Özgün Araştırma / Original Article

Primer Açık Açılı Glokom ve Eksfoliyasyon Glokomunda Plazma Spermin ve Spermidin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Plasma Spermine and Spermidine Levels in Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma

Orhan Aygün[1], Özlem Dikmetaş[2], Ahmet Yalçınkaya[3], Aysun Yücel Gençoğlu[4], Sibel Kocabeyoğlu[2], Hatice Asuman Özkara[3], Murat İrkeç[2]

[1]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, primer açık açılı glokom (PAAG) veya eksfoliyasyon glokomu (EG) olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde plazma spermin ve spermidin düzeylerini karşılaştırmak ve bu düzeylerin hastalık şiddeti ile olası ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif olgu-kontrol çalışması, üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirildi. İki yıldan daha uzun süredir PAAG veya EG tanısı bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireyler oluşturdu. Çalışma bulgularını potansiyel olarak etkileyebilecek önceden tanımlanmış sistemik komorbiditeleri veya ek oküler hastalıkları bulunan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Plazma spermin ve spermidin konsantrasyonları enzime bağlı immünosorbent analizi yöntemi kullanılarak ölçüldü. Glokom şiddeti, modifiye Hodapp-Parrish-Anderson glokom evreleme sistemine göre değerlendirildi.

Bulgular: Üç çalışma grubu arasında spermin ve spermidin konsantrasyonları açısından anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,037). Post-hoc analizlerde spermin düzeylerinin hem PAAG hem de EG gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi. Spermidin düzeyleri ise yalnızca PAAG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. EG grubunda spermidin düzeyleri ile glokom şiddeti arasında zayıf bir ters korelasyon saptandı (Kendall tau-b=-0,317, p=0,037).

Sonuç: Plazma spermin ve spermidin düzeylerinde gözlenen değişiklikler, sistemik poliamin metabolizması ile glokom arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir. Poliaminlerin nörodejeneratif süreçlerdeki olası rolleri göz önünde bulundurulduğunda, bu bulguların glokomdaki biyolojik öneminin açıklığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, eksfoliyasyon glokomu, spermin, spermidin, poliaminler, nörodejenerasyon

Abstract

Objectives: This study aimed to compare plasma spermine and spermidine concentrations in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), patients with exfoliation glaucoma (EG), and healthy individuals, and to explore their potential association with disease severity.

Materials and Methods: This prospective case-control study was conducted at a tertiary referral center and included patients with an established diagnosis of POAG or EG for more than two years. The control group consisted of age- and sex-matched healthy individuals. Participants with predefined systemic comorbidities or ocular conditions that could potentially confound the study findings were excluded. Plasma concentrations of spermine and spermidine were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Glaucoma severity was assessed using the modified Hodapp-Parrish-Anderson glaucoma staging system.

Results: Significant differences in spermine and spermidine concentrations were observed among the three study groups (p=0.005 and p=0.037, respectively). Post-hoc analyses showed that spermine levels were significantly elevated in both the POAG and EG groups relative to controls, whereas spermidine levels were significantly

Cite this article as: Aygün O, Dikmetaş Ö, Yalçınkaya A, Yücel Gençoğlu A, Kocabeyoğlu S, Özkara HA, İrkeç M. Evaluation of Plasma Spermine and Spermidine Levels in Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. Turk J Ophthalmol. 2026;56:317-324

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Orhan Aygün, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: drorhanaygunn@gmail.com
ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3182-6561

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2026
Revizyon Talebi/Revision Requested: 22.07.2026
Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 12.08.2026
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2026
Yayın Tarihi/Publication Date: 23.10.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.43884

Telif Hakkı© 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Abstract

increased only in the POAG group. In the EG group, spermidine levels showed a weak inverse correlation with glaucoma severity (Kendall's tau-b=-0.317, p=0.037).

Conclusion: The observed alterations in plasma spermine and spermidine concentrations suggest a potential association between systemic polyamine metabolism and glaucoma. Given the proposed roles of polyamines in neurodegenerative processes, further studies are warranted to clarify the biological significance of these findings in glaucoma.

Keywords: Primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, spermine, spermidine, polyamines, neurodegeneration

Giriş

Glokom, kalıcı görme bozukluğunun önde gelen nedenlerinden biridir ve optik sinirde, özellikle optik sinir başında ve retina sinir lifi tabakasında (RSLT) süregelen yapısal ve fonksiyonel bozulma ile karakterizedir.[1,2] Yaşam beklentisi arttıkça glokom insidansının da artması beklenmektedir. Ancak, hastalığa neden olan ve progresyonuna yol açan mekanizmalar henüz yeterince anlaşılamamıştır. Yüksek göz içi basıncı (GİB), retina gangliyon hücresi dejenerasyonuyla ilişkisi doğrulanmış tek değiştirilebilir risk faktörü olmayı sürdürmektedir. Bu nedenle GİB'in kontrol altına alınması glokom tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Buna karşın, GİB'i medikal veya cerrahi tedavilerle normal düzeylere indirilmiş hastalarda bile görme kaybı ilerleyebilmektedir.[1,3] Bu bulgular, glokomatöz optik sinir hasarının multifaktöriyel olduğuna işaret etmektedir.[1] Glokomatöz dejenerasyon ile nörodejeneratif süreçler arasında bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmakta ve hastalığın tedavisinde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak nöroprotektif stratejilere duyulan ilgiyi artırmaktadır.[3]

