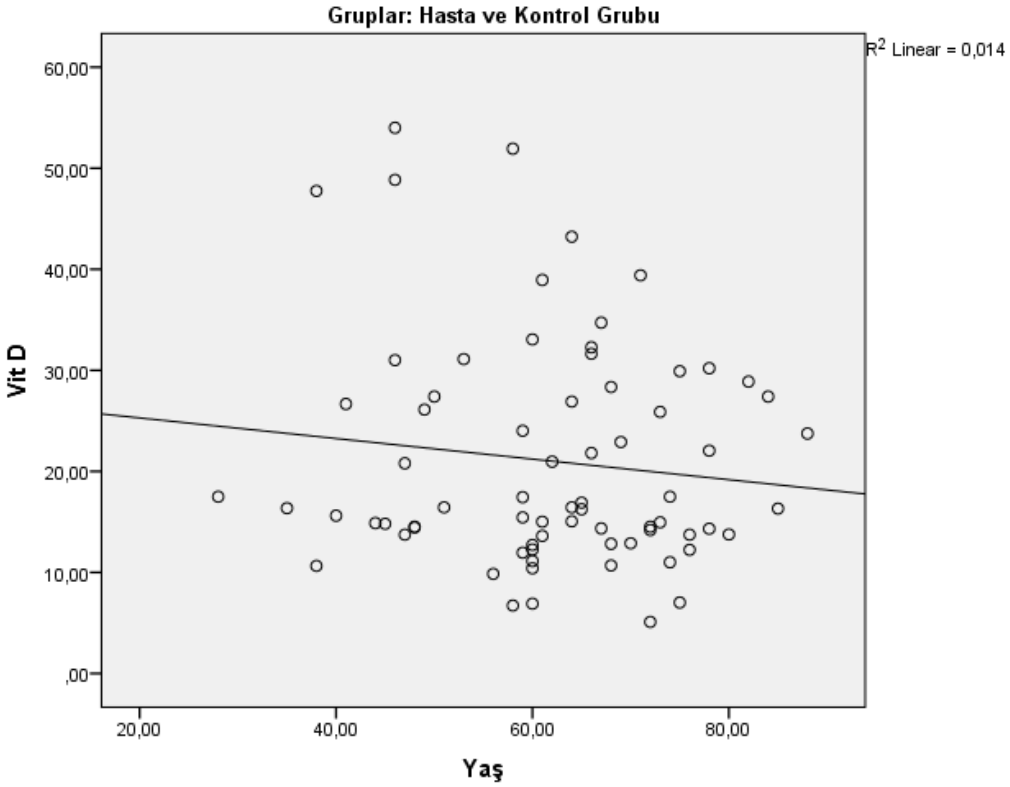
Şekil 4.10. Hasta grubunda Koenzim Q_{10} ile Vit D arasındaki korelasyon

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirme altına alınarak yapılan "Spearman's rho" testi sonucunda, 8-OhdG/dG ve MDA değişkenleri ile katılımcıların yaşları arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (sırasıyla p=0.394>0.05 ve p=0.570>0.05) gözlendi. Koenzim ve Vit D ile katılımcıların yaşları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (sırasıyla p=0.634>0.05 ve p=0.319>0.05) tespit edildi. Bunun nedeni, hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşlarının homojen dağılmasıdır (Şekil 4.11).




Gruplar: Hasta ve Kontrol Grubu
R2 Linear = 0,005
MDA
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
,00
20,00
40,00
60,00
80,00
Yaş


Gruplar: Hasta ve Kontrol Grubu
R2 Linear = 0,003
Koenzim Q10
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
,00
20,00
40,00
60,00
80,00
Yaş



Şekil 4.11. Katılımcıların yaşı ile değişkenler arasındaki korelasyon

Çalışmada yer alan değişkenlerin grup ve cinsiyete göre ortalamaları karşılıştırıldığında, hasta grubunda yer alan değişkenlerin cinsiyetlere göre ortalamaları arasında fark olmadığı ancak kontrol grubunda yer alan değişkenlerin cinsiyetlere göre ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. Bu farklılığın nedeni, Tablo 4.2.'den elde edilen sonuçlara göre, kontrol grubundaki cinsiyet dağılımının homojen olmamasından kaynaklandığı söylenebilir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarındaki değişkenlerin cinsiyete göre ortalama, standart sapma ve medyan (parantez içinde) değerleri

