

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMLU VE
PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMLU OLGULAR İLE
LOXL1 GEN POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Yetkin YAZ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMLU VE
PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMLU OLGULAR İLE
LOXL1 GEN POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Yetkin YAZ

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM**

ESKİŞEHİR

2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yetkin YAZ'a ait "Psödoeksfoliyasyon sendromlu ve psödoeksfoliyasyon glokomlu olgular ile LOXL1 gen polimorfizminin ilişkisi" isimli çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 13.02.2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet ÖZER Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmalarında bana her konuda yardımcı olan, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ, Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK, Prof. Dr. Ahmet ÖZER ve Doç. Dr. Nazmiye EROL, Yard. Doç Dr. Afsun ŞAHİN ve Yard. Doç. Dr. H. Hüseyin GÜRSOY'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen Biyoistatistik ABD Öğr. Üyesi Doç Dr. Fezan MUTLU ve Tıbbi Genetik ABD Arş. Gör. Dr. Zafer YÜKSEL' ve eşim Arş. Gör. Dr. Yasemin AYDIN YAZ'a da ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Yaz, Y. Psödoeksfoliyasyon sendromlu ve psödoeksfoliyasyon glokomlu olgular ile LOXL1 gen polimorfizminin ilişkisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012 Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES) anormal extrasellüler matriks materyalinin göz dokularında üretilmesi ve birikmesi ile karakterize yaşa bağlı elastozis olarak tanımlanır. Psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) ise sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olup PES'da en sık görülen klinik tablodur. PES'nun patogenezi ve psödoeksfoliyatif materyalin (PEM) biyokimyasal yapısı henüz tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, PES/PEG olgularında 15. kromozomunun q24.1. lokusunda bulunan liziloksidaz-benzeri protein 1 geninde (LOXL1) ki üç tek nükleotid polimorfizminin (SNP) varlığı saptanmıştır. Çalışmamızda Türk toplumunda PES/PEG olgularında LOXL1 genindeki üç SNP'ini (rs2165241, rs3825942 ve rs1048661) araştırarak PES ve PEG ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bu nedenle çalışma kapsamına alınan PES, PEG ve kontrol olgularının tam göz muayeneleri yapıldıktan sonra kan örneklerinden DNA eldesi yapıldı. DNA örneklerinde prob temelli bir genotipleme yöntemi olan RT-PCR ile polimorfizm varlığı araştırıldı. Çalışma sonucunda PES/PEG olgularında, LOXL1 gen üç SNP'nin kontrol grubu olgularından daha fazla olduğu saptandı. Ancak PES ile PEG grubu arasında fark bulunamadı. Üç SNP'den PES/PEG ile en fazla ilişkili olanı rs3825942 olup bu sonuç Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi. Cinsiyete göre sonuçlar değerlendirildiğinde sadece rs2165341 SNP'i erkeklerde 3 kat daha fazla risk taşımaktaydı.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliyasyon Sendromu, Psödoeksfoliyasyon Glokomu, LOXL1 geni

Destekleyen Kurum: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (no:201111004)

ABSTRACT

Yaz, Y. The Association of LOXL1 gene polymorphisms with cases having pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Ophthalmology Department, Eskişehir, 2012 Pseudoexfoliation syndrome (PES) is defined as the age-related elastosis characterized by production and accumulation of abnormal extracellular matrix materials in a variety of ocular tissues. On the other hand, pseudoexfoliative glaucoma (PEG) is the most common cause of secondary open-angle glaucoma and the most common clinical picture seen in PES. PES pathogenesis and biochemical structure of PEM is not known yet. In recent studies, in PES/PEG cases, the presence of three single-nucleotide polymorphism (SNPs) has been detected on lysyloxidase-like protein 1 (LOXL1) gene located on chromosome 15 area q24.1. In our study, we aimed to investigate the association of LOXL1 gene three SNPs (rs2165241, rs3825942 and rs1048661) with PES/PEG cases in Turkish population and assess the relationship with PES and PEG. For this purpose, after complete eye examination of the PES, PEG and control cases included, DNA is extracted from the blood samples and polymorphism is investigated by RT-PCR which is a probe-based genotyping method. Based on the study results, LOXL1 gene three SNPs is more frequently seen in PES/PEG cases than it is seen in control cases. However, no difference was found between PES and PEG groups. Out of three SNP, rs3825942 was found to be more strongly associated with PES/PEG than the other two and this was similar with the studies conducted in Europe and America. When the results were evaluated regarding the gender, the only significant finding was that, males carried three times greater risk of having rs2165341 SNP.

Key Words: Pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, LOXL1 gene

Supported by: Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Project (no:201111004)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Psödoeksfolyatif Materyalin Yapısı ve Patogenez	7
2.4. Klinik Bulgular	12
2.5. Psödoeksfolyasyon ve Genetik	23
2.6. Polimorfizm Analiz Metodları	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgu Seçimi ve Değerlendirilmesi	37
3.2. Kan Örneklerinden DNA Elde Edilmesi	38
3.3. İzole Edilen DNA Örneklerinin Real Time PCR ile Amplifikasyonu ve Melting Analizi	38
3.4. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenin
ADORA3	Adenozin reseptör A3
C	Sitozin
C/D	Cup/disk
CLU	Clusterin
CNTNAP	Contactin-ilişkili protein-benzeri
DNA	Deoksi riboz nükleik asit
FBN1	Fibrillin-1
G	Guanin
GİB	Göz içi basınç
GST	Glutasyon S-transferazlar
HNK	Human natural killer
LOXL1	Lysyl oxidase-like protein 1
LTBP	Latent TGF- β bağlayıcı proteinler
MAGP	Mikrofibril-ilişkili glikoprotein
mGST	Mikrozomal glutasyon-S transferaz
MMP	Matriks metalloproteinaz
Mn-SOD	Manganaz süperoksit dismutaz
PAAG	Primer açık açılı glokom
PAS	Periodik asit-Schiff
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDS	Pigment dispersiyon sendromuna
PEG	Psödoeksfoliyasyon glokomu
PEM	Psödoeksfoliyatif materyal
PES	Psödoeksfoliyasyon sendromu
RFLP	Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
RVT	Retinal ven tıkanıklığı
SNP	Tek nükleotid polimorfizminin
T	Timin
TGF β 1	Transforming büyüme faktörü β 1
TIMP	Doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. LOXL1 geni SNP LD (linkage disequilibrium) bloğu	25
3.1. rs3825942 SNP için GG genotipi	40
3.2. rs3825942 SNP için GA genotipi	40
3.3. rs3825942 SNP için AA genotipi	40
3.4. rs1048661 SNP için GG genotipi	41
3.5. rs1048661 SNP için GT genotipi	41
3.6. rs1048661 SNP için TT genotipi	41
3.7. rs2165341 SNP için TT genotipi	42
3.8. rs2165341 SNP için CT genotipi	42
3.9. rs2165341 SNP için CC genotipi	42
4.1. Olguların gruplara göre GİB dağılımı	46
5.1. rs3825942(G/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi	82
5.2 rs1048661 (G/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi	83
5.3 rs2165241 (C/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi	84

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Reaksiyon mix hazırlama prosedürü	39
3.2. LightCycler 480 Programlanması	39
3.3. PES/PEG grupları Hardy-Weinberg eşitliği sonuçları	44
3.4. Kontrol grubu Hardy-Weinberg eşitliği sonuçları	44
4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri	45
4.2. Olguların eşlik eden hastalıklara göre dağılımları	46
4.3. Olguların genotipik dağılımları	47
4.4. Allel ve genotiplerin PES,PEG ve kontrol gruplarına göre analizi	48
4.5. PES ve PEG grupları arasındaki allel ilişkisi	49
4.6. PES/PEG ve Kontrol Grupları Arasındaki Allel ve Genotip İlişkisi	49
4.7. SNP'lerdeki riskli allel ve genotiplerin ayırt edici hassasiyeti	51
4.8 PES/PEG grubu cinsiyete göre allel ve genotip analizi	52
4.9 Kontrol grubu cinsiyete göre allel ve genotip analizi	54
4.10. PES ve PEG gruplarında olguların gözlerinde PEM'e göre genotip dağılımları	56
4.11. PEG grubunda tek/iki taraflı PEM görülen olgular arasındaki allel ve genotip ilişkisi	56
4.12. PES ve PEG gruplarında iki taraflı PEM görülen olguların arasındaki allel ve genotip ilişkisi	58
4.13. PES/ PEG ve kontrol grupları arası tek taraflı ve iki taraflı PEM görülen olguların genotipik ve allel analizi	60
4.14 Psödoeksfolyatif hastalarda tek/iki taraflı PEM görülen olgular arasındaki allel ve genotip analizi	61
4.15. PES ve PEG grubu arasında SNP'lerde riskli genotiplerin (rs3825942GG,rs1048661GG,rs2165341TT) varlığına göre analizi	63

	Sayfa
4.16. PES/PEG ve kontrol grubu arasında SNP'lerde riskli genotiplerin (rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT) varlığına göre analizi	64
4.17. rs3825942/rs1048661/rs2165341 SNP'lerde i riskli allel ve genotiplerin ayırt edici hassasiyeti	65
5.1. Literatürdeki çalışmalarda bulunan demografik değerler ve allel frekansları	68