Poliaminler, ornitinden sentezlenen düşük molekül ağırlıklı organik katyonlardır. Yapısal olarak terminal bir primer amino grubu ve ardışık sekonder amino gruplarından oluşan bir zincire sahiptirler.[4,5] Poliamin ailesinin başlıca üyeleri spermidin, spermin, putresin ve kadaverindir.[4,6] Poliaminler, hücre proliferasyonunu destekleme, programlı hücre ölümünü düzenleme, DNA'nın yapısal stabilitesini koruma ve transkripsiyonel ile translasyonel kontrol yoluyla gen ekspresyonunu etkileme gibi çok çeşitli hücresel süreçlerde rol oynarlar.[5,6,7] Ayrıca poliamin düzeyleri, nöritogenez, beyin gelişimi ve nöronal sağkalım gibi temel nörobiyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir.[8] Poliaminler ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı sınırlı olmakla birlikte, bu çalışmalarda birbiriyle tutarlı olmayan bulgular elde edilmiştir. Dikkat çekici şekilde, poliamin düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiş, dışarıdan takviye ile deneysel modellerde yaşam süresinin uzadığı bildirilmiştir.[9] Alzheimer hastalığı[10] ve Parkinson hastalığı[11] gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkları olan bireylerin kanında veya dokularında poliamin düzeylerinin belirgin biçimde değiştiğinin bildirildiği göz önüne alındığında, yaşa bağlı bu azalma özellikle dikkat çekicidir. Bu bulgular, poliaminlerin terapötik potansiyelini destekleyen kanıtlarla birlikte değerlendirildiğinde, poliaminlerin nörodejeneratif hastalıklarda pleiotropik, adaptif ve patojenik etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir.[9]

Poliamin metabolizmasının oksidatif homeostaz, nörodejenerasyon ve nöronal sağkalımdaki rolünü destekleyen kanıtlar artmakla birlikte, glokomlu hastalarda dolaşımdaki spermin ve spermidin düzeylerine ilişkin klinik veriler henüz sınırlıdır. Ayrıca, dolaşımdaki poliamin profilinin primer açık açılı glokom (PAAG) ile eksfoliyasyon glokomu (EG) arasında farklılık gösterip göstermediği ve bu değişikliklerin glokom şiddetiyle ilişkili olup olmadığı henüz net olarak bilinmemektedir.

Glokomun nörodejeneratif doğası ve poliaminlerin nörodejeneratif süreçlerdeki olası rolü göz önüne alınarak, glokomlu hastalarda dolaşımdaki poliamin düzeylerinin değişmiş ve bu düzeylerin hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği hipotezini kurduk. Buna göre, bu çalışmanın amacı, PAAG'li hastalar, EG'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında plazma spermin ve spermidin konsantrasyonlarını karşılaştırmak ve bu konsantrasyonlar ile glokom şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı

Bu prospektif olgu-kontrol çalışması, Şubat-Temmuz 2020 tarihleri arasında, glokom tanısı iki yıldan daha uzun süre önce konulmuş hastaların dahil edilmesiyle yürütüldü. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: GO 18/933-14; proje numarası: GO 18/933; tarih: 11 Aralık 2018) ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine ve sonraki revizyonlarına uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Gerekli minimum örneklem büyüklüğünü tahmin etmek amacıyla a priori güç analizi yapıldı. İnsanlarda daha önce bildirilen spermin ve spermidin düzeyleri[5,12] temel alınarak ve α hata düzeyi (tip I hata) %5, istatistiksel güç ise %80-90 kabul edilerek, yeterli güce ulaşmak için her grupta

36 ila 46 katılımcı (toplam 108 ila 138 kişi) bulunması gerektiği tahmin edildi.

Glokom Tanısı ve Katılımcıların Seçimi

PAAG veya EG tanılı ve hastalık süresi iki yıldan uzun olan hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı.