Hasta Grubu (N=37)	**Erkek (N=16)**	**Kadın (N=21)**
8-OhdG/dG	19.60 ± 5.01 (10.20)	16.95 ± 3.76 (9.23)
MDA	7.17 ± 2.32 (3.85)	8.59 ± 3.00 (2.91)
Koenzim Q_{10}	9.09 ± 1.89 (7.07)	7.84 ± 1.23 (7.28)
Vit D	19.58 ± 1.84 (19.14)	16.28 ± 1.82 (14.52)
Kontrol Grubu (N=35)	**Erkek (N=28)**	**Kadın (N=7)**
8-OhdG/dG	7.28 ± 0.87 (6.66)	5.78 ± 1.99 (5.53)
MDA	2.74 ± 0.43 (2.39)	3.25 ± 0.73 (2.87)
Koenzim Q_{10}	14.80 ± 1.96 (8.75)	24.54 ± 6.11 (23.19)
Vit D	25.43 ± 2.55 (19.14)	20.99 ± 3.76 (16.43)

5. TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom (PAAG) erişkin yaşta başlayan kronik, ilerleyici, sinsi seyirli optik nöropati olup yüksek GİB (>21 mmHg), açık ve normal bir ön kamara açısı ile görme alanlarında tipik glokomatöz defektlerle karakterizedir.

Primer açık açılı glokomda oluşan optik sinir hasarının fizyopatolojik açıklaması tam olarak yapılamamıştır. PAAG'de meydana gelen humöraköz dışa akımı obstrüksiyonunun mekanizması halen bilinmemektedir. Dışa akıma karşı direnç oluşumunda ve GİB değişikliklerine bağlı optik sinir başında hasar oluşmasında, genetik defektlerin rolü olduğu düşünülmektedir[18;69].

PAAG çoğunlukla yaşlı bireylerde görülmekte ve yaşla birlikte görülme sıklığı da artmakla birlikte orta yaş ve öncesinde de ortaya çıkabilmektedir. Temel olarak ortaya çıktığı yaşa göre yetişkin ve juvenil olarak iki formu bulunmaktadır. Genetik özellikler, çevresel etkiler ve kişisel özellikler risk faktorleri üzerine oldukça etkilidir[18;69].

Yapılan çalışmalara rağmen PAAG etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. PAAG'ın oluşum mekanizması hakkında üzerinde durulan çeşitli hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden birisi oksidatif stres varlığı dolayısıyla ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve klirens sistemi arasındaki dengenin bozulması yönündedir[3].

Serbest oksijen radikalleri oksidatif deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açar. DNA-protein çapraz bağlantılarına, zincir kırıklarına ve baz modifikasyonlarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı bu hasar için bir indikatör olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) seviyelerinin ölçümü ile tayin edilmektedir[36].

Oksidatif stres sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri lipitlerin (hem hücresel membran lipitleri hem de dolaşımda bulunan lipoprotein molekülleri) peroksidasyonunu indükler ve oldukça reaktif aldehitleri meydana getirir[29]. Oluşan son ürünler malondialdehit (MDA) ya da 4-hidroksinanenal (4-HNE) oksidatif streste patolojik moleküler süreçte iyi bilinen markırlardır[30]. Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi

dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir[122;123].

Koenzim Q_{10}, serbest radikallerin oluşumunu ve proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın modifikasyonlarını önleyen en önemli lipid antioksidanlardan biridir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi ve etkisiyle bağlantılı birçok hastalık durumunda, insan vücudundaki koenzim Q_{10} konsantrasyonu azalır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi ve etkisiyle bağlantılı birçok hastalık durumunda, insan vücudundaki koenzim Q_{10} konsantrasyonu azalır ve koenzim Q_{10} eksikliği, solunum zincirinin yetersiz kalmasına bağlı olarak işlev bozukluğuna yol açar[70;71].

Çeşitli biyolojik deneyler, D vitamininin optik sinir de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemindeki nöroprotektif fonksiyonları düzenlediğini göstermiştir[12;13]. Ayrıca, D vitamini durumu, yüksek GİB ve azalmış oküler kan akışı için önemli metabolik risk faktörleri olarak kabul edilen diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kronik metabolik hastalıkları etkileyebilir. D vitamini, bağışıklık hücresi fonksiyonlarının düzenlenmesini önemli ölçüde etkilediğinden, bu etki optik sinirin korunmasında anahtar rol oynayabilir.

İkinci olarak, D vitamini hem merkezi sinir sistemindeki nörotrofik faktörleri hem de sinir ağlarındaki plastisiteyi düzenler. Düşük D vitamini seviyesi ile glokom arasındaki ilişkinin bir başka olası açıklaması, bozulmuş oküler kan akışı mekanizmasında olabilir. Yang ve arkadaşları D vitamininin renin-anjiyotensin sistemini düzenlediğini ve periferik ve mikrodamar dolaşımını etkileyen endotelyal hücreye bağlı vazodilatasyonu iyileştirdiğini bildirdi[72].