1. GİRİŞ

Psödoeksfolyasyon sendromu (PES) oküler dokularda fibriller ekstrasellüler materyalin progresif olarak üretilmesi ve birikimi ile karakterize klinik tablodur (1,2). Birçok ülkede primer açık açılı glokomun (PAAG) en sık saptanabilir nedeni olarak kabul edilen PES sistemik bir hastalığın önemli bir göz bulgusu olarak da tarif edilmektedir (3,4). Görülme sıklığı toplumdan topluma farklılık gösteren PES, ülkemizde de sık karşılaşılan klinik bir tabglo olup yaygınlığı konusunda çok az veri bulunmaktadır (5). PES'de en önemli tanı kriteri, herhangi bir semptom olmadan lens üzerinde ve pupil kenarında depolanan psödoeksfolyatif materyalin (PEM) muayene sırasında görülmesidir. PES'de sık görülen glokom ve katarakta ek olarak, korneal endotel dekompanzasyonu, fakodonesis, yetersiz midriyazis, posterior sineşi, lens subluksasyonu ve pigment dispersiyonu gibi bulgular da saptanabilir (1,2). PES'te glokom ve kataraktın sık görülmesinin altta yatan nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde oküler dokulardaki oksidatif stres, hipoksi ve proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri ile büyüme faktörlerini içeren anormal matriks metabolizmasındaki dengesizliğin patogeneizde sorumlu olabileceği düşünülmektedir (1,2). PES'de multisistem tutulumu ve bazı toplumlarda daha sık rastlanması patogenezinde genetik geçişin rol oynayabileceği savını desteklemektedir (1,7,8,9). Nitekim Aasved ve ark. (27), Finlandiya'da 40 yaş üzerinde 25 ailede, birinci dereceden akrabalarla yaptıkları çalışmada % 9.4'ünün PES'dan etkilendiğini göstererek otozomal dominant geçiş olduğunu bildirmiştir (2).

Son zamanlarda PES/PEG gen ilişkisini araştıran çalışmalar giderek artış göstermekte olup üzerinde en çok durulan gen lizil oksidaz-like protein 1(LOXL1) genidir (6,9). Elastin ve kollajen çapraz bağlarındaki lizin artıklarının oksidatif deaminasyonunu sağlayan lizil oksidaz (LOX), ekstrasellüler enzim ailesindedir. PEM'in ekstrasellüler ve bazal membran bölgeleri ile olan yakın ilişkisi, LOXL1 geninin PES/PEG patogenezinde rol oynayabileceği düşündürmüştür (9). Nitekim değişik toplumlarda LOXL1 gen polimorfizminin normal popülasyona ve PAAG olgularına göre PES/PEG

olgularında daha sık bulunduğu saptanmıştır (6). Ancak kompleks bir yapıya sahip olan PEM'in oluşumunda, elastik lifler ve ekstrasellüler matriks sentezi ile ilgili farklı gen bölgelerinin de PES/PEG gelişiminde rol oynayabileceği düşünölmüştür. Bunlar MMP1, MMP3, FBN1, LTBP2, MFAP2, TGM2, TGF-b1 ve CLU genleridir (9).

Yapılan çalışmalarda genellikle LOXL1 genindeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP:rs3825942) PES/PEG ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır(6). Son yıllarda ise LOXL1 geninde rs38259423 dışında rs2165241 ve rs1048661 SNP'i de tanımlanmıştır (9). Bu araştırmaların, sonuçları değişik etnik gruplarda LOXL1 ganinin üç SNP'inde allel ve genotip görölme sıklığında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur (6). Ülkemizde ise PES/PEG gen polimorfizmini gösteren bilinen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Topluma göre değişiklik gösteren LOXL1 polimorfizminin kendi toplumumuzdaki dağılımının gösterilmesi risk altındaki popölasyonun saptanması açısından önemlidir.

Çalışmamızında PES ve PEG olgularda LOXL1 genindeki üç SNP'nin görölme sıklığını araştırarak sonuçlarımızı farklı toplumlardaki çalışmaların sonuçları ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Psedoeksfolyasyon sendromu (PES) yaşa bağlı gelişen fibriller materyalin sadece oküler dokularda değil aynı zamanda sistemik tutulumla karakterize yaygın ekstrasellüler matriks bozukluğudur (1,2,3). Tanı almış sekonder glokomların bilinen en sık nedenidir (3,4).

PEM oküler dokularda lens ön kapsülü ve iris dışında, dışında konjonktiva, kornea, hümör aköz, trabeküler ağ, siliyer cisim prosesleri, zonüler bölge, vitreus ön yüzeyi, optik sinir kılıfları, santral retinal arter, vorteks venleri, arka siliyer arter, orbita bağ doku septaları ve kapak derisinde de saptanmıştır (1,2,4,5).

İmmunohistokimyasal ve biokimyasal yöntemler ile PEM ekstraoküler kaslar, deri, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek ve meninkslerde de bildirilmiştir (1,2,3,4).

İlk olarak 1917 yılında Fin'li göz hekimi Lindberg (10) tarafından muayene ettiği kronik glokomlu hastalarının %50'sinden fazlasında pupilla kenarında gri beyaz renkte beneklenmeyi tarif etmesiyle literatüre girmiştir. Daha sonra 1925 yılında Vogt (11) gri renkteki bu maddenin lens kapsülünden kaynaklandığını, kronik glokom ile ilişkili olduğunu düşünmüş, lens kapsülünün senil ekfoliyasyonu ve kapsüler glokom terimlerini ortaya atmıştır. Busacca (12) ise 1927 yılında lens kapsülünün dejeneratif değişikliğinden ziyade, ekfoliyatif materyalin gözde başka bir yapıdan kaynak alıp sekonder olarak depolandığını ileri sürmüştür. 1954 yılında Dvorak-Theobald (13) lens kapsülünün gerçek ekfoliyasyonundan ayırmak için gri madde birikimine lens psödoeksfolyasyonu demiştir. 1956 yılında Sunde'nin (14) önerisi ile bugün de kabul gören ekfoliyasyon ve psödoeksfolyasyon terimi literatürdeki yerini almıştır. Daha sonra 1965 yılında Bertelsen ve Ashton (15,16) yaptıkları elektron mikroskopik çalışmalarda lens ön kapsülünün doğrudan etkilendiğini göstermiştir. Bertelsen, fibrogranüler materyalin ekvator önü lens epitelyum hücreleri tarafından yapıldığını öne sürmüş ve "fibrillopathia epitheliocapsularis" terimini kullanmıştır. Psödoksfoliyatif materyalin anormal bazal membran sekresyonu olduğuna

inanan Eagle (17) ise 1979 bu durumu bazal membran eksfoliasyon sendromu olarak tanımlamıştır. Ringuold konjonktiva dokusunda, Tarkkanen silyer cisimde PEM varlığını, Sampaolesi ise kan aköz bariyerindeki değişiklikleri ve melanin pigment dispersiyonunu göstermiştir (18). 1992 yılında Schlötzer-Schrehardt (1,2,3) ve arkadaşları ilk olarak sistemik tutulumu bildirdikten sonra Streeten (7) ve arkadaşları sistemik tutulumla ilgili çalışmaları literatürde yârini almıştır..

Cam üfleyicilerinin “gerçek lens eksfoliyasyon hastalığı” nda lens kapsülünün sıcaklık etkisiyle gerçek bir eksfoliyasyon (soyulma) bulunurken, PES’de bir ekstraselüler matriks maddesi birikimi söz konusudur. Bu görünüm yapımda artma, yıkımda azalma veya her ikisinden kaynaklanabilir. Dvorak- Theobald’ın (13) önerdiği “psödoeksfoliyasyon” terimi cam üfleyicilerinin “gerçek lens eksfoliyasyon hastalığı” ndan ayrımı açısından daha doğrudur. Gerçek eksfoliyasyon sendromunun azlığı nedeniyle, Layden (19) 1982’de en uygun terimin eksfoliasyon sendromu olmasını önermiştir. Günümüzde hem psödoeksfoliyasyon sendromu” hem de “eksfoliyasyon sendromu” terimleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda PES insidansı ve prevelansı ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar rapor edilmiştir. PES ülkeden ülkeye, hatta aynı toplumun farklı etnik kesimleri arasında değişken insidans ve prevelans göstermesi epidemiyolojik yönden bir sonuca ulaşılmasını zorlaştırılmıştır (5). Bunun nedenleri arasında etnik köken, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, araştırmacının muayene yöntemleri etken olabilir. Ayrıca pupilin muayene sırasında dilate edilmemesi PES’in gözden kaçmasına neden olabilir (20).

PES, İzlanda, Yunanistan, İskandinavya, İspanya, Fransa, Türkiye, Tunus, Suudi Arabistan’ın bazı bölgelerinde belirgin olarak sıktır. Alaska, Grönland ve Kanada’daki Eskimo’larda görülmezken, Arizona’daki Hint asıllı Navajo popülasyonunda %38’dir (5). Türkiyede 1992 yılında Yalaz ve ark.’nın (21) Çukurova bölgesinde 50 yaş ve üzerinde yaptığı bir araştırmada, PES, 50–60 yaş arası %7.2, 60 yaş üzerinde de % 11.2 oranında gözlenmiştir. Öncül ve ark. (22) PEG hastaların glokomlu hastalara oranı % 4.4 olarak

bildirmişler. Alpay ve ark. (23) 50 yaş üzerinde PES sıklığını % 11 olarak bildirmişlerdir. İrkeç (24) yaptığı çalışmada, 40 yaş üzerinde bu oranı % 12.8 olarak bulmuştur. Arıtürk ve ark. (25) glokomu olmayan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada % 16,5 PES saptamıştır.