PAAG tanı kriterleri: Maksimum pupil dilatasyonunda her iki gözde eksfoliyasyon materyalinin bulunmaması; GİB >21 mmHg olması; gonyoskopi ile ön kamara açısının açık olduğunun doğrulanması (Shaffer derece 3 veya 4); optik sinir başında karakteristik glokomatöz değişiklikler (örneğin, üst veya alt temporal kadranda rim incelmesi ya da çentiklenmesi veya total çukurlaşma) bulunması ve bunlara karşılık gelen glokomatöz görme alanı defektlerinin (örneğin, parasantral, arkuat veya Seidel skotomu ya da nazal step) saptanması olarak belirlendi.

EG tanısı, yukarıda belirtilen diğer PAAG tanı kriterlerinin karşılanmasının yanı sıra bir veya her iki gözün ön segment yapılarında (kornea, lens ve/veya pupil kenarı) karakteristik eksfoliyatif materyal birikintilerinin bulunmasına dayanılarak konuldu. Glokom tanısı olan tüm hastalar, kan örneklerinin alındığı sırada %2 dorzolamid ve %0,5 timolol (Cosopt; Merck Sharp & Dohme, İstanbul, Türkiye) ile %0,15 brimonidin tartrat (Alphagan P; AbbVie, İstanbul, Türkiye) içeren topikal kombinasyon tedavisi kullanmaktaydı. Kontrol grubuna, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, refraksiyon kusuru dışında oküler hastalığı olmayan 50 yaş üzeri sağlıklı bireyler dahil edildi.

Olası karıştırıcı etkileri önlemek amacıyla her üç grupta da sıkı dışlama kriterleri uygulandı. Diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥30 kg/m^2) veya Alzheimer ya da Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere bilinen sistemik hastalık öyküsü veya şüphesi olan bireyler çalışmaya alınmadı. Ayrıca, enflamatuvar göz hastalığı veya oküler travma öyküsü olan ya da sistemik ilaç kullanan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Veri Toplama ve Klinik Muayene

Tüm katılımcılardan ayrıntılı anamnez alındı. Her katılımcıya görme keskinliği ölçümü, ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, dilate fundus muayenesi, gonyoskopi ve 24-2 eşik programı ile standart otomatik perimetriden (Humphrey Instruments; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) oluşan ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı.

Glokom şiddeti, Mills ve ark.[13] tarafından tanımlanan modifiye Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) glokom evreleme sistemi kullanılarak altı evrede (0-5) sınıflandırıldı. Testlerin tekrarlanmasına rağmen görme alanı muayeneleri güvenilir olmayan hastalarda HPA evresi belirlenemedi.

Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası venöz kan alındı. Ardından plazmayı ayırmak amacıyla örnekler 1500 × g'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma alikotlara ayrıldı ve analize kadar -80 °C'de saklandı. Plazma spermin ve spermidin konsantrasyonları, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ticari olarak temin edilen enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA) kitleri kullanılarak (İnsan Spermin ELISA Kiti, Mybiosource, ABD; İnsan Spermidin ELISA Kiti, Cloud Clone Corp., ABD) üretici protokollerine uygun şekilde ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS yazılımının 25.0 sürümü (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ve basıklık ile çarpıklık değerleri ile analiz edildi. Mutlak eşik değer 0,5 olarak alındı. Nicel değişkenler üç grup arasında verilerin dağılımına göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kruskal-Wallis testi sonrasında post-hoc ikili karşılaştırmalar çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmış Dunn testi ile, tek yönlü ANOVA sonrasında ise Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarla yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n, %) olarak sunuldu ve gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayıları (rho) ile değerlendirilirken, sıralı (ordinal) değişkenler (HPA evresi) ile sürekli değişkenler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde Kendall tau-b kullanıldı. p değerinin 0,05 veya altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Spermidin ve spermin konsantrasyonlarına ait grafikler, GraphPad Prism 8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanılarak gruplara göre ortanca (medyan) değerler ve çeyrekler arası aralıklar gösterilecek şekilde hazırlandı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 134 katılımcı dahil edildi. Cinsiyet dağılımı, yaş ve VKİ açısından üç grup benzerdi (sırasıyla p=0,425, p=0,067 ve p=0,886) (Tablo 1).

HPA evresi sınıflandırılabilen hastaların çoğunda hafif-orta evre glokom mevcutken nispeten az sayıda hastada ileri evre hastalık gözlendi. İki glokom grubu arasında glokom şiddeti açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,019) (Tablo 1).

Üç çalışma grubu arasında spermin ve spermidin konsantrasyonları açısından anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,037; Tablo 1, Şekil 1 ve 2).