Çalışmamızda; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde PAAG tanısıyla takip edilmekte olan hastaların serum materyalinden PAAG patogenezi ile ilgili olarak oksidatif DNA hasarı seviyelerini araştırmak ve bununla ilgili olarak 8-OHdG ile Koenzim Q_{10}, Malonaldehit (MDA) ve 25 (OH) D Vit düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

37 PAAG'lu hasta (deney grubu) ve 35 normal olgu (kontrol grubu) çalışmaya

alınmıştır. PAAG'lu hastaların yaş ortalaması 64.86 ± 1.89 olup, bu grubun %56.76'sı (21 kişi) kadın, %43.24'ü (16 kişi) erkektir. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 58.57±2.33 olup, %20'si (7 kişi) kadın ve %80'i (28 kişi) erkektir.

Elde edilen test sonuçlarına göre, 8-OhdG/dG, MDA ve Koenzim Q_{10} değişkenleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilirken (P-değeri: 0.485, 0.488, 0.296>0.05) Vit D değişkeni ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. (P-değeri:0.035<0.05).

Lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesi için tespit ettiğimiz MDA sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. MDA değerleri hasta grubunda yaklaşık 2 kat daha yüksek bulundu.

Faschinger C ve ark. ise yaptıkları çalışma da serum ve aköz hümör MDA değerlerini glokomlu ve glokomsuz gözlerde farklı bulmamıştır. Ancak burada kontrol grubu olarak alınan gözler kataraktlı olup, kataraktın gelişiminde oksidatif stresin rol oynayabileceği bilinmektedir[122].

Ocakoğlu Ö. ve ark. yaptıkları çalışma da bizim çalışmamızla paralel olarak MDA düzeylerini PAAG'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla 2 kat daha fazla bulmuştur[124].

Yıldırım ve ark. 'da benzer şekilde plazma MDA seviyesini PAAG'li hastalarda kontrollerden daha yüksek tespit etmiştir[123]. Bu erken sonuçlar PAAG etyopatogenezinde MDA seviyesindeki muhtemel değişikliklerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Koçer ve arkadaşları iskemi reperfüzyon hasarını önlemede L-carnitinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında MDA seviyeleri ile iç retinal kalınlık arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışma da nöronal hasarda süperoksit radikallerinin rolünü göstermektedir[125].

Hasta ve kontrol grubunda DNA oksidasyonunun göstergesi olan 8-OHdG/dG dağılımının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde iki grup arasında anlamlı fark tespit

edildi. Hasta grubunda 8-OHdG/dG değerleri kontrol grubunun değerlerinin 1,5 katından daha yüksekti.

Bizim çalışmamızla parelellik gösterir şekilde İzotti ve ark. da glokom hastalarında yaptıkları çalışmada trabekülum bölgesinde ölçülen 8 OH-dG seviyelerini kontrol gözlerden daha yüksek bulmuştur[127].

Ocakoğlu Ö. ve ark. ise kan plazmasında PAAG'li hastalarda 8-OH-dG seviyelerini sağlıklı gözlerden yaklaşık 1,5 kat daha yüksek bulmuştur[124].

Hasta ve kontrol grubunda serbest radikallerin oluşumunu ve proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın modifikasyonlarını önleyen en önemli lipid antioksidanlardan biri olan Koenzim Q_{10} dağılımının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. Elde edilen sonuca göre, kontrol grubundaki bireylere ilişkin Koenzim Q_{10} değerleri, hasta grubundaki bireylere ilişkin Koenzim Q_{10} değerlerinden daha büyüktü.

Qu ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada, insan retinasındaki CoQ_{10} seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir. Bu bağlamda, ileri yaş ile glokomun yaygınlığı arasında bir bağlantının varlığı iyi bilinmektedir, bu nedenle ileri yaşlarda CoQ_{10} eksikliği nedeniyle glokom nörodejenerasyonunda RGH'lerin olası bir kırılganlığının arttığını düşündürmektedir. (Bhagavan ve Chopra, 2006; Lee ve ark. 2014).

Benzer şekilde, yapılan birçok çalışma sonucunda PAAG hastalarında Koenzim Q_{10} seviyelerinin düşük olması sebebiyle hastalara Koenzim Q_{10} preperatları, nöroprotektif ajan olarak reçete edilmektedir.