İskandinavya'da, 70 yaş üzerindeki hastalarla yapılan bir çalışmada, en yüksek oran İzlanda %31.5 ve Finlandiya'da % 29.7 olarak rapor edilmiştir. Çeşitli etnik popülasyonlarda yapılan bir çalışmalarda 50-69 yaşlar arasında Finlandiya %10, İzlanda %5.6 ve Rusya'nın Novosibirsk bölgesinde %13 yaygınlık değerleri bildirirken, bu oranın Peru yerlileri %0.8, Hindistan %4.5, Tunus % ve Rus Süryanilerinde % 1-6 olduğu, Eskimolarda ise görülmediğini belirtilmiştir (26). Avrupadaki bakımevlerinde yaşayan 60 yaş üzerindeki kişilerde yapılan bir çalışmada prevalansı Norveç'te % 6.3, İngiltere'de % 4 ve Almanya'da % 4.7 olarak bulunmuştur (27). Japonya'da 50 yaş üzerinde yapılan bir çalışmada bu oran % 3.4 olarak bulunmuştur (28). Estonyada yapılan bir çalışmada PES prevalansını % 35.4 olarak bildirilmiştir (29). Etiyopya'da yapılan bir başka çalışma PES oranını % 39,3 olarak belirtmiştir (30). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerindeki 247 gözde PES'i % 8,1, 70 yaş üzeri 70 gözde % 18,4 olarak bulunmuştur (31).

Aynı ülkenin değişik etnik bölgelerinde PES prevalansı farklı sonuçlar verebilmektedir. Giritte yapılan bir çalışmada PES oranı %11.5 ile % 27 arasında (32), Fransa'da %3.6 ile % 20.6 arasında (33). Norveç'in üç farklı kesiminde % 10.2, % 19.6, % 21 bulunmuştur (34).

Yapılan tüm çalışmalar PES'in ilerleyen yaşla beraber prevalansının arttığını göstermiştir. PES'in görülme prevalansı aslında klinik muayenede saptanandan 2 kat daha fazla olabilir. Ameliyat öncesi muayene hastaların %16 PES saptanırken, ameliyat sonrası bu hastaların %33'ünde PES olduğu bulunmuştur (35). PES'in 50 yaşından itibaren her dekatta yaklaşık iki katına çıktığını bildirilen bir çalışma 60-69 yaş arasında prevalansı % 10, 70-79 yaş arası % 21, 80-89 yaş arasında % 33 olarak rapor etmiştir (26). Kuzey İsveç'te yapılan bir çalışmada 66 yaşında % 23 olan PES oranı 87 yaşına gelindiğinde % 61 olarak bulunmuştur (36).

PES'de cinsiyet prevalans çalışmaları açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kadınlarda daha yüksek oran bildirilirken (36); bazılarında her iki cinste oranın eşit olduğu bildirilmiştir (37), bazılarında ise erkeklerde oranın daha yüksek olduğu bulunmuştur (26). Erkeklerde PEG'in kadınlara göre daha sık, daha ciddi ve daha erken oluştuğuna dair yayınlar mevcuttur (38). Buna karşın, birçok çalışmada PEG gelişmesinde kadın ve erkekler arasında farka rastlanmamıştır (33). Yalaz ve ark. yaptıkları çalışmada PES'in erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (21).

PES genellikle ilk tanı anında unilateral seyrederek, ancak 5-10 yıl içinde bilateral olma özelliği kazanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda hastaların % 48-76'sı tanı anında tek taraflı iken, 5-10 yıl içerisinde olguların %13-43'ünde her iki gözde görülmüştür (38). Sikloskopi ile unilateral olguların % 76'sında diğer gözde, lens ön yüzünde ve pupil kenarında PEM'e rastlanmıştır (39). Estonya'da yapılan çalışmada, her iki gözde PES görülme oranını % 47 (29). Etiyopya'da yapılan çalışmada bilateralite oranı % 62.2 olarak bulunmuştur (30).

Yapılan çalışmalar PES ile glokom arasında yakın birliktelik olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda glokom tanısı almış hastalarda PES görülme sıklığı araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Yalaz ve arkadaşları PES'li hastalarda glokom oranını % 34.3, glokom hastalarında PES oranını ise % 46.9 olarak bildirmişlerdir (21). İzlanda'da % 46-57 (40), Finlandiya'da % 28-47 (41), Norveç'te % 33-60 (42), İsveç'te % 66 (43) ve Danimarka'da (44) % 26 oranlarını veren çalışmalar vardır. ABD'de glokomlu hastalarda PES görülme prevalansı % 12 olarak bulunmuştur (45).

PES'li hastalar içinde glokom görülme prevalansı ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada PES'li hastalarda % 7 oranında glokom ve % 15 oküler hipertansiyon saptamışlardır (46). Yapılan bir başka çalışmada PES olan ve başlangıçta glokomu olmayan gözlerde 5-10 yıllık takiplerde, glokom gelişme prevalansı % 5.3 ile % 15.4 olarak bulunmuştur (47). Henke ve Nauman (48) enükle edilmiş sekonder glokomlu hastalarda yaptıkları çalışmada % 3.4 oranında PES'e rastlamışlardır. Kuzeybatı İspanya'da yapılan bir araştırmada, açık açılı

glokomluların % 44.5'ini PEG'lilerin oluşturduğu ve glokomun, PES'in ortaya çıkmasından bir süre sonra görüldüğü bildirilmiştir (49). Gürlü ve Alimgil (50) yaptıkları çalışmada PEG gelişme oranını % 5 olarak bildirmişlerdir. Fransa'da yapılan bir çalışmada PES'lilerin % 65.5'ine glokomun eşlik ettiği bulunmuştur (33).

2.3. Psödoeksfolyatif Materyalin Yapısı ve Patogenez

Psödoeksfolyatif materyaller, ışık mikroskopisinde periodik asit-Schiff (PAS) pozitif boya tutulumu gösteren, eozinofilik, nodüler ya da tüysü görünümlü agregatlar olarak ön segment yapılarında görülür. Çok orijinli olan ve yaşlanan epitelyal hücreler tarafından üretilen anormal bazal membran yapı taşlarına bağlı olduğu düşünülen bu maddeler polisakkarit yapıdan zengindir. PEM, düzensiz fibriller ağlar içermektedir ve iki tip lif tanımlanmıştır. Tip A lifleri 18-25 nm boyutlarında 1µm kadar uzunluğa ulaşabilen 50 nm egemen bant paterni oluşturabilen fibrillerdir. Tip B lifleri 0.3-0.5 µm küçük 30-45 nm kalınlığında daha elektron dens ve daha az egemen bant paterni oluşturabilen fibrillerdir. Bu fibriller 10–12 nm ara ile çaprazlanan 30 nm çaplı fibrillerin, 8–10 nm'lik mikrofibril içeren elektrodens tüysü madde ile maskelenen PAS pozitif boyanan glukozaminoglikanlardan oluştuğu düşünülmektedir (51). Son yıllarda yapılmış birçok çalışmaya rağmen, PEM'in kimyasal bileşimi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Bazı yayınlarda PES'in oküler ve ekstraoküler dokularda anormal elastik fibriler materyalin aşırı sentezlenmesi ve depolanması ile fibrozisin bir formu olduğu düşünülmüştür (52). İndirekt histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular, fibriller PEM'in elastik fibril elemanları (elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-I) içeren kompleks bir glikoprotein/proteoglikan yapısından oluştuğunu göstermiştir. PEM kollajenaz, tripsin, pepsin ve papain gibi birçok enzim tarafından yıkılmaya dirençlidir (53).

Aslında elastik mikrofibril bileşimleri olan elastin, vitronektin, amiloid P, fibrillin 1, MAGP 1, emilin, LTBP 1, LTBP 2 gibi elastik fiber epitoplarının yaygın varlığı, PES'in özellikle elastik mikrofibrilleri etkileyen bir elastoz tipi olduğunu düşündürmektedir (7,60). Sendromun aberan ekstrasellüler matriks sentezini kapsayan bir bozukluk olduğu hakkında güçlü deliller vardır. Son

çalışmalarda PES'li hastaların humor aközlerinde, belirgin artmış büyüme faktörü aktivitesi saptanmıştır. Bu büyüme faktör aktivitesini işaret eden TGF β 1 ve TGF β 2 düzeyleri yüksek bulunmuştur. TGF β 1'in; elastik mikrofibrillerin aşırı üretimini, onların enzimatik çapraz bağlanmasını ve posttranslasyonel glikolizasyonunu sağlayarak, dokular içinde çözülmeyen olmayan fakat zamanla birikim gösteren tipik fibrillerin oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (20,53,54,60). PES hastaların humor aközlerinde matriks metalloproteinazların ve onların inhibitörlerinin konsantrasyonlarında artış saptanmış, ortalama askorbik asit düzeylerinde belirgin düşüklük belirtilmiştir. Askorbik asit, serbest radikallere karşı bir major koruyucu faktör olduğundan, PES etiyojisinde serbest radikallerin rolü olduğu düşünülmüştür. PES'li hastaların humor aközlerinde in vivo oksidatif stres belirteci olan 8-izoprostoglandin F2 α konsantrasyonunun kontrol grubundan 5 kat fazla olduğu bulunmuştur. 8-izoprostoglandin F2 α ile askorbik asit düzeyleri arasında ters korelasyon vardır. Bu bulgular PES patogeneğinde serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın rolü için ek kanıt sağlamıştır (55). Elektron mikroskop ile histokimyasal çalışmalarda, eksfoliatif materyalde lizozomal enzim belirteci olan asit fosfataz aktivitesinin artmış olduğu bulundu. Ayrıca katepsin B gibi diğer lizozomal proteinazlarda da anlamlı artış saptanmıştır (56). Psödoeksfoliasyon sendromunda humor aközde α 1 lipoprotein, seruloplazmin, transferin, fibronektin, albumin ve IgG düzeylerinde değişiklikler saptanmış ve bunların hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca oksidatif stresin göstergesi olan protein oksidasyonunun, karbonil gruplarının ölçülmesi ile değerlendirilmesinde, PES'li hastalarda serumda ve humor aközde protein karbonil düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (57). Akraba olmayan evli çiftlerde PES prevalansının beklenenden yüksek saptanması ve daha yaşlı donörlerden yapılan penetran keratoplasti sonrası PES gelişen genç hastaların varlığı, çocuklukta travma ya da intraoküler cerrahiden yıllar sonra PES gelişmesi genetik yanında çevresel faktörlerin etiyojide etkili olabileceğini düşündürmektedir (58).

