

# Psödoeksfolyatif Glokomda Hümör Aköz Homosistein Düzeyi

M. Erol Turaçlı (\*), Filiz Ayflin Özdemir (\*\*), Oya Tekeli (\*\*\*), Özay Akan Arşkan (\*\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Psödoeksfolyasyonlu olguların hümör aköz homosistein seviyelerinin benzer yafl grubundaki olgularla karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Hümör aközde homosistein seviyesi 35 hastada bakıldı. Ancak bunların 11'i yetersiz numune nedeniyle değerlendirilemedi. Geriye kalan 24 olgunun 12'si psödoeksfolyatif glokom ve katarakt nedeniyle ameliyat edilenlerden, 12'si de sadece katarakt nedeniyle ameliyat edilenlerden oluflmaktaydı.

**Bulgular:** Psödoeksfolyasyonlu olgularda hümör aköz homosistein seviyesi 3.3 mikromol/L ve kontrol grubunda 3.6 mikromol/L olarak tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada psödoeksfolyasyonlu olgularda hümör aköz homosistein düzeylerinde kontrol grubuna göre yükseklik saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Psödoeksfolyasyon, glokom, aköz hümör, homosistein

## SUMMARY

### Aqueous Humor Homocysteine Levels in Pseudoexfoliation Glaucoma

**Aim:** To compare aqueous humor homocysteine levels of patients with pseudoexfoliation glaucoma with age matched controls.

**Materials and Methods:** Aqueous humor homocysteine levels were measured in 35 patients. However, because of inadequate sample, the aqueous humor homocysteine levels could not be evaluated in 11 pseudoexfoliation glaucoma patients. The study consisted of 12 patients with pseudoexfoliation glaucoma and 12 age matched controls with no history of ocular disease except cataract.

**Results:** The homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma was 3.3 micromol/L and 3.6 micromol/L in the control group. There was no statistically significant difference between both groups in terms of aqueous humor homocysteine levels.

**Conclusion:** In this study, no elevation was determined in aqueous homocysteine levels of patients with pseudoexfoliation glaucoma.

**Key Words:** Pseudoexfoliation, glaucoma, aqueous humor, homocysteine

(\*) Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

(\*\*) Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

(\*\*\*) Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

(\*\*\*\*) Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarlar

**Yazılma adresi:** Prof. Dr. M. Erol Turaçlı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ad, Ankara E-posta: eturacli@hotmail.com

## GİRİŞ

Psödoeksfolyasyon sendromu, genellikle yaflı insanlarda lens üzerinde, pupilla kenarında veya gözün diğer ön segment yapılarında beyaz, kepek benzeri bir oluflum ile karakterizedir. Son zamanlarda psödoeksfolyasyonun, göz içi ve göz dışı yapılarda anormal elastik fibriller materyalin aflı sentezlenmesi ve depolanması ile fibrozisin bir formu olduğu öne sürülmüştür (1,2). İndirekt histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular fibriller materyalin elastik fibril elemanları (elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-1) içeren kompleks bir glikoprotein/proteoglikan yapısından oluflutunu göstermiştir (3,4).

Psödoeksfolyatif materyal, deri, akciğer, karaciğer, kalp, mesane, böbrek, kan damarları, ekstaroküler kaslar, orbitanın bağ dokusu ve meninksler gibi bir çok ekstraoküler dokularda da gösterilmiştir. Bu bulgular, hastaların tek başına oküler bir hastalık olmadığını, sistemik vasküler hastalıklara eflik eden anormal bağ dokusu hastalığına neden olan sistemik bir sendrom olabileceğini düflündürmüştür. Psödoeksfolyasyonlu hastalarda istatistiksel olarak belirgin flekilde hipertansiyon, anjina, myokard infarktüsü veya inme öyküsü bulunmaktadır (5,6). Schumacher ve arkadaşları psödoeksfolyasyonlu hastalarda abdominal aort anevrizmasının daha yüksek sıklıkta görüldüğünü bildirirken (7), Hietanen ve arkadaşları Finlandiyada yaptıkları bir çalışmada bu iki hastalık arasında bir korelasyon bulamamışlardır (8).

Hiperhomosisteinemi koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar gibi aterotrombotik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluflurmaktadır (6). Hiperhomosisteineminin retina damar tıkanıklığı ve arteritik olmayan iskemik optik nöropatide bağmsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9).