Hücresel proliferasyon, immün modülasyon ve oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormon olan 25(OH) D vitamini, çalışmamızda elde edilen sonuca göre, kontrol grubundaki bireylerde, hasta grubundaki bireylere ilişkin Vit D değerlerinden daha büyüktür.

Bizim çalışmamızla benzer şekilde Ayyagari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ileri glokomlu hastaların serum D vitamini seviyeleri, erken glokom ve normal deneklere kıyasla daha düşük bulmuştur[73].

Kutuzova ve ark. fare ve rat çalışmalarında D vitamini tedavisinin göz içi basıncı ilişkili genlerin modülasyonunda etkisi olduğunu göstermiş ve topikal 1,25-(OH)2 D3 tedavisinin göz içi basıncında anlamlı düşmeye neden olduğunu belirtmişlerdir[74].

Mumcu ve arkadaşları Primer Açık Açılı Glokomlu hastalarda MDA seviyesi ve Oksidatif DNA hasarını araştırdıkları çalışmalarında 8-OHdG/dG'nin MDA ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r= 0.473$, $p<0.01$) saptanmış ve glokomlu hastalarda oksidatif stres sonucu olan lipid peroksidasyon yıkım ürünleri (MDA) ve DNA hasarı indikatörü olan 8-OHdG/dG bir biri ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır[2].

Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmaya benzer olarak, hasta grubunda MDA seviyeleri ile 8-OhdG/dG oranı arasında yüksek derecede pozitif yönlü doğrusal bir ilişki olduğu ($r=0.855$) ve bu ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001<0.05$) olduğu gözlenmiştir. Buna göre, glokomlu hastalarda antioksidan sistem aktivitesi azalırken, oksidatif stres sonucu olan lipid peroksidasyon yıkım ürünleri (MDA) ve DNA hasarı indikatörü olan 8-OHdG/dG bir biri ile bağlantılı olarak artmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda 8-OhdG/dG oranı ile Koenzim Q_{10} seviyeleri arasında orta derecede pozitif yönlü doğrusal bir ilişki olduğu ($r=0.347$) ve bu ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.036<0.05$) olduğu gözlemledik. Buna göre, glokomlu hastalarda antioksidan sistem aktivitesi azalırken, DNA hasarı indikatörü olan 8-OHdG/dG artmaktadır.

Yine çalışmamızda, hasta grubunda oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormon olan 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile DNA hasarı indikatörü olan 8-OhdG/dG oranı arasındaki ilişkinin (korelasyon) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.870>0.05$) gözlemledik.

Sonuç olarak glokomlu hastalarda lipit peroksidasyonunun göstergesi olan MDA

seviyesinin ve DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG/dG ın yükseldiğini, organizmada önemli bir antioksidan olan Koenzim Q_{10} ve oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormon olan 25 (OH) D vitamini seviyelerinin düştüğünü tespit ettik. Bu bulgular etyopatogenezde artmış lipit peroksidasyonunun, azalmış antioksidan seviyelerinin ve muhtemelen bunlara bağlı gelişen DNA hasarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş serilerde yapılacak kontrollü çalışmalarla glokomun tanısında ve glokomlu hastalar daki nöronal hasarın takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Yakın gelecekte glokomun önlenmesi ve tedavisinde oksidatif strese yol açan nedenlerin ortadan kaldırılmasının ve nöroprotektif ajanların kullanılmasının tedavi hedeflerinden biri olabileceği söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Takip ve tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen glokom özelliklede en sık rastlanan türü olan ve prevelansı yaşla birlikte artan PAAG, ortalama hayat beklentisinin ve dolayısıyla yaşlı nüfusun giderek arttığı günümüz dünyasında önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Etypatogenezi tam olarak aydınlatılamadığından bu konuda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kliniğimizde yaptığımız çalışmada PAAG'lu 37 hastanın ve sağlıklı 35 olgunun alınan kan plazmasında MDA ve Koenzim Q_{10}, 25 (OH) D Vitamini ve 8 OH-dG değerleri tayin edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Glokomlu hastalarda kontrol grubuna göre:

1. Lipit peroksidasyonunun göstergesi olan Malondialdehit seviyesi yükselmektedir.

2. DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG/dG oranı yükselmektedir.

3. Organizmada en önemli lipid antioksidanlardan biri olan Koenzim Q_{10} seviyesi düşmektedir.

4. Oksidatif stres ile ilgili sinyal yollarında rol oynayan önemli bir sekosteroid hormon olan 25 (OH) D vitamini seviyeleri düşmektedir.

5. Glokomlu hastalarda oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonu artmakta, antioksidan seviye düşmekte ve DNA hasarı artmaktadır.