2.3.1. Karbonhidrat Komponenti

Yapılan birçok çalışma PEM'in glikozaminoglikanlar için kullanılan histokimyasal boyalarla boyandığını göstermektedir. PEM'in PAS, alcian blue ve rutenyum kırmızısı dahil, glikozaminoglikanlar için olan histokimyasal boyalarla boyandığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Glikozaminoglikanların varlığı sülfat bağlayıcı boya, kuprolinik mavi uygulaması ile immünohistokimyasal olarak da gösterilmiştir. Heparan sülfat, kondroidin sülfat, dermatan sülfat ve hyaluronatın varlığı da kanıtlanmıştır. Histokimyasal çalışmalar alfa-mannosil, B-galaktosil, N-asetil Dgalaktosominin, N-asetil D-glikosaminil ve terminal sialik asit kalıntıları ihtiva eden karmaşık bir glikokonjugat karışımı göstermiştir. Ayrıca hücreye yapışma ile ilgili glikoproteinlerde bulunan 3-sülfoglukuronik asit ihtiva eden HNK-1 epitopu iç oküler PEM'de gösterilmiştir. HNK-1 epitopunun PEM tortularının iç oküler yüzeye yapışmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle PES patogenezinde glikozaminoglikanların aşırı üretimi ve anormal metabolizması sorumlu tutulmaktadır (59).

2.3.2. Protein Komponenti

PES'in protein komponenti hem laminin, nidogen/enactin ve fibronektin gibi kollajen olmayan bazal membran komponentlerini içerir hem de alfa-elastin, tropoelastin, fibrillin, amiloid P, vitronectin ve gp115/emilin gibi elastik fibril sisteminin epitoplarını içerir. İmmunoelektron mikroskopik çalışmalar, eksfoliyasyon lifleri üzerindeki elastik mikrofibrillerin ana komponenti olan fibrillin-1'in ve bu mikrofibrillerin alt gruplarının, hücre yüzeyine yakın yerleşimli olduğunu göstermişler ve fibrillin içeren mikrofibrillerin ekstraselüler matrikste aşırı üretildiğini öne sürmüşlerdir (59). Elastik mikrofibrillerin diğer komponentleri, latent TGF- β bağlayıcı protein-1 ve 2 (LTBP-1 ve LTBP-2) ile TGF- β 1 olduğu gösterilmiştir. PEM' in içeriğinde; kollojen tip 1-5 ve 7 ile amiloid A, b-amiloid, amiloid prekürsör protein ve transterine rastlanmamıştır. Apolipoprotein A-1, B, E ve LP de PEM ile ilişkilendirmiştir (60).

2.3.3. Biyokimyasal Çalışmalar

PES'deki aminoasit analizi, amiloidle, nonkollajenöz bazal membranla, elastik mikrofibrillerle uyumludur ancak kollajen içermemektedir. Çıkarılmış lens kapsüllerinin elektroforetik analizi; 14.4 ve 16.3 kD moleküler ağırlığı olan iki spesifik polipeptid zincirini göstermiştir. PES'in enerji filtering transmission elektron mikroskopi ile analiz edilmiş elemental bileşiminde, eksfoliyasyon fibrillerinde nitrojen, sülfür, klor, çinko ve fibrillerin periferinde kalsiyum bulunduğunu göstermiştir (61).

2.3.4. Göz ve Göz Dışı PEM Karşılaştırması

Karbonhidrat bileşiminde küçük farklılıklar göstermesine rağmen elastin, vitronektin, fibrillin 1, fibronektin, laminin, nidogen, amiloid P ve heparan sülfat ve kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar, protein çekirdekleri göz ve göz dışı dokularda ve ortak bir temel patolojik süreci paylaşmaktadır (60).

2.3.5. Psödoeksfoliyasyon Patogenezindeki Teoriler

Bugüne kadar yapılmış biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar, PES'in patogenezinde dört teori öne sürülmüştür.

A. Amiloid Teori

Başlangıçta anti-amiloid A antiserumunun pozitif bulunmasıyla PEM'in amiloid yapısında olduğu ileri sürülmüştür, ancak daha sonraları yapılan çalışmalarda kongo kırmızısı boyası veya beta-amiloid, amiloid A amiloid prekürsör proteini, transtiretin ve immünglobulin ışık zincirleri kullanılarak yapılan testler amiloid için negatif sonuç vermiştir (61).

B. Bazal Membran Teorisi

PEM yapımının, çeşitli hücrelerde bazal membran metabolizması bozukluğu ile ilişkili olduğu ve laminin, nidojen, heparan sülfat gibi bazal membran epitoplarının immünohistokimyasal kanıtlarının PES'te de görüldüğü öne sürülmüştür. Anormal görünümlü bazal membranda PEM'in görülmesi bazı araştırmacıların bu sendromu 'bazal membran eksfoliyasyon sendromu' olarak adlandırmalarına yol açmıştır (17).

C. Enfeksiyon Teorisi

Ringvold ve arkadaşları (62), 343 evli çiftin her iki bireyinde PES'in yaygınlığının (%3.2) umulandan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Ringvold, fibriler scrapie maddesiyle eksfoliyasyon fiberleri arasında göze çarpan morfolojik benzerliği ve bu benzerliğin viral bir enfeksiyona ait bozukluğa işaret edebileceğini düşünmüşler. Çocukluğunda travma nedenli iris cerrahisi veya göz cerrahisi geçiren birkaç gençte yıllar sonra PES geliştiği görülmüş ve enfeksiyon ajanının kanıtı olabileceği düşünülmüştür. Yaşlı donörlerden alınıp yapılan keratoplastiler sonucu gençlerde PES arttığı rapor edilmiştir (2).

D. Elastik Mikrofibril Teorisi

Bu teori PES fibrillerinin, zonüller, elastik mikrofiberler, oksitalan gibi elastik mikrofibrillere olan yapısal benzerliği nedeniyle düşünülmüştür. PEM'in elastozis alanlarında görülmesi nedeniyle bir süre PES'in bir elastozis olduğu düşünülmekteydi. PES'li gözlerin lamina kribrozadaki elastik fiberlerde belirgin lokal elastozis bulunmaktadır. Bu teori elastin, fibronektin ve amiloid P gibi çeşitli elastik bileşen epitoplara immünohistokimyasal olarak PEM'de görülmesiyle lokal elastozis düşünülmesi üzerine ortaya çıkmıştır. İmmunoelektromikroskopide PEM'in mikrofibriler subünitinde fibrilin-1 ve LTBP-1 gibi elastik mikrofibrillerin öne çıkması patogeneizde bu elastik mikrofibrillerin artmış üretimi ile birlikte anormal agregasyonunu düşündürmektedir. Amiloid teorisinin sonuç veren herhangi bir kanıtı bulunmamakla beraber, elastik mikrofibril ve bazal membran teorileri patolojik süreci kısmen tanımlayabilmektedir. Elastikmikrofibriller psödoeksfoliyasyon fiberlerindeki anormal birikimi ile beraber bazal membran bileşenleri ve glikozaminglikanlar gibi diğer ekstraselüler metabolizma bileşenleri ile etkileşime girip PEM bileşimine eşit olarak katılabilirler. Günümüzde çeşitli oluşumlardan hangisinin düzensiz sellüler metabolizma ürünlerini oluşturduğu ya da hangisinin anormal madde birikimine sekonder olarak katıldığı net olarak bilinmemekte ve PES oluşumundaki patogenetik mekanizmayı açıklayan tek bir teori bulunmamaktadır (63).

2.4. Klinik Bulgular

2.4.1. Oküler Birliktelikler

Yapılan araştırmalarda sonucunda karakteristik PEM fibrillerinin multifokal olarak preekvatorial lens epiteli, korneal endotel, nonpigmente silier epitel, trabeküler endotel, vasküler endotel ve iris dokusu gibi bir çok göz içi hücrede sentezlendiği gösterilmiştir (18).

A. Katarakt

PES ile katarakt gelişimi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağren yapılan çeşitli çalışmalarda katarakt oluşumunun PES'lielerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Katarakt ameliyatı için başvuran gözlerde yüksek prevalansta PES ve PES'li gözlerde yüksek prevalansta katarakt olduğu bildirilmiştir (1,2). Glokom olsun veya olmasın PES'li gözler etkilenmemiş tarafa göre daha düşük görme keskinliğine sahiptir ve lens opaklaşması daha fazladır. PEM oküler iskemiye arttırarak katarakt oluşumuna zemin hazırladığı hipotezi ağırlık kazanmaktadır (1,2).