Tablo 1. Grupların karakteristik özellikleri, glokom şiddeti ve plazma spermin ve spermidin konsantrasyonları açısından karşılaştırılması

	PAAG (n=51)	EG (n=44)	Kontrol (n=39)	p değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	30 (58,8)	20 (45,5)	20 (51,3)	0,425*
Erkek	21 (41,2)	24 (54,5)	19 (48,7)	
Yaş (yıl), ortalama ± SS	66,7±9,2	67,0±6,6	63,9±7,6	0,067†
VKİ (kg/m^2), ortalama ± SS	24,4±3,2	24,3±3,4	24,6±3,0	0,886‡
Modifiye Hodapp-Parrish-Anderson evresi, n (%)				
Evre 0	6 (11,8)	1 (2,3)	39 (100)	PAAG ile EG karşılaştırması **0,019***
Evre 1	22 (43,1)	5 (11,4)	0	
Evre 2	11 (21,6)	12 (27,3)	0	
Evre 3	10 (19,6)	4 (9,1)	0	
Evre 4	1 (2,0)	4 (9,1)	0	
Evre 5	1 (2,0)	2 (4,5)	0	
Bilinmiyor (veri yok)	0	16 (36,4)	0	
Spermin (ng/mL), ortalama ± SS	358,7±124,7[a]	354,3±131,8[a]	307,0±157,5	**0,005**†
Spermidin (ng/mL), ortalama ± SS	5,08±1,45[a]	4,86±1,38[a,b]	4,34±1,13[b]	**0,037**‡

PAAG: Primer açık açılı glokom, EG: Eksfoliyasyon glokomu, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma. *Pearson ki-kare testi, †Kruskal-Wallis testi, ‡Tek yönlü ANOVA. Kalın yazılan p değerleri istatistiksel anlamlıdır. Aynı harfin aynı satırda farklı gruplarda bulunması, ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark olmadığını gösterir (Kruskal-Wallis testi sonrasında çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmış Dunn testi; tek yönlü ANOVA sonrasında Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar)

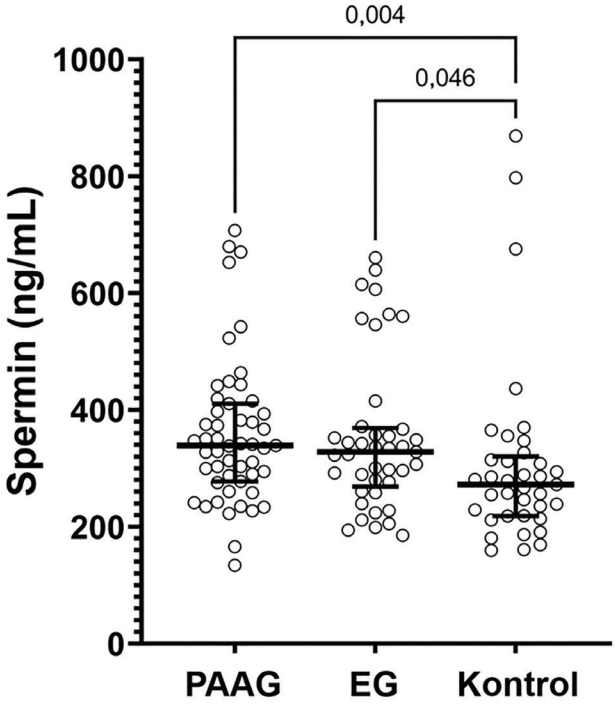
Post-hoc ikili karşılaştırmalarda, PAAG grubunda spermidin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,05); diğer grup çiftleri arasındaki farklar ise istatistiksel anlamlı değildi. Spermin düzeylerine ilişkin post-hoc analizde PAAG ve EG grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak, her iki grupta da konsantrasyonlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1).

Korelasyon analizinde PAAG grubunda yaş ile spermin konsantrasyonu arasında zayıf pozitif ilişki saptandı (rho=0,324, p=0,020). EG grubunda spermin ile spermidin konsantrasyonları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (rho=0,463, p=0,002). Ayrıca, HPA evresi PAAG grubunda yaş ile zayıf pozitif korelasyon (tau-b=0,242, p=0,031), EG grubunda ise spermidin düzeyleri ile zayıf ters korelasyon gösterdi (tau-b=-0,317, p=0,037). Kontrol grubunda yaş ile spermidin veya spermin düzeyleri arasındaki ilişkiler de dahil olmak üzere başka istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar Tablo 2'de özetlendi.