6. Gelecekte glokom etyopatogenezinin aydınlatılması, glokomun önlenmesi ve tedavisinde oksidatif strese yol açan nedenlerin ortadan kaldırılması yanında; nöronal hasarların durdurulmasında nöroprotektif ajanların da önemli bir rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Bu yüzden glokom

ile ilgili olarak çok merkezli ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

(1) Paul J. Foster, Ralf Buhrmann, Harry A Quigley, Gordon J Johnson et al. The definition and classification of glaucoma in prevelence surveys. London, UK: Br J Ophthalmol 2002. p. 86;238-242

(2) MUMCU Ugur; Primer açık açılı glokomlu hastalarda paraoksonaz aktivitesi, MDA seviyesi ve oksidatif DNA hasarı. Erzurum 2011 : 4

(3) Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidativestressmarkers in aqueoushumor of glaucomapatients. Buenos Aires, Argentina. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):62–69.

(4) Erdurmuş M, Yagcı R, Atış Ö, Karadag R, Akbaş A et al. Antioxidant status and oxidativestress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. CurrEyeRes. Ankara, Turkey 2011;36(8):713–718.

(5) Y H Noh, K-Y Kim, M S Shim, S-H Choi, et al. Inhibition of oxidativ estress by coenzyme Q_{10} increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nevre head strocytes, University of California, USA, 2013

(6) Ravanat,J.-L.,Turesky,R.J., Gremaud,E., Trudel,L.J. et al. (1995) Determination of 8-oxoguanine in DNA by gas chromatography-mass spectrometryand HPLC-electrochemical detection: overestimation of the background level of the oxidized base by the gaschromatography-massspectrometryassay. Chem. Res. Toxicol.,1995:8,1039–1045.

(7) Chiung-Wen Hu 1 , Marcus S Cooke, Yi-HungTsai, Mu-RongChao. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine concentrations in varioushuman body fluids: implications for their measurement and interpretation, Chung Shan Medical University, Taiwan, 2015,

(8) Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D forhealth: a globalperspective. Mayo ClinProc. 2013;88:720–755.

(9) Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. J ClinEndocrinolMetab. 2009;94:4023–4030.

(10) Balion C, Griffith LE, Strifler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2012;79:1397–1405.

(11) Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, et al. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. AgeingResRev. 2013;12:1013–1023.

(12) Schreiner DS, Jande SS, Lawson DE. Targetcells of vitamin D in the vertebrate retina. ActaAnat (Basel) 1985;121:153–162

(13) Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposureand vitamin D areindependent risk factorsfor CNS demyelination. Neurology.

(14) Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. ClinExpOphthalmol. 2011;39:252–258.

(15) Oh SW, Lee S, Park C, Kim DJ. Elevated intraocular pressure is associated within sulin resistance and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:434–440.

(16) Allingham RR, Damji K, Freedman S. Clinical epidemiology of glaucoma. Shields' Textbook of Glaucoma. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.170-90

(17) Kronnfeld PC. Glaucoma. InHistory of Ophthalmology, Blodi FC. Development of our concept of glaucoma. In Basşcand Clinical Science Course, Section 10. San Francisco: American Acedemy of Ophthalmology;1996

(18) Migdal C. Primer open angle glaucoma. Duane's Ophthalmology [CDROM].Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

(19) European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma.

2 ed. 2003

(20) Şimşek T, Elgin U,Ocakoğlu Ö. Primer Açık Açılı Glokom .todnet.org/glokom/primer-acik-acili-glokom.pdf.

(21) SİMSEK Tulay MD, ELGİN Ufuk MD, OCAKOĞLU Ozcan MD, primer-acik-acili-glokom.pdf (todnet.org)Turaçlı E, Önol M, Yalvaç I. Glokom. 2003. p. 69-76.

(22) Yalvaç IS. Glokom Açısından Gözün Embriyoloji, Anotomi ve Fizyolojisi. In: Aydın P, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. 2 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010. p.457-63.

(23) Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002 Jul;21(4):359-93.

(24) Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. Ophthalmologica 1996;210(5):257-62.

(25) Quigley HA. Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny. Aust N Z J Ophthalmol 1995 May;23(2):85-91.

(26) Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch Ophthalmol 1996 Mar;114(3):299-305.

(27) Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res 1995 Jul;61(1):33-44.

(28) Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. Am J Ophthalmol 2004 Jan;137(1):62-9.

(29) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol

Med 1991;11(1):81-128.

(30) Poli G, Schaur RJ. 4-Hydroxynonenal in the pathomechanisms of oxidative stress. IUBMB Life 2000 Oct;50(4-5):315-21.