PES'li hastalar katarakt cerrahisi sırasında komplikasyonların insidansı daha fazladır. Yetersiz pupil dilatasyonu, kapsül rüptürü, zonül ayrılması ve vitreus kaybı, kapsüler kontraksiyon sendromu, GİL desantralizasyonu, GİB yüksekliği, fokodonesis, yoğun inflamasyon gibi komplikasyonlara daha sık rastlanır. Arka kapsül opaklaşması, PES'i olanlarda olmayanlara göre daha sık görülür (1,2).

B. Arka Sineşi

PES miyotik tedavi yokluğunda bile iris pigment epiteli ile lens ön kapsülü arasında yapışıklar için predispozan faktördür. Güçlü dilatasyon sonrası iris pigment epiteli ile lens ön kapsülü arasında yapışıklar oluşturabilir. Arka sineşi, ameliyat sonrası iris ile GİL arasında oluşmaya daha meyillidir (1,2).

C. Kan-Aköz Bariyeri Disfonksiyonu

Katarakt ekstraksiyonundan sonra inflamasyon PES'li gözlerde, PES olmayanlara göre daha fazladır ve kan-aköz bariyerinin bozulmasına bağlı

olarak geçici bir fibrinoid reaksiyon meydana gelir. Glokom olsun ya da olmasın bütün bu olgularda kan-aköz bariyerindeki bozukluk flöresein anjiyografi, florofotometre ile gösterilmiştir. $\alpha 1$ lipoprotein ve seruloplazminin aközde gösterilmesi vasküler permabilite bozukluğunun göstergesidir (1,2).

D. İskemi

PES'te iris kan damarları bozukluğu görülür. Damar lümenleri sıklıkla dardır ve tıkanmaya meyillidir. Flöresein anjiyografik çalışmalar, iris hipoperfüzyonuna eşlik eden radial iris kapillerlerinin oklüzyonunu, damar sayısının azaldığını, mikroneovaskülarizasyonu ve özellikle pupiller bölgede diffüz, benekli flöresein birikimini göstermiştir. Benzer bulgular nadiren iridokorneal açıda da meydana gelebilir. İris hipoperfüzyonuna bağlı olarak PES'li hastalarda ön kamarada parsiyel oksijen basıncı belirgin olarak azalmıştır. Rubeosis görülebilir, arka sineşinin neovaskülarizasyonu mikrohifema ile sonuçlanır ve genellikle GİB'de artışa eşlik eder.(1,2)

Tek taraflı PES olgularında, ipsilateral oküler ve karotik kan akımında azalma olduğu bilinmektedir Santral retina ven tıkanıklığı ile PES arasında muhtemel bir ilişki vardır (1,2).

2.4.2. Oküler tutulum

A. Konjonktiva

Yapılan elektronmikroskopik çalışmalarda PES şüphesi olan hastalarda PEM gözde görülmeden önce bulber ve palpebral konjonktivadan alınan örneklerde PEM benzeri birikintiler tespit edilmiştir. Ön segment yapıları gözlenmeden önce konjonktivada görülen PEM klinik olarak bağımsız bir kaynak olabileceğini düşündürmektedir. Konjonktival stroma içinde bulunan elastik iplikler elastik maddeler, stromal fibroblastlar ve konjonktival damarların adventisyası gibi yapılarda PEM tespit edilmiştir. Yapılan anjiyografik çalışmalarda, limbusun normal vasküler yapısında bozulma, ön siliyer damarlarda konjesyon ve olası neovaskülarizasyon tespit edilmiştir (64). ve Schirmer testi gözyaşı kırılma zamanı PES'li gözlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük sonuçlar vermiştir.

Bu sonuçlar da PES'in indirekt olarak, gözyaşı sekresyonu ve stabilitesin etki edebileceğini düşündürmektedir (65).

B. Kornea

Klinik olarak PES'de kornea endoteli ve descemet membranında tutulum olmaktadır. Yapılan çalışmalarda aközde bulunan PEM'in endotel üzerine çöktüğü ve aynı zamanda aktif olarak lokal üretiminin kanıtları gösterilmiştir. Speküler mikroskopi ile PES'li hastaların gözlerinde, endotel sayısında belirgin azalma ile endotel hücrelerinin şekil ve büyüklüğünde morfolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Artmış olan santral korneal kalınlığın erken endotelyel disfonksiyonun bir belirtisi olabileceği düşünülmektedir. Bu değişikliklerin irisin hipoperfüzyonu, Descemet mebranınin ekstraselüler birikim nedeniyle stabilizasyonunun bozulması, ön kamara hipoksisi ve kan aköz bariyerindeki bozukluktan kaynaklanan aköz hümörün değişmiş yapısından dolayı olduğu düşünülmektedir. PES'li gözlerde 'Psödoeksfolyasyon keratopatisi' adı verilen glokom veya yüksek göz içi basıncı yokluğunda korneal endotelyel yetmezlik gelişme riskinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular kornea endotel hücrelerindeki değişikliklerin erken tanı için önemli bir bulgu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte nedenli etkilenmiş endotel hücreleri göz içi cerrahiler sırasında travmaya uğratılırsa yetmezlik ortaya çıkabilmektedir (66).

C. İridokorneal Açığı, Aköz Hümör ve Trabeküler Ağ

PES'de açığı kapanması nadir görülmesi rağmen açığı darlığı daha yaygın olarak görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada bazı PES hastalarında daha dar ön kamara derinliği olduğu gösterilmiştir. Artmış açığı pigmentasyonu PES hastalarında önde gelen ve daha lens kapsülü önünde görülmeden önce saptanabilen bulgudur. PES'de açığıdaki pigmentasyon pigment dispersiyon sendromuna (PDS) göre daha az belirgindir ve PDS'deki yoğun homojen depolanma yerine trabeküler ağın alt kısmında daha yoğun olup lokalizedir. Pigment, aynı zamanda Schwalbe çizgisinin önüne ve üzerinde birikebilir ve oluşan bu bölge 'Sampaolesi çizgisi' olarak adlandırılmaktadır. Tek taraflı tutulumu olan olgularla yapılan trabeküler pigmentasyonun tutulan tarafta

daha yoğun olduğu görülmüştür. Yine PEG'li gözlerde glokomu olmayan PES'li gözlerle göre daha fazla pigmentasyon olup, bunlardaki pigmentasyon artışı PAAG'a göre de fazladır. İris hareketleri sırasında ön kamarada normal olgulara göre daha fazla pigment birikimi gelişir. İris pigment epitelinden kaynaklandığı düşünölen bu durumun, iristeki bir patolojiden mi kaynaklandığı yoksa irisin lens yüzeyine sürtünmesi sonucu mu oluştuğu açık değildir (67).

PES'de oluşan aköz hümoredeki flare artışının nedeni kan aköz bariyerindeki defekte bağı gelişen protein içeriğinin değışmesi olarak gösterilmiştir. Total protein, albümin ve Ig G konsantrasyonu PAAG ve katarakt hastalarına göre artmış olarak bulunmuştur. Bu durum immünolojik bir mekanizmanın rol oynayabileceğı görüşünü desteklemektedir. Aynı zamanda aköz hümorede $\alpha 1$ lipoprotein, seruloplazmin, apoprotein-j, cistatin, $\alpha 1$ antitripsin, transferrin izoformu, fibronektin, H timidin ve growth faktör yüksekliğı tespit edilmiştir (68).

PEM elektronmikroskopi çalışmaları sonucunda intertrabeküler aralık ve Schlemm kanal periferinde saptanmıştır. Trabeküler ağı jukstakanaliküler kısmında ve Schlemm kanal endotelinde PEM'in birikimini ve lokal üretimini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Buradaki birikim sonucu zamanla jukstakanaliküler yapının ve Schlemm kanalı yapısının bozulmasına sebep olmaktadır (69).

Sonuç olarak, PEM'in trabeküler dokuda birikiminin sonucu oluşan yapısal bozulma trabeküler yapıda hipoksi sonucu oluşan endotelysel proliferasyon, aközde artmış olan protein seviyeleri ve iris pigment epitelinden salınan melanin pigmentleri dışa akım direncini artırmakta, kronik basınç artışına ve glokom gelişimine yol açmaktadırlar (69).

D. İris ve Pupilla

PES'te iris değışiklikleri başlangıç döneminde bile oldukça belirgindir. PEM'in lens kapsülünden sonra iris sfinkteri üzerinde ve pupil kenarında bulunması tanı için belirleyicidir. Yapılan çalışmalarda; arka pigment epitelinde, pupil kenarında ve iris üzerinde PEM saptanmış ve iris stromasında belirlenen PEM'in büyük bir bölümünün damar duvarında olduğu

görülmüştür. Elektromikroskopik çalışmalarda, damar duvarında ekstraselüler PEM birikimi, damar bazal membranlarında incelme ve yer yer kayıplar ve endotelde proliferasyon gösterilmiştir. İrisin dilatatör kaslarındaki dejenerasyon nedeniyle pupilla dilatasyonunda güçlük meydana gelir. İrisin, lens yüzeyindeki PEM'i aşındırmasıyla, lens üzerindeki materyalle beraber iris kenarındaki ve sfinkter bölgesindeki pigment epitel hücreleri de ön kamaraya dökülür. İriste arka pigment epitel hücrelerinin rüptürü ve bunların ön kamarada birikmesi, irisin sfinkter bölgesinin transillüminasyonuna, pupil kenarının kaybolmasına, trabeküler ağda pigmentasyon artışına ve iris yüzeyinde pigment depolanmasına neden olur. İris transillüminasyonunda pupiller sfinkterde 'güve yeniği' paterni oluşur ve iris alt kısmında sfinkter bölgesinde lokalize iris pigment epitel birikimleri görülebilir (70). PES'de kanaköz bariyerindeki defektin iris vasküler yatak kaynaklı hipoperfüzyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu bulgular iskeminin tüm ön segment yapılarının fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir (71).