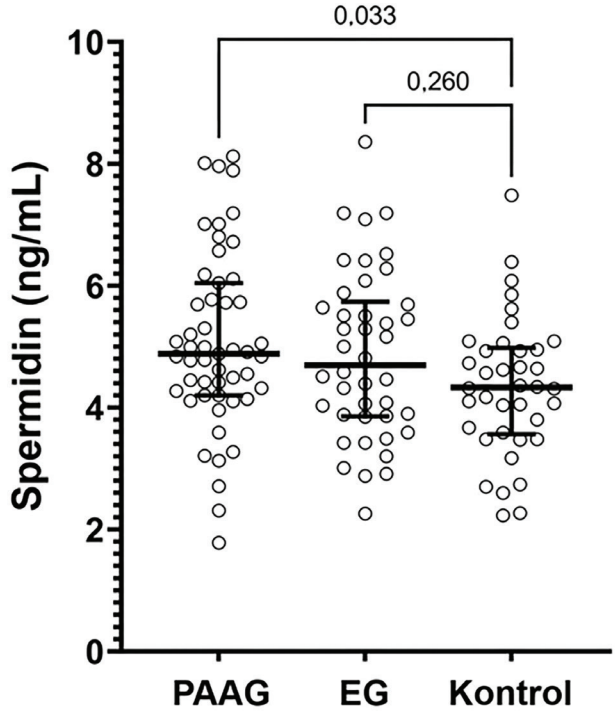
Tartışma

Bu çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla PAAG ve EG hastalarında dolaşımdaki spermin düzeyleri yüksek bulunmuş, spermidin konsantrasyonlarının ise yalnızca PAAG grubunda anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ayrıca, modifiye HPA sistemine göre sınıflandırılan glokom şiddetinin PAAG grubunda yaş ile zayıf pozitif, EG grubunda ise spermidin düzeyleri ile zayıf ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, glokomda dolaşımdaki poliamin düzeylerinin değiştiğini, ancak bu düzeylerin hastalık şiddetiyle ilişkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Güncel veriler, glokomun karmaşık bir nörodejeneratif hastalık olduğunu giderek daha fazla desteklemekte ve bu hastalıkta retina gangliyon hücresi kaybının yalnızca yüksek GİB ile değil, aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyon, metabolik stres, bozulmuş aksonal taşınım, oksidatif stres ve nöroenflamasyon ile de ilişkili olduğunu göstermektedir.[14,15,16,17] Ekici ve Moghimi[18] tarafından yayımlanan yakın tarihli bir derlemede de glokomatöz nörodejenerasyonun multifaktöriyel doğasının altı çizilmiş ve yüksek GİB, bozulmuş oküler kan akımı, ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi, eksitotoksisite, oksidatif stres ve nöroenflamasyonun retina gangliyon hücresi disfonksiyonuna ve kaybına birbiriyle bağlantılı katkıları vurgulanmıştır. GİB kanıtlanmış tek değiştirilebilir risk faktörü olmayı sürdürse de yeterli GİB kontrolüne rağmen hastalık progresyonunun görülebilmesi, retina gangliyon hücresi sağkalımını hedefleyen nöroprotektif yaklaşımlara duyulan gereksinimi göstermektedir. Deneysel çalışmalarda, spermidinin retina gangliyon hücresi hasarı



Şekil 1. Glokom ve kontrol gruplarındaki plazma spermin konsantrasyonlarının saçılım grafiği. Veriler bireysel değerler olarak sunulmuştur. Yatay çizgiler ortancayı, hata çubukları ise çeyrekler arası aralığı göstermektedir. İkili karşılaştırmalar, Kruskal-Wallis testi sonrasında Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. PAAG ile EG arasındaki karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,999; şekilde gösterilmemiştir)
PAAG: Primer açık açılı glokom, EG: Eksfoliyasyon glokomu



Şekil 2. Glokom ve kontrol gruplarındaki plazma spermidin konsantrasyonlarının saçılım grafiği. Veriler bireysel değerler olarak sunulmuştur. Yatay çizgiler ortancayı, hata çubukları ise çeyrekler arası aralığı göstermektedir. İkili karşılaştırmalar, tek yönlü ANOVA sonrasında Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapılmıştır. PAAG ile EG arasındaki karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,999; şekilde gösterilmemiştir)
PAAG: Primer açık açılı glokom, EG: Eksfoliyasyon glokomu

Tablo 2. Anlamlı korelasyon analizlerinin özeti

Çalışma grubu	Değişkenler	Korelasyon yöntemi	Korelasyon katsayısı	p değeri
PAAG	Yaş - Spermin	Spearman rho	0,324	**0,020**
EG	Spermin - Spermidin	Spearman rho	0,463	**0,002**
PAAG	HPA evresi - Yaş	Kendall tau-b	0,242	**0,031**
EG	HPA evresi - Spermidin	Kendall tau-b	-0,317	**0,037**

PAAG: Primer açık açılı glokom, EG: Eksfoliyasyon glokomu, HPA: Hodapp-Parrish-Anderson; modifiye evreleme sistemi kullanılmıştır

ve optik sinir hasarı modellerinde nöroprotektif etkiler gösterdiği ortaya konmuştur.[19] Glokomda dolaşımdaki spermin ve spermidin konsantrasyonlarını değerlendiren klinik çalışmaların henüz sayıca yetersiz olduğu göz önüne alındığında, bu deneysel bulgular glokomlu hastalarda dolaşımdaki poliaminlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Ayrıca, yakın tarihli derlemelerde retina gangliyon hücresi metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stresi hedef alan nöroprotektif stratejilerin geleneksel GİB düşürücü tedaviyi tamamlayıcı nitelikte olabileceğine işaret edilmektedir.[16,20]