(31) Sacca SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. Exp Eye Res 2007 Mar;84(3):389-99.

(32) Zhou L, Li Y, Yue BY. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell- matrix interactions in cells from an ocular tissue: the trabecular meshwork. J Cell Physiol 1999 Aug;180(2):182-9.

(33) Izzotti A. DNA damage and alterations of gene expression in chronic-degenerative diseases. Acta Biochim Pol 2003;50(1):145-54.

(34) Sacca SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2005 Apr;123(4):458-63.

(35) Gottanka J, Johnson DH, Martus P, Lutjen-Drecoll E. Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with changes in the trabecular meshwork. J Glaucoma 1997 Apr;6(2):123-32.

(36) Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. Mutat Res 1992 Sep;275(3-6):331-42.

(37) Goureau O, Bellot J, Thillaye B, Courtois Y, de KY. Increased nitric oxide production in endotoxin-induced uveitis. Reduction of uveitis by an inhibitor of nitric oxide synthase. J Immunol 1995 Jun 15;154(12):6518-23.

(38) Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. Glia 2000 Apr;30(2):178- 86.

(39) Shareef S, Sawada A, Neufeld AH. Isoforms of nitric oxide synthase in the optic nerves of rat eyes with chronic moderately elevated intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999 Nov;40(12):2884-91.

(40) Tezel G, Yang X, Cai J. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 Sep;46(9):3177-87.

(41) Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993 Jul;49(3):481-93.

(42) Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Pasini E, De GF, et al. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium. Am J Clin Nutr 1991 Jan;53(1 Suppl):215S-22S.

(43) Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol Int 1999 Feb;49(2):91-102.

(44) Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984 Apr 1;219(1):1-14.

(45) Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods Enzymol 1990;186:1-85.

(46) Kusterer K, Pihan G, Szabo S. Role of lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by HCl, NaOH, or ischemia. Am J Physiol 1987 Jun;252(6 Pt 1):G811- G816.

(47) Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982 Nov;47(5):412-26.

(48) Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. Curr Pharm Des 2004;10(14):1611-26.

(49) Kurutaş Belge E., İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*.

2004. p. 13:120-130.

(50) Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995 Dec;41(12 Pt 2):1819-28.

(51) Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 2 ed. Oxford: Clarendon Pres: 1989. p. 125.

(52) Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clin Chim Acta 2001 Apr;306(1-2):1-17.

(53) Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi. 2004. p. 14:52-60.

(54) Södergren E. Lipid Peroxidation İnvivo Evolution and Application of Methods for Measurements.Sweeden: Tryck&Medier; 2000.

(55) Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? Crit Rev Food Sci Nutr 1995 Jan;35(1-2):21-39.

(56) Karslioglu I, Ertekin MV, Kocer I, Taysi S, Sezen O, Gepdiremen A, et al. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma-irradiation. Eur J Ophthalmol 2004 Nov;14(6):478-85.

(57) Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1 ed. Konya: Mimoza Yayınları; 1995. p. 1-41.

(58) Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, et al. Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. Eur J Clin Invest 2002 Mar;32 Suppl 1:55-60.

(59) McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant

balance. Clin Biochem 1993 Oct;26(5):351-7.

(60) Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. Biochem J 1992 Sep 1;286 (Pt 2):607-11.

(61) Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 1980 Apr;77(4):1763-7.

(62) Horwood E, Epe B. DNA and Free Radicals. Chichester. 1993. p. 41-65.

(63) Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Chichester. 1993. p. 19-39.

(64) Aslan M, Yucel I, Akar Y, Yucel G, Ciftcioglu MA, Sanlioglu S. Nitrotyrosine formation and apoptosis in rat models of ocular injury. Free Radic Res 2006 Feb;40(2):147-53.

(65) Behndig A, Svensson B, Marklund SL, Karlsson K. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998 Mar;39(3):471-5.

(66) Huang W, Akesson B. Radioimmunoassay of glutathione peroxidase in human serum. Clin Chim Acta 1993 Oct 15;219(1-2):139-48.

(67) Martin-Alonso JM, Ghosh S, Coca-Prados M. Cloning of the bovine plasma selenium-dependent glutathione peroxidase (GP) cDNA from the ocular ciliary epithelium: expression of the plasma and cellular forms within the mammalian eye. J Biochem 1993 Aug;114(2):284-91.

(68) https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf.Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar

(69) Zimmerman R, Sakiyalak D, et al. Primaryopen-angleglauocoma. In: Janoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 2 ed. St Louis: Mosby: 2004. p.1482-7.