E. Siliyer Cisim ve Lens Zonülleri

Erken dönemde siliyer cisim ve zonüller üzerinde PEM gösterilebilir. Zonüler PEM, periferik zonun gelişmesinden önce oluşabilir ve lensin yüzeyinde pigment ve/veya ince PEM çizgileri gibi görünebilir. Mizuno ve Muroi (39) klinik olarak tek taraflı PES'i olan olgularda bir gonyoskopi tekniği olan sikloskopi yaparak, inceledikleri hastaların tamamında zonüller ve siliyer cisim üzerinde materyalin varlığını saptamışlardır. PEM, pars plikatada siliyer cismin nonpigmente epiteli ve zonüllerin lateral yüzeylerinde birikmektedir. PEM ile kaplanan lens zonülleri kırılğan hale gelmektedir. PES'de lens zonülleri, direk hasardan ziyade siliyer cisim ve lens kapsülüne yapışma yerlerinden mekanik gevşeme ve enzimatik zonüloлизis sonucu ayrılır. Zonüler bozulma, asit fosfataz, katepsin B ve metalloproteinazlar gibi lizozomal proteolitik enzimler tarafından da kolaylaştırılabilir. Bütün bu olaylar zonül ayrılmasına, fakodonezise, iris-lens diaframının öne gelmesine, spontan lens subluksasyonu veya dislokasyonuna yol açmakta ve göz içi cerrahide bazı zorluklara ve komplikasyonlara neden olmaktadır (72).

F. Lens

Lens ön kapsülünde beyaz materyal birikimi, PES'in en sık ve en önemli bulgusudur. PEM'in preekvatoryal lens epiteli tarafından aktif olarak üretildiği ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilmiştir. Klinik olarak lensin ön kapsül yüzeyinde PEM'in görülmesi en tipik özelliktir ve en iyi pupilla dilatasyonu sonrası görülür. PEM'in lens ön kapsülü üzerindeki klasik görünümünden önce prekapsüler film adı verilen 0.5-3.5 µm kalınlığında 8-10 nm boyutlarında mikrofibrillerden, amorf materyalden, granüler inklüzyonlardan ve tek sıralı liflerden meydana gelen bir tabaka oluşmaktadır. Bu tabaka PEM'in öncüsü olarak kabul edilir ve bu yapının zaman içerisinde gelişmesiyle, lens ön yüzünde PES'in klasik görüntüsü ortaya çıkar. Pupil dilate edildiğinde lens ön yüzeyinde 3 ayrı bölge görülür (73).

1. Santral Disk: Kısmen homojen ve mat olan santral disk, 1,5-3 µm kalınlığında ve genellikle fizyolojik pupilden hafif küçük olmaktadır. Bazı olgularda, iris sfinkterinin fizyolojik hareketi nedeniyle santral zonun periferik kenarı öne doğru kıvrılır. Santral disk hastaların %20 ile %60'ında yoktur. Başlangıçta sıklıkla gözden kaçabilir, fakat iyi dilatasyon sonrası dikkatli muayene ile özellikle bitişik saydam ara zonla karşılaştığında görülebilir. Miyotik tedavi alan gözlerde, granüler benzeri bir görüntü gelişebilir.

2. Saydam Ara Zon: Yaklaşık 1-2 mm genişliğinde santral disk ile periferik zon arasında PEM birikintileri şeklinde bulunmaktadır. Pupil hareketleri esnasında irisin lens yüzeyini aşındırmasıyla, bu bölgede PEM soyularak soluk yarıklar oluşur. Zamanla bu yarıkların büyüklüğü artar ve belirgin hale gelmeye başlarlar. Sonuçta, bu ara zonda daha önce PEM'in bulunduğunu belirleyen küçük köprüler kalabilir. Daha sonra bu bölgedeki PEM tamamen yok olur.

3. Periferik zon: Her zaman vardır. Pupil dilate edildikten sonra görülebilen grimsi-beyazımsı bir halkadır ve tipik olarak granüler bir tabaka halindedir. Bu bölgede santrale doğru radyal çizgiler mevcuttur. Granüler görünüm PEM'in bu bölgeden sıyrılmamasına bağlıdır. (71).

Yapılan çalışmalarda PES'in artmış lens opasifikasyonu ile birlikteliği gösterilmiş olup predominant katarakt tipi nükleer sklerozdur. Bunun dışında

bu hastalarda cerrahi sonrası arka kapsül opasifikasyonu sıklığı daha yüksektir (74).

G. Vitreus ve Retina

Katarakt ekstraksiyonu sonrası vitreusun yüzünde PEM birikimi gösterilmiştir. Biomikroskopide arka zonüllerin yönüne uyumlu radial çizgiler olarak görünürler. PEM'in, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrasında arka kapsül ve göz içi lensi yüzeyinde, arka kapsül bütünlüğünün kaybolduğu katarakt cerrahisi sonrasında ise vitreus içine yayılımı saptanmıştır (75). Yapılan çalışmalarda PES ile yaşa bağlı maküla dejenerasyonu arasında anlamlı korelasyon saptanmış olup bu durum yaş, solar radyasyon, nutrisyonel faktörler ve iris rengi ile ilişkilendirilmiştir (76). Bazı çalışmalarda PES ile retinal ven tıkanıklığı (RVT) arasında muhtemel bir birliktelikten bahsedilmektedir. Bir çalışmada santral retinal ven tıkanıklığı olan 36 olgu taranmış. 12 olguda PES bulunmuş, 24 klinik bulgusu olmayan hastanın 10'undan yapılan konjonktival biopside PEM agregatları saptanmıştır (77).

H. Optik Disk

PES'li olgularda optik diskle ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Tedavi edilmemiş oküler hipertansiyonlu hastalarla yapılan bir çalışmada, GİB ve görme alanında aralarında bir farklılık olmamasına karşın PES'li gözlerde optik disk solukluğu normal gözlere göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (78). Optik disk boyutuyla ilgili yapılan bir çalışmada ise PES'li gözlerde optik disk boyutunun kontrol grubuna göre daha küçük olduğu bildirilmektedir (79). Yapılan bir başka çalışmada PES'in rim defekti için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada PES'li gözlerde inferotemporal kadradaki rim alanının diğer normal gözlere göre daha küçük olduğu gösterilmiştir. Bu fark en belirgin olarak PES'i olmayan gözlerden en az 2 mmHg daha fazla GiB'e sahip PES'li gözlerde görülmüştür. Bu da PES'li gözlerdeki optik disk değişikliklerinin GİB ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür (80).

2.4.3. Ekstraoküler Tutulum

PEM birikintileri yapılan otopsi çalışmalarında ekstra oküler kaslar, posterior silier arteler, vortex venleri, orbital yağ dokusu, optik sinir kılıfı, santral retinal damarlar, deri, kalp, damarlar, akciğer, karaciğer, böbrek, safra kesesi, uterus, iç kulak ve serebral meninkslerin tutulduğu gösterilmiştir. Araştırmalar sonucunda dissekan aort anevrizması, özafagus rüptürü tespit edilmiş, akciğer, kalp ve karaciğerin de etkilendiği belirtilmiştir. Bu organlarda özellikle interstisyel fibrovasküler bölgede ve septalarda fokal birikimler saptanmıştır. Buradaki komşu elastik fiberler, kollajen, fibroblast ve damar duvarlarında da etkilenme söz konusudur. Kalpte ise özellikle kas hücre yüzeyinde birikimler gösterilmiştir. Bu organlardan hazırlanan materyallerden yapılan histolojik çalışmalarda, gözde olduğu gibi elastin ve amiloid-P materyalleri gösterilmiştir. Bu bulgular bu sendromun bağ dokusu metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olduğunu göstermektedir (1,2,3).

Ekstraoküler tutulum da, gözde olduğu gibi yaş ile artış göstermektedir. Yine de günümüzdeki verilerle ekstraoküler tutulum hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır ve hangi komplikasyonlara yol açtığı net olarak bilinmemektedir. Geçici iskemik atak öyküsü olan hastalar incelenmiş ve genel populasyona göre 2 kat fazla PES saptanmıştır. Geçici iskemik atak, serebrovasküler bir hastalık olup, iris hipoperfüzyonuna neden olarak anormal iris transilüminasyonuna sebep olmaktadır. Anormal iris transilüminasyonlu hastalarının gözlerinde PES'in daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlere uygulanan renkli doppler çalışmalarında oftalmik arter rezistansı ve siliyer sirkülasyondaki bozuklukların bu değişikliklerin olası nedeni olabileceğini düşündürmektedir (81).