Bu biyolojik çerçeveyle uyumlu olarak, bu çalışmada hem PAAG hem de EG hastalarında dolaşımdaki spermin düzeyleri yüksek bulunmuş, spermidin düzeylerindeki artış ise yalnızca PAAG'li hastalarda gözlenmiştir. Spermidinin deneysel nörodejenerasyon ve optik sinir hasarı modellerinde bildirilen nöroprotektif etkileri[19] göz önüne alındığında, dolaşımdaki spermidin düzeylerinde gözlenen artış glokomatöz nörodejenerasyona karşı adaptif bir yanıtı yansıtıyor olabilir. Bu artış, hastalık sürecine eşlik eden sistemik poliamin metabolizması değişikliklerine de bağlı olabilir. Ancak, dolaşımdaki spermidin

artışının kompansatuvar bir yanıt mı, sistemik poliamin metabolizmasındaki değişikliklerin bir belirteci mi, yoksa hastalık sürecinin getirdiği bir değişiklik mi olduğu bu kesitsel çalışmayla belirlenemez.

Poliaminler, deneysel olarak gösterilen nöroprotektif etkilerinin yanı sıra oksidatif homeostaz, mitokondriyal fonksiyon, otofaji ve hücresel stres yanıtlarında da rol oynamaktadır.[21,22] Bu biyolojik özellikler, poliamin metabolizmasındaki değişiklikler ile glokomatöz nörodejenerasyon arasında olası bir mekanistik bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres de retina gangliyon hücresi dejenerasyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle metabolik ve nöroprotektif tedavi stratejilerine duyulan ilgi artmaktadır.[15,16,23] Bununla birlikte, glokomlu hastalarda dolaşımdaki poliamin düzeylerinin retinal oksidatif stresi veya nöroprotektif aktiviteyi doğrudan yansıtıp yansıtmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Spermin ve spermidin, merkezi sinir sistemi ve retinada bol miktarda bulunan, bu dokularda ağırlıklı olarak astrositlerde yerleşim gösteren ve nöronal homeostaza katkıda bulunan doğal poliaminlerdir.[24] Poliamin metabolizması, birbiriyle ilişkili biyosentetik ve katabolik yolaklar aracılığıyla sıkı biçimde düzenlenir. Bu sayede spermin, spermidin ve bunların metabolik öncülleri arasında dinamik karşılıklı dönüşüm vardır.[6,25] Dolayısıyla, dolaşımdaki poliamin düzeylerindeki değişiklikler, tek bir metabolik yolaktaki değişikliklerden ziyade glokomatöz nörodejenerasyonla ilişkili, poliamin homeostazındaki dokuya özgü bozuklukları yansıtıyor olabilir.

Poliamin metabolizmasındaki yaşa bağlı değişiklikler dokuya özgü görünmektedir. Deneysel çalışmalarda çeşitli hayvan dokularında spermidin düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiş, insan çalışmalarında ise farklı organlarda yaşa bağlı değişimlerin farklı paternler izlediği bildirilmiştir.[26] Sistemik konsantrasyonlar lokal retinal poliamin metabolizmasını doğrudan yansıtmayabileceğinden, bu gözlemler dolaşımdaki spermin ve spermidin düzeylerinin dikkatle yorumlanması gerektiğine de işaret etmektedir. Ayrıca, önceki çalışmalarda hem spermin hem de spermidin, Alzheimer hastalığı dahil nörodejeneratif hastalıklardaki antioksidan ve antienflamatuvar etkilerle ilişkilendirilmiştir.[23] Bu kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da glokomda dolaşımdaki poliamin düzeylerinde gerçekleşen değişimlerin biyolojik açıdan mümkün olduğu desteklenmektedir.

PAAG ve EG'de gözlenen farklı poliamin profilleri, bu hastalıkların altta yatan patofizyolojilerindeki farklılıkları da yansıtıyor olabilir. Oksidatif stres her iki hastalıkta da rol oynamakla birlikte, PAAG esas olarak progresif retina gangliyon hücresi dejenerasyonu ve nöroaksonal disfonksiyon ile karakterizeyken, EG ayrıca eksfoliyatif materyal birikimi, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi ve ön segment dokularındaki karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Ancak, bu patofizyolojik farklılıklar ile sistemik poliamin metabolizması arasındaki bağlantıyı sağlayan özgül mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada poliaminlerle ilişkili enzim aktivitesi veya poliaminlerin birbirine dönüşümü değerlendirilmediğinden, gruplar arasında gözlenen farklılıkların biyolojik temeli belirsizliğini korumaktadır.