(70) Battino M, Ferreiro MS, Bomparde S, Leone L, Mosca F, Bullon P. Elevated

hydroperoxide levels and antioxidant patterns in Papillon-Lefevresyndrome. J Periodontol. 2001;72:1760–6

(71) Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman N. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: Thechallenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species. CritRev Oral BiolMed. 1999;10:458–76.

(72) Yang L, Ma J, Zhang X, et al. Protective role of the vitamin D receptor. Cell Immunol. 2012;279:160–166.

(73) Radha Ayyagari,[1] Yii-der I. Chen,[2] Linda M. Zangwill,2019.Association of severity of primaryopen-angleglaucomawith serum vitamin D levels in patients of Africandescent (nih.gov)

(74) Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, Hennes-Beann EA, Kaufman PL, DeLuca HF. 1alpha,25- Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1alpha,25- dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in nonhuman primates. Archives of biochemistry and biophysics. 2012;518(1):53-60. PubMed PMID: 22198282.

(75) Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991 Jul 29;286(1-2):152-4.

(76) Azarsız E. "Paraoksonaz ve Klinik önemi". 2000. p. 109-19.

(77) Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998 Sep;31(3):329-36.

(78) Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. Clin Sci (Lond) 2004 Nov;107(5):435-47.

(79) Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. J Mol Med (Berl) 2003 Dec;81(12):766-79.

(80) Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 2002 Aug;13(4):357-62.

(81) Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. Drug Metab Dispos 1991 Jan;19(1):100-6.

(82) Jawad Z, Paoli M. Novel sequences propel familiar folds. Structure 2002 Apr;10(4):447-54.

(83) Kuo CL, La Du BN. Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. Structural stability and enzymatic activity. Drug Metab Dispos 1998 Jul;26(7):653-60.

(84) Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004 Jan;369(1):78-88.

(85) Aharoni A, Gaidukov L, Yagur S, Toker L, Silman I, Tawfik DS. Directed evolution of mammalian paraoxonases PON1 and PON3 for bacterial expression and catalytic specialization. Proc Natl Acad Sci U S A 2004 Jan 13;101(2):482-7.

(86) Josse D, Xie W, Renault F, Rochu D, Schopfer LM, Masson P, et al. Identification of residues essential for human paraoxonase (PON1) arylesterase/organophosphatase activities. Biochemistry 1999 Mar 2;38(9):2816- 25.

(87) Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. Biochim Biophys Acta 2000 Dec 15;1529(1-3):245-56.

(88) Sinan MSTS. "İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflaştırılması ve Bazı İlaçarın Enzim üzerine Etkilerinin Araştırılması.". Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı; 2005.

(89) Lund-Katz S, Liu L, Thuahnai ST, Phillips MC. High density lipoprotein structure. Front Biosci 2003 May 1;8:d1044-d1054.

(90) Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, et

al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. Curr Opin Lipidol 1998 Oct;9(5):449-56.

(91) Borhani DW, Rogers DP, Engler JA, Brouillette CG. Crystal structure of truncated human apolipoprotein A-I suggests a lipid-bound conformation. Proc Natl Acad Sci U S A 1997 Nov 11;94(23):12291-6.

(92) Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti- atherosclerotic enzymes. Nat Struct Mol Biol 2004 May;11(5):412-9.

(93) Blatter Garin MC, Abbott C, Messmer S, Mackness M, Durrington P, Pometta D, et al. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. Biochem J 1994 Dec 1;304 (Pt 2):549-54.

(94) Deakin S, Leviev I, Brulhart-Meynet MC, James RW. Paraoxonase-1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: a predominant role for polymorphic position - 107, implicating the Sp1 transcription factor. Biochem J 2003 Jun 1;372(Pt 2):643-9.

(95) Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000 Feb;20(2):516-21.

(96) Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, Getz GS. Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. J Lipid Res 2003 Apr;44(4):780-92.

(97) Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. Atherosclerosis 1998 Aug;139(2):307-15.

(98) Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High- density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties

during acute influenza a infection. Circulation 2001 May 8;103(18):2283-8.

(99) Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, et al. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. Biochemistry 1991 Oct 22;30(42):10141-9.

(100) Martoglio B, Dobberstein B. Signal sequences: more than just greasy peptides. Trends Cell Biol 1998 Oct;8(10):410-5.

(101) Deakin S, Leviev I, Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. J Biol Chem 2002 Feb 8;277(6):4301-8.

(102) Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Sep;19(9):2214-25.

(103) Oda MN, Bielicki JK, Berger T, Forte TM. Cysteine substitutions in apolipoprotein A-I primary structure modulate paraoxonase activity. Biochemistry 2001 Feb 13;40(6):1710-8.