Elastin, arteriolar ekstrasellüler matriksinin ana bileşenidir. Bu nedenle, PES varlığı ve damar hastalıkları arasında ilişki olabileceğini düşünülmüştür. PES'in damarsal etkilerini düşündürten inme, akut myokard infarktüsü, anjina ve hipertansiyonla ilişki saptanmıştır ama aort anevrizması ile ilişkisi tartışmalıdır. Beş PES'li donörden alınan aort duvarı örneklerinin histopatolojik incelemesinde, adventisya ve subendotelial dokuda lokalize PEM birikimi, fibrozis ve tunika intimada elastozis saptanmıştır. Aort

duvarındaki bu histopatolojik değişikliklerin PES'de daha sık görülen abdominal aort anevrizması gelişimine zemin olabileceği düşünölmüştür. Bu nedenle PES sistemik damar hastalıkları riski açısından belirteç olabilir (82).

Yapılan çalışmalarda PES ile Alzheimer arasında ilişki saptanmıştır. PES'li gözlerin aköz hümlerinde Alzheimer peptid ve serin proteaz inhibitörleri bulunması iki patolojinin etiolojisinde ortak noktaların olabileceği sonucuna varılmıştır (83).

Sistemik tutulumunu gösteren bulgulardan bir diğeri de, iç kulakta tektorial membranda PEM varlığıdır. Yaş ve glokom ile birlikteliğine bakılmaksızın, PES'li hastaların büyük kısmında sensorinöral işitme kaybına raslanmıştır (84).

Hiperhomosistineminin serebrovasköler ve kardiyovasköler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada PES ve glokomu olan hastalarda kanda homosistin düzeyleri yüksek bulunmuş ve PES ile hiperhomosistinemi arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada homosistine, B6, B12 ve folat düzeyleri ölçölmüştür. PEG olan hastalarda plazma homosistein düzeyi yüksek ve plazma B6, B12, folat düzeyleri düşük bulunmuştur. Böylece PES'in sistemik bir hastalık parçası olduğu belirtilmiş ve biyokimyasal sonuçların da değişkenliği ortaya konmuştur (85).

PES görölməsi yaş ile arttığı halde, psödoeksfolyatif süreç normal yaşlanmadan farklıdır. Ancak PEM'in sistemik birikiminin klinik önemini bilinmemektedir.

2.4.3. Glokom Gelişme Mekanizmaları

PEM ile glokom birlikteliği ilk tarif edildiği günden itibaren bilinen bir patolojidir. 1923 yılında Voght, kapsöl kaynaklı bu glokomu "glokoma kapsölare" olarak isimlendirmiştir. Ancak günümüzde "psödoeksfolyatif glokom" veya "eksfolyatif glokom" terimi literatürde daha sık olarak kullanılmaktadır (18). Literatürde değişik serilerde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Mitchell ve ark. (86) yaptığı çalışmada PEG, tüm tanı alan glokomların yaklaşık %25'ini oluştururken, PES'li gözlerde glokom oranı (%14.2) PES'i olmayan gözlerde görölen glokom oranı (%1.7) ile

karşılaştırıldığında yaklaşık 8 kat daha sık bulunmuştur. Yalaz ve ark.'nın (21) yaptıkları çalışmada glokom hastalarında PES sıklığı ise %46.9, PES olan hastalarda glokom sıklığı %34.3 olarak saptanmıştır.

A. Açık Açılı Glokom

PEG'de gonyoskopik muayenede genel olarak açık açıdır ama psödoplato iris görünümü de sıktır. (1,2). PES'li hastaların bir kısmında GİB'de artış olmaz. Ancak glokom PES'i olan gözlerde olmayanlara göre daha sık görülmektedir ve PES'i olan gözlerde glokom gelişme riski geçen zamanla birlikte katlanarak artmaktadır (87). PEG sadece klinik olarak değil aynı zamanda morfolojik ve histopatolojik olarak da PAAG'dan farklıdır. İridokorneal açıda trabeküler ağın alt kısmında daha yoğun pigmentasyon oluşumu pupil hareketleri sırasında gelişen pigment dispersiyonu nedeniyledir. PEG hastaların başvuru sırasında başlangıç GİB değerleri PAAG hastalarından daha yüksektir. Tanı anında optik disk hasarı, görme alanı defektleri daha ileridir PES hastalarının topikal steroide GİB yanıtı normal popülasyondan farklı değilken çoğu PAAG hastası GİB'da yükselme eğilimindedir. Ayrıca PEG, yüksek GİB değerleri ve diüurnal basınç eğrisindeki fluktuasyonlar nedeniyle, relatif olarak daha şiddetli ve progresif glokom tipidir. PES'li olgularda glokom klinik olarak daha ciddi seyretmekte ve prognoz PAAG göre daha kötü olmaktadır. PAAG'a göre PEG medikal tedaviye daha dirençlidir ama prostaglandinlere daha yüksek hassasiyet gösterir. Bu nedenle erken dönemde glokom cerrahisine ihtiyaç duyabilir (1,2).

PES'le ilişkili glokom, aköz hümörün dışı akımındaki direnç artışla ilişkilendirilmiştir. Glokomatöz görme alanı hasarı, tedavi edilmemiş PEG'de PAAG göre daha bağlantılı bulunmuştur. PEG'in genelde açık bir açıyla ve normal derinlikte bir ön kamarayla birlikte olduğu çoğu yayınlarda belirtilmiştir (2). PES'te glokumun olası mekanizmaları; trabeküler hücre disfonksiyonu, dökülmüş iris pigmentleri ve PEM tarafından oluşmuş trabeküler ağ blokajı ile birlikte olan kronik açık açılı glokomdur. Glokomlu ve nonglokomatöz gözlerde PEM miktarı, GİB ve optik sinir hasarı ile uyum göstermektedir (88).

PEM'in çoğunun, Schlemm kanalının subendotelyal boşluğunda biriktiği ve buradaki ana patolojinin, Schlemm kanalı ve jukstakanaliküler bölgenin dejeneratif değişiklikleriyle beraber jukstakanaliküler bölgede PEM'in birikmesi olduğu belirtilmiştir. Trabeküler ağın PEM ile mekanik obstrüksiyonuna ek olarak trabeküler hücrelerin aktif tutulumu da dışa akım tıkanıklığında yardımcı bir faktördür (88). PEG ile PAAG, sadece klinik olarak değil, histopatolojik olarak da birbirinden ayırt edilmiştir. Kronik açık açılı glokomda, jukstakanaliküler plak materyalinde artış ve trabeküler ağ hücrelerinde azalma bulunmuşken, PEG ile normal gözler arasında plak konsantrasyonunda ve selülarite bakımından hiçbir farklılık bulunmamıştır (2).

B. Kapalı Açılı Glokom

Yapılan araştırmalar sonucunda PES hastalarında açılı kapanmasının nadir görüldüğü ancak Uzak Doğu Asya'dan yapılan çalışmalarda kapanabilir açılı riskinde artış saptanmıştır. Pupiller blok; arka sineşi, artmış iris kalınlığı veya sertliği, zonül zayıflığına veya diyalizine bağlı olarak lensin öne doğru hareketiyle açılı kapanması glokomuna neden olabilir (90).

Akut basınç yükselmeleri, pupiller blok dışında ayrıca diyagnostik midriyazisin bir sonucu olarak melanin salınımı sonrasında da olabilir. PES'li hastalarda açık açılı glokom, kırmızı göz, kornea ödemi, 50 mmHg'nın üzerinde GİB gibi akut açılı kapanması glokomu bulguları verebilir (19).

İris pigment epiteli ve lens yüzeyi PEM ile örtülüdür ve özellikle miyotik kullanılarak pupiller hareket engellendiğinde birbirine yapışma eğilimindedirler. Bu yapışıklığın gücü nedeniyle pupilin lense olan bağı, iris stromasına göre daha kuvvetlidir. İris stromasını etkileyen vasküler anomaliler de sineşiye neden olabilirler. İrisin normalden sert olması nedeniyle arka kamaradaki aköz basınç, irisin en zayıf yeri olan iris kökünden öne doğru bombeleşmesine neden olur. Bu da kronik kapalı açılı glokoma neden olur (90).

PES'te zonüller erken dönemde etkilenirler. Zonüller, silyer cisme ve lense tutundukları yerden ayrılarak lensin aşağıya doğru yer değiştirmesine neden olabilirler. Zonül zayıflığı lensi öne doğru iterek pupiller bloğa neden

olur. Miyotikler, hem pupil bloğunu hem de lens-iris diaframının öne doğru hareketini arttırlar. Yaşlı hastalarda pilokarpın ön kamara derinliğini azaltır ve lensin aksiyel uzunluğunu arttırır. Uzun dönem pilokarpın tedavisi, açığı kapanması glokomunun ataklarını arttırır (90).

2.5. Psödoeksfolyasyon ve Genetik

PES ve beraberindeki glokomun spesifik patogenezi bilinmese de bu fibrotik matriks sürecinin moleküler patolojisi hakkındaki bilgiler son yıllarda genom, transkriptom ve proteom düzeylerinde büyük ölçüde artmıştır. Bir araya getirildiğinde bu veriler elastik mikrofibrillerin aşırı üretimi ve anormal çapraz bağlanmasıyla intra ve ekstraoküler dokularda biriken fibriller PEM agregatlarına dönüşmesiyle birlikte olan strese-bağlı bir elastosis tipi şeklindeki PES patojenik kavramını desteklemektedir (1). Pro-fibrotik büyüme faktörleri, özellikle de TGF- β 1 ve ayrıca matriks metalloproteinazları (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki proteolitik bir dengesizlik PEM'in progresif birikimine katkıda bulunuyor gibidir (9).