Psödoeksfolyasyonlu olgularda vasküler hastalık insidansının yüksek görülmesi ve hiperhomosisteineminin de vasküler hastalıklara neden olması nedeniyle, bu çalışmada homosistein ve psödoeksfolyasyon arasında bir ilifli olup olmadığını saptamaya amaçladık. Psödoeksfolyatif glokomlu olguların hümör aköz homosistein düzeyini benzer yafl grubundaki kataraktlı olgularla karşılaştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2003- Kasım 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde takip edilen katarakt ile birlikte psödoeksfolyatif glokomu olan hastalar (Grup 1) çalışmaya alındı. Tüm olgulara görme keskinliği, biomikroskopik muayene, gonioskopi, aplanasyon tonometrisi, op-

tik sinir incelemesi ve görme alanını içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. psödoeksfolyatif glokom tanısı, gonioskopi ile açıda veya pupilla dilate edildikten sonra lens üzerinde ekfolyasyon materyalinin görülmesi, G<B'nin 21 mmHg'dan yüksek olması, glokomatöz optik sinir hasarı ile glokomatöz görme alanı degiflikliğinin saptanması ile kondu. Kontrol grubunu (Grup 2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinigine başvuran, katarakt haricinde oküler patolojisi bulunmayan hastalar oluflturdu. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; üveit öyküsü, oküler travma öyküsü, kornea distrofisi, daha önce göz içi cerrahi geçirmifli olması ve serum homosistein düzeyini etkileyen ilaç kullanımı idi. Kanser gibi ciddi sistemik hastalığı olanlar tüm gruplarda çalışmaya dışı bırakıldı.

Grup 1'deki olgulara fakoemülsifikasyon-intraoküler lens cerrahisi ile birlikte trabekülektomi yapıldı. Grup 2'de ise yalnız fakoemülsifikasyon-intraoküler lens cerrahisi uygulandı. Hümör aköz, ameliyatın başında ön kamaradan, ön kamara kanülü ile 0,1 ml miktarda alındı. Homosistein düzeyi, Abbott AxSYM sistemi (floresan polarizasyon immunoassay (FPIA) yöntemi) ile hümör aköz homosistein düzeyini kantitatif olarak saptayan kitler kullanılarak çalışıldı. Her hasta için 150 mikrolitrelik aköz hümör kullanıldı, sıvının yetersiz olduğu hastalarda kalibratör A ile 1:1 dilüsyon yapılarak test çalışıldı ve dilüsyon faktörü hesaba alındı. Sonuçlar mikromol/L cinsinden ifade edildi.

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

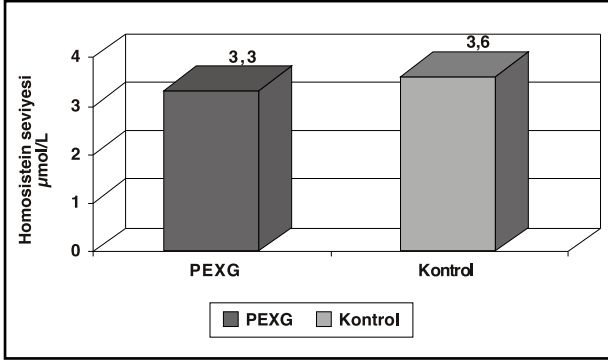
## BULGULAR

Hümör aközde homosistein seviyesi 35 hastada bakıldı. Ancak 11 psödoeksfolyatif glokomlu hastanın hümör aköz homosistein düzeyi yetersiz numune nedeniyle değerlendirilemedi. Geriye kalan 24 olgunun 12'si (6 bayan, 6 erkek) psödoeksfolyatif glokom ve katarakt nedeniyle ameliyat edilirken, 12'si de (6 bayan, 6 erkek) sadece katarakt nedeniyle ameliyat edilenlerden oluflmaktaydı. Psödoeksfolyatif glokomlu hastaların yafl ortalaması 68 ve kontrol grubunun yafl ortalaması 66'dı. Grup 1'de ortalama hümör aköz homosistein seviyesi 3.3 mikromol/L (minimum;0.20- maksimum;4.66), grup 2'de ise 3.6 mikromol/L (minimum;0.13- maksimum;4.84) olarak tesbit edildi (Grafik 1). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.674).

## TARTIŞMA

Psödoeksfolyasyonlu olgularda sistemik vasküler hastalık insidansı daha yüksek görülmektedir. Psödoeks-

**Grafik 1.** PEXG ve kontrol grubunda hümör aköz homosistein seviyeleri

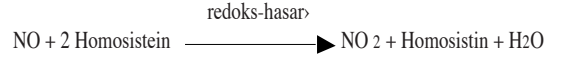


foliyasyonun, istatistiksel olarak belirgin şekilde hipertansiyon, anjina, myokard infarktüsü veya inme öyküsüne eşlik ettiği bildirilmiştir (5,6). Hiperhomosisteinemi de koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve venöz tromboz gibi aterotrombotik vasküler olaylar için bir risk faktörü oluşturmaktadır (5,10). Psödoeksfoliyasyonun, anormal elastik fibriller materyalin göz içi ve göz dışı dokularda anormal sentezi ve depolanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yani ekstrasellüler matriks bileşenlerinin artmış sentezi veya azalmış döngüsü söz konusudur. Ekstrasellüler matriks döngüsü, aköz hümede de varlığı gösterilmiş olan matriks metaloproteinazlar tarafından düzenlenmektedir (11). Hiperhomosisteinemi, vasküler hasar yaparak veya matriks metaloproteinazlar ve onların inhibitörlerinde düzensizlik yaparak ekstrasellüler matriks değişikliği yapabilmektedir.