(104) Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. J Biol Chem 2001 Nov 30;276(48):44444-9.

(105) Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. Genomics 1996 May 1;33(3):498-507.

(106) Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. Free Radic Biol Med 2005 Jan 15;38(2):153-63.

(107) Hegele RA, Harris SB, Connelly PW, Hanley AJ, Tsui LC, Zinman B, et al. Genetic variation in paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Canadian Oji-Cree. Clin Genet 1998 Nov;54(5):394-9.

(108) Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. Ann Med 1999 Jun;31(3):217-24.

(109) Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Am J Hum Genet 2003 Jan;72(1):13-22.

(110) Shi J, Zhang S, Tang M, Liu X, Li T, Han H, et al. Possible association between Cys311Ser polymorphism of paraoxonase 2 gene and late-onset Alzheimer's disease in Chinese. Brain Res Mol Brain Res 2004 Jan 5;120(2):201-4.

(111) Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese. J Hum Genet 2003;48(9):469- 75.

(112) Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, Bisgaier CL, La Du BN, Aviram M. Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase 3 activity is decreased under oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003 Mar 1;23(3):468-74.

(113) Campo S, Sardo AM, Campo GM, Avenoso A, Castaldo M, D'Ascola

A, et al. Identification of paraoxonase 3 gene (PON3) missense mutations in a population of southern Italy. Mutat Res 2004 Feb 26;546(1-2):75-80.

(114) Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001 Apr;21(4):542-7.

(115) Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. J Biol Chem 2000 Oct 27;275(43):33435-42.

(116) Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988 Feb 11;16(3):1215.

(117) Barry HALLIWELL, Harparkash KAUR. Measurement of oxidized and methylated DNA bases by HPLC with electrochemical detection. Neurodegenerative Disease Research Centre, Pharmacology Group, University of London, King's College, Manresa Road.London: 1996. p. 318.21-23.

(118) Donald Armstrong. Free radical and antioxidant protocols. Human Press; 1998. p. 108: 81-190.

(119) Tarng DC, Huang TP, Wei YH, Liu TY, Chen HW, Wen CT, et al. 8-hydroxy- 2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000 Nov;36(5):934-44.

(120) Gülcü F, Gürsü MF. Yöntem Bildirisi: Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu. Türk Biyokimya Dergisi. 2003. p. 28(2): 45-49.

(121) Kaya H, Polat F, Çetinkaya R, Taysi S, Odabaş AR, Selçuk Y. Serum Paraoxonase Activity In Chronic Hemodialysis Patients. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Nephrology Association. 2000. p. 3: 76-179.

(122) Faschinger C, Schmut O, Wachswender C, Mossbock G. [Glaucoma and oxidative stress. Determination of malondialdehyde--a product of lipid peroxidation]. Ophthalmologe 2006 Nov;103(11):953-9.

(123) Yildirim O, Ates NA, Ercan B, Muslu N, Unlu A, Tamer L, et al. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. Eye (Lond) 2005 May;19(5):580-3.

(124) Özcan Ocakoğlu, Huriye Balcı, Ahmet Özkök, Yıldız Dinçer, Eylem Efe Koç, Didar Uçar, et al. Primer açık açılı glokomlu ve senil kataraktlı hastalarda oksidatif stresin rolü. Türk Oftalmoloji Dergisi. 2008. p. 34-4:292-297.

(125) Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G. Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. Eur J Ophthalmol 2003 Jan;13(1):80-5.

(126) Kahn MG, Giblin FJ, Epstein DL. Glutathione in calf trabecular meshwork and its relation to aqueous humor outflow facility. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983 Sep;24(9):1283-7.

(127) Izzotti A, Sacca SC, Cartiglia C, De FS. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. Am J Med 2003 Jun 1;114(8):638-46.

(128) Ates O, Azizi S, Alp HH, Kiziltunc A, Beydemir S, Cinici E, et al. Decreased serum paraoxonase 1 activity and increased serum homocysteine and malondialdehyde levels in age-related macular degeneration. Tohoku J Exp Med 2009 Jan;217(1):17-22.

(129) Dr.Tülay Şimşek, Dr.Ufuk Elgin, Dr.Özcan Ocakoğlu, Primer açık açılı

glokom

(130) Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262–267

(131) Prof. Dr. Yusuf ÖZERTÜRK Primer Açık Açılı Glokomda Fundus Floresein Anjiyografi Nin Tanı Ve Prognozdaki Yeri (Uzmanlık Tezi) Dr. Yasin YILMAZ İstanbul-2005