Ayrıt edici gen ekspresyonu analizleri; PEM'in patolojik üretiminde önemli olabilecek bazı gen sınıfları açığa çıkarmıştır (91). Bu genler daha çok ekstrasellüler matriks metabolizmasıyla yani FBN1 (fibrillin-1), TIMP1 ve TIMP2 (MMP-1 ve -2'nin doku inhibitörleri) ve ayrıca hücrel stres cevabı ve düzenlenmesiyle yani ADORA3 (adenozin reseptör A3), CLU (clusterin) ve mGST-1 (mikrozomal glutatyon-S transferaz 1) ile ilişkilidir. Ayrıca oksidatif stres ve iskemi/hipoksi gibi hücrel stres durumlarının ve ayrıca düşük-grade kronik inflamatuvar olayların PES patobiyolojisinde rol aldığına dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Antioksidan savunma, proteozom fonksiyonu, endoplazmik retikulumla ilişkili stres cevabı ve DNA tamiri gibi bariz şekilde zayıflamış sitoprotektif mekanizmalarla birlikte bu stres durumları fibrojenik tetikleyici faktörler olabilir ve doku fibrozisini indükleyebilir. İndirekt immunohistokimyasal ve kütle spektrometrisi ile direkt analiz sonucunda PEM'in daha çok elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-1, mikrofibril-ilişkili glikoprotein (MAGP-1) ve latent TGF- β bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik proteinler ve ayrıca proteoglikanlar, MMP ve TIMP'ler, transglutaminaz 2 gibi çapraz-bağlayıcı

enzimler, kompleman faktörleri, apolipoproteinler ve ekstrasellüler şaperon clusterin içerdiğini doğrulamıştır (92).

Bölgesel kümelenme, familial agregasyon ve genetik bağlantı analizlerini içeren bazı kanıtlar daha önceden PES'e genetik bir yatkınlık olduğunu desteklemiştir. Hem popülasyon hem de soy çalışmalarında PES sendromunun geç bir başlangıç ve inkomplet penetrasyonla birlikte otozomal dominant şekilde aktarıldığı öne sürülmüştür. Multipl genetik faktörler ve/veya çevresel koşulların katkılarından kaynaklanan kompleks bir kalıtım patternini gösteren basit bir kalıtım modeli yoktur (93). Aynı şekilde bazı kromozomal bölgeler PES ile deneme niteliğinde ilişkilendirilmiştir. Bunlar varsayımsal gene loküsleri 2p16, 2q35-36 ve 3q13-q21 ve ayrıca bir Finlandiyalı ailede 1000 mikrosatellit markerın genom-genişliğinde taranması ile saptanan loküsler 18q12.1-21.33, 2q, 17p ve 19q'dur (94). Son yapılan genetik çalışmalarda PES ile LOXL1 için gen kodundaki sekans varyantları arasında çok anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (95). Aslında bilinen glokom genlerinin düşük prevalansı nedeniyle LOXL1 şu anda genel olarak glokom için en önemli genetik risk faktörüdür. LOXL1; elastik lif sentezinde ve homeostazisinde rol alan ana enzimlerdendir ve bu da PES patofizyolojisinde yer alan elastogenezisi ve elastosisi destekler niteliktedir (9).

2.5.1. LOXL1 Gen Polimorfizmleri ve PES Patofizyolojisindeki Önemleri

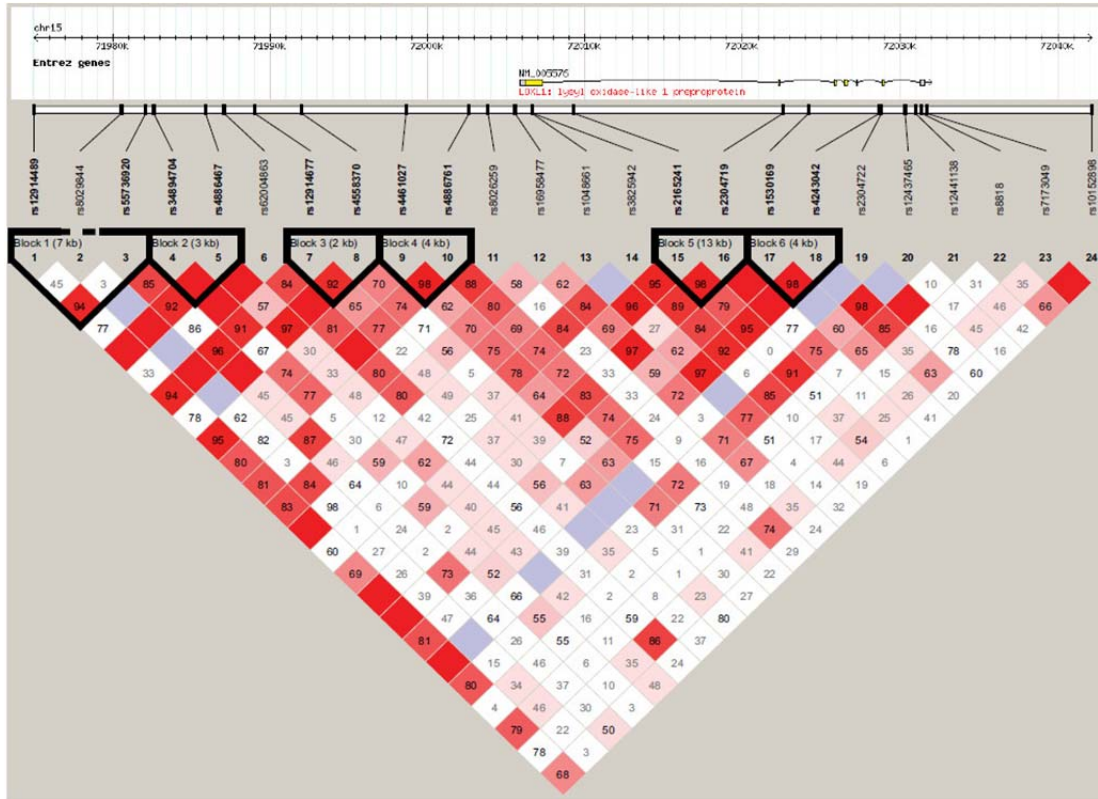
A. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) Nedir?

SNP'ler transisyonlar (bir pürin bazın (A,G) diğer bir pürin bazına veya bir pirimidin bazın (C,T) diğer pirimidin bazına değişmesi) ve transversiyonlar (bir pürin bazının bir pirimidin bazına değişimi veya tersi) gibi baz değişimlerini içermektedir. G>A ve C>T transisyonları, insan genomundaki SNP'lerin %25'ini oluşturmaktadır. Tek nükleotid pozisyonundaki varyasyon terminolojisi allel frekansı ile açıklanmaktadır. Bir popülasyondaki tek baz değişiminin frekansı %1'den büyükse bu değişim SNP, %1'den küçük ise mutasyon olarak adlandırılır.

B. LOXL1 ile PES/PEG arasındaki ilişki

LOXL1 geni 15 kromozomun uzun kolunda 24. lokusta (15q24) bulunan 25681 baz çiftli bir gendir. Bu gen, lizil oksidaz gen ailesinin bir üyesini, elastik fibril formasyonu ve kollojen çapraz bağlarının bağlanması ilk aşamasını katalizleyen ekstrasellüler bakır-bağımlı amin oksidaz enzimini kodlar. C-terminal uçtaki amino asit dizisi amin oksidase işlevi; N-terminal uçtaki amino asit dizisi kemotaksis, hücre büyüme kontrolü, tümör supresyonu, yaşlılık, büyüme/gelişme düzenlemesi ile ilgilidir. Tanımlanmış 7 ekzon, 8 introna sahip olan gen toplam olarak iki değişik protein kodlayıcı transkript oluşturmaktadır (şekil 2.1) (147).

(http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Sequence?g=ENSG00000129038;r=15:74218792-74244478)



Şekil 2.1. LOXL1 geni SNP LD (linkage disequilibrium) bloğu

Birçok popülasyonda yapılan genetik çalışmalarda LOXL1'in PES gelişme riski açısından önemli olduğu saptanmıştır. Thorleifsson ve ark. (96) genom genişliğinde ilişki çalışmasında kromozom 15q24.1 üzerindeki LOXL1

geninde İzlanda ve İsveç'ten İskandinavlarda PAAG ile değil ama hem PES hem de PEG ile güçlü ilişkiye sahip 3 ana ortak sekans varyantı veya tek SNP saptayan ilk kişilerdir. SNP'ler intron 1'de bulunan bir intronik SNP (rs2165241) ve ekzon 1'de bulunan iki sinonim olmayan kodlayan SNP (rs1048661 (R141L) ve rs3825942 (G153D)) içermektedir. İki kodlayan SNP ile oluşan yüksek riskli bir haplotip (G-G) PES riskini 27 kat artırmıştır. Bu yüksek riskli haplotipin iki kopyasını taşıyan kişilerde PES gelişme riski düşük-riskli haplotip taşıyanlara göre 700 kat fazla olacaktır. Ancak genel popülasyonla karşılaştırıldığında PES gelişme riski sadece 2,5 kat olarak belirtilmiş, çünkü sağlam kontrollerin %25'inde de homozigot şekilde yüksek-riskli haplotip bulunmuştur.

Bu keşiften sonra, Birleşik devletler (96-101), Avustralya (102), Avrupa (103