Normal ekstrasellüler matriks dengesi için, matriks metaloproteinazlar (MMPs) ve doku inhibitörleri metaloproteinazların (TIMPs) oranı 1:1 olmalıdır. Bu orandaki herhangi bir dengesizlik aşırı veya yetersiz matriks degradasyonuna ve matriks birikimine neden olabilir. Proteazların aşırı sentezi veya MMP aktivitesinin artması, inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi anormal matriks degradasyonuna yol açar. Buna zıt olarak, inhibitörlerin aşırı sentezi veya MMP aktivitesinin azalması, kronik fibrotik hastalıklarda olduğu gibi anormal matriks birikimine neden olabilir. Psödoeksfoliyasyonlu hastalarda aktif MMP-2 seviyesinde azalma ve TIMP-1 seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (11).

Homosistein, endotelde oksidatif sitotoksikite oluşturan intimal fibrozis ve aterosklerotik oluşumu başlatır. Oksidatif disülfidlerin, TIMP-1 oluşturan vasküler ekstrasellüler matriks oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (6).

Homosisteinin redoks reaksiyonu, stabil homosistin oluşturur. Bu reaksiyon afağda görüldüğü şekilde gerçekleşir.



Yüksek homosistin düzeyi, endotel hasarına ve serum oksidatif strese artışa neden olur. Oksidatif hasar, ekstrasellüler matriks sentezini ve degradasyonunu başlatır (6).

Psödoeksfoliyasyonlu olgularda kardiovasküler hastalık hastalık insidansının yüksek görülmesi ve ekstrasellüler matriksteki değişiklik nedeniyle, bu grup hastalarda homosistein seviyesinin yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Leibovitch ve arkadaşları, psödoeksfoliyatif glokomlu hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansını araştırmışlar ve hasta grubunda serum homosistein seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (12). Bleich ve arkadaşları da psödoeksfoliyatif glokomlu hastaların hümör aközlerinde homosistein seviyesini incelemişlerdir. Yirmi dokuz psödoeksfoliyatif glokomlu hasta ve katarakt olan 31 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunun hümör aközdeki homosistein konsantrasyonu ( $2.51 \mu\text{m/l} \pm 1.41$ ), hem de serum homosistein konsantrasyonu ( $15.53 \mu\text{m/l} \pm 7.76$ ) kontrol grubundan (aköz hümör;  $1.26 \mu\text{m/l} \pm 0.80$ , serum;  $11.82 \mu\text{m/l} \pm 3.56$ ) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (13).

Bizim çalışmamızda, psödoeksfoliyasyonlu grupta ortalama hümör aköz homosistein seviyesi  $3.3 \mu\text{m/l}$  ve kontrol grubunda ise  $3.6 \mu\text{m/l}$  olarak tesbit edildi. Bildirilmiş diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda, kontrol grubunda aköz homosistein seviyesi hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksekti. Bu bulgular daha önce kliniginizde psödoeksfoliyasyonlu olguların serum homosistein düzeyini araştırmak için yaptığımız çalışmaya desteklemektedir. Bu çalışmada psödoeksfoliyatif glokomlu 85 olgunun serum homosistein düzeyi  $14.2 \pm 5.1 \mu\text{m/l}$ , psödoeksfoliyatif sendromlu 16 olgunun serum homosistein düzeyi  $12.3 \pm 4 \mu\text{m/l}$  ve kontrol grubundaki 33 olgunun serum homosistein düzeyi ise  $17.3 \pm 6.5 \mu\text{m/l}$  olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun serum homosistein düzeyi hasta grubuna göre istatistiksel anlamlılık olmamakla beraber yüksek bulunmuştur (14).

Sonuç olarak çalışmamızda psödoeksfoliyasyon ile aköz homosistein seviyesi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Streeten BW. A aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliation fibrilopathy: a

- unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993;8:187-196.
2. Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GOH. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:970-984.
  3. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(4): 265-315.
  4. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb Carl. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Current Eye Research* 2001; 22 (2): 154-162.
  5. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-687.
  6. Tyagi SC. Homocyst(e)ine and Heart Disease: Pathophysiology of Extracellular Matrix. *Clin. and Exper. Hypertension*, 1999;21(3),181-198.
  7. Schumacher S, Schlotzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):359-60.
  8. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivela T, Tarikkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002 Dec;80(6):617-9.
  9. Stanger O, Weger M, Obeid R, Temmel W, Meinitzer A, Steinbrugger I, Schmut O, Herrmann W. Impairment of homocysteine metabolism in patients with retinal vascular occlusion and non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1020-5.
  10. Brosnan JT. Homocysteine and cardiovascular disease: interactions between nutrition, genetics and lifestyle. *Can J Appl Physiol*. 2004 Dec;29(6):773-80.
  11. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Mar; 44(3):1117-25.
  12. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, Goldstein M, Sela BA, Lazar M, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2003 Feb; 12(1):36-9.
  13. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Komhuber J, Junemann AG. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jul;138(1):162-4.
  14. Turaçlı M. E, Tekeli O, Özdemir F A, Hanuluk A, Akar N. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C-T and Homocysteine Levels in Turkish Patients with Pseudoexfoliation. *Clin Exper Ophthalmol*. 2005 Oct; 33(5):505-8.