Dolaşımdaki poliamin düzeylerindeki değişikliklerin klinik önemi, bu değişikliklerin hastalık aktivitesini, progresyonunu veya tedavi yanıtını yansıtıp yansıtmadığı da belirsizliğini korumaktadır. Birlikte değerlendirildiğinde, bu bulgular dolaşımdaki poliaminlerin nöroprotektif rolüne ilişkin doğrudan kanıt sunmaktan ziyade, glokomda poliamin metabolizmasının olası bir mekanistik yolak, dolaşımdaki poliaminlerin ise aday biyobelirteçler olarak daha fazla araştırılmasını desteklemektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya farklı şiddetlerde glokomu olan hastalar dahil edilmiş olsa da hastaların modifiye HPA evreleri arasındaki dengesiz dağılımı, hastalık şiddeti ile poliamin düzeyleri arasında gözlenen korelasyonların gücünü etkilemiş olabilir ve bu bulguların hastalığın tüm şiddet yelpazesine genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca, EG'li hastaların bir bölümünde testlerin tekrar edilmesine rağmen güvenilir görme alanı muayenesi sonuçları elde edilemediğinden HPA evresine ilişkin veri mevcut değildi. Dolayısıyla, şiddete dayalı analizlere daha az sayıda hasta dahil edilebildi. Bu durum söz konusu analizlerin istatistiksel gücünü azaltmış olabilir. Bununla birlikte, çalışma grupları arasında dolaşımdaki spermin ve spermidin konsantrasyonlarına ilişkin temel karşılaştırmalar HPA sınıflamasından bağımsız olarak yapıldı.

Genel hastalık şiddeti modifiye HPA sistemiyle sınıflandırılmış olsa da başlangıç ve güncel GİB, görme alanı indeksleri (ortalama sapma, patern SS, görme alanı indeksi) ve optik koherens tomografi ile elde edilen RSLT ölçümleri gibi glokomatöz hasara ilişkin bireysel klinik parametreler nihai analiz veri setine alınmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada dolaşımdaki spermin ve spermidin konsantrasyonlarının HPA'ya dayalı şiddet sınıflamasının ötesinde, bu özgül yapısal ve fonksiyonel klinik parametrelerle ilişkili olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Glokomlu hastaların tümüne benzer kombine topikal tedavi verilmiş olsa da bu ilaçların dolaşımdaki poliamin konsantrasyonlarına etkisi olabileceği dışlanamaz. Ayrıca, çalışmanın kesitsel tasarımı, glokomun farklı evrelerinde

bu konsantrasyonlarda zaman içinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesine olanak tanımamakta ve hastalık progresyonu ile ilişkilerinin yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Hümör aköz deki poliamin konsantrasyonları, ilgili enzim aktivitesi ve gen ekspresyonu gibi poliamin metabolizmasına ilişkin ek verilerin mevcut olmaması, bulguların daha kapsamlı yorumlanmasını sınırlandırabilecek bir diğer kısıtlılıktır. Çalışma gruplarının yaş dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, spermin ve spermidin metabolizmasındaki yaşa bağlı değişiklikler yine de karıştırıcı bir faktör olarak etkili olmuş olabilir. Bu kısıtlılıklara karşın, çalışmanın güçlü bir yönü, klinik olarak anlamlı sistemik komorbiditeleri olmayan katılımcıların dahil edilmiş olmasıdır. Bu sayede sistemik hastalıkların dolaşımdaki spermin ve spermidin düzeyleri üzerindeki olası etkisi azaltılmıştır.

Sonuç

Bu çalışmada, kontrollere kıyasla glokomda dolaşımdaki poliamin düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Hem PAAG hem de EG hastalarında spermin konsantrasyonları yüksek bulunurken, spermidin konsantrasyonlarının yalnızca PAAG'li hastalarda arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, glokomda sistemik poliamin metabolizmasının değişmiş olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bu değişikliklerin biyolojik ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Deneysel kanıtlar poliaminlerin olası nöroprotektif etkilerini desteklese de bu kesitsel çalışmanın bulguları, gözlenen değişikliklerin glokomatöz nörodejenerasyona karşı adaptif bir yanıt mı, hastalık sürecinin bir sonucu mu, yoksa sistemik poliamin metabolizmasındaki başka değişikliklerin bir yansıması mı olduğunu ortaya koymamaktadır. Poliamin metabolizması ile glokom arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için tüm glokom şiddetlerini kapsayan, dolaşımdaki ve oküler poliamin düzeylerini yapısal ve fonksiyonel klinik parametrelerle birlikte değerlendiren ileri prospektif longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: GO 18/933-14; proje numarası: GO 18/933; tarih: 11 Aralık 2018). Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine ve sonraki revizyonlarına uygun olarak yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.A., Ö.D., S.K., M.İ., Konsept: O.A., Ö.D., A.Y.G., M.İ., Dizayn: O.A., Ö.D., A.Y.G., M.İ., Veri Toplama veya İşleme: O.A., Ö.D., A.Y.G., Analiz veya Yorumlama: O.A., A.Y., H.A.Ö., Literatür Arama: O.A., Ö.D., M.İ., Yazan: O.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (proje kodu: THD-2020-18493).

Kaynaklar

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262-267.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121:2081-2090.
3. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. Yale J Biol Med. 2016;89:73-79.
4. Fischer M, Ruhnau J, Schulze J, Obst D, Flöel A, Vogelgesang A. Spermine and spermidine modulate T-cell function in older adults with and without cognitive decline ex vivo. Aging (Albany NY). 2020;12:13716-13739.
5. Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, De Fronzo GS, Carpi FM, Polzonetti V, Vincenzetti S, Mignini F, Napolioni V. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. Rejuvenation Res. 2012;15:590-595.
6. Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. Aging (Albany NY). 2011;3:716-732.
7. Pegg AE. Functions of polyamines in mammals. J Biol Chem. 2016;291:14904-14912.
8. Gilad GM, Gilad VH. Early polyamine treatment enhances survival of sympathetic neurons after postnatal axonal injury or immunosympathectomy. Brain Res. 1988;466:175-181.
9. Polis B, Karasik D, Samson AO. Alzheimer's disease as a chronic maladaptive polyamine stress response. Aging (Albany NY). 2021;13:10770-10795.
10. Morrison LD, Kish SJ. Brain polyamine levels are altered in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1995;197:5-8.
11. Makletsova MG, Syatkin SP, Poleshchuk VV, Urazgildeeva GR, Chigaleychik LA, Sungrapova CY, Illarioshkin S. Polyamines in Parkinson's disease: their role in oxidative stress induction and protein aggregation. J Neurol Res. 2019;9:1-7.
12. Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G. Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? Autophagy. 2019;15:165-168.
13. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, Evans SJ, Doyle JJ. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol. 2006;141:24-30.

14. Tribble JR, Hui F, Quintero H, El Hajji S, Bell K, Di Polo A, Williams PA. Neuroprotection in glaucoma: mechanisms beyond intraocular pressure lowering. Mol Aspects Med. 2023;92:101193.
15. Ju WK, Perkins GA, Kim KY, Bastola T, Choi WY, Choi SH. Glaucomatous optic neuropathy: mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells. Prog Retin Eye Res. 2023;95:101136.
16. Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in neuroprotection in glaucoma: pharmacological strategies and emerging technologies. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17:1261.
17. Xu Y, Yu P, Xie Y, Yang J, Wu J, Ling L, Zhou W. Oxidative stress in glaucomatous retinal ganglion cell injury: mechanisms and neuroprotective strategies. Exp Eye Res. 2026;264:110837.
18. Ekici E, Moghimi S. Advances in understanding glaucoma pathogenesis: a multifaceted molecular approach for clinician scientists. Mol Aspects Med. 2023;94:101223.
19. Noro T, Namekata K, Kimura A, Guo X, Azuchi Y, Harada C, Nakano T, Tsuneoka H, Harada T. Spermidine promotes retinal ganglion cell survival and optic nerve regeneration in adult mice following optic nerve injury. Cell Death Dis. 2015;6:e1720.
20. Bou Ghanem GO, Wareham LK, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. Prog Retin Eye Res. 2024;100:101261.
21. Hofer SJ, Simon AK, Bergmann M, Eisenberg T, Kroemer G, Madeo F. Mechanisms of spermidine-induced autophagy and geroprotection. Nat Aging. 2022;2:1112-1129.
22. Jimenez Gutierrez GE, Borbolla Jiménez FV, Muñoz LG, Tapia Guerrero YS, Murillo Melo NM, Cristóbal-Luna JM, Leyva Garcia N, Cordero-Martínez J, Magaña JJ. The molecular role of polyamines in age-related diseases: an update. Int J Mol Sci. 2023;24:16469.
23. Xu TT, Li H, Dai Z, Lau GK, Li BY, Zhu WL, Liu XQ, Liu HF, Cai WW, Huang SQ, Wang Q, Zhang SJ. Spermidine and spermine delay brain aging by inducing autophagy in SAMP8 mice. Aging (Albany NY). 2020;12:6401-6414.
24. Laube G, Veh RW. Astrocytes, not neurons, show most prominent staining for spermidine/spermine-like immunoreactivity in adult rat brain. Glia. 1997;19:171-179.
25. Moriya SS, Miura T, Takao K, Sugita Y, Samejima K, Hiramatsu K, Kawakita M. Development of irreversible inactivators of spermine oxidase and N1-acetylpolyamine oxidase. Biol Pharm Bull. 2014;37:475-480.
26. Nakanishi S, Cleveland JL. Polyamine homeostasis in development and disease. Med Sci (Basel). 2021;9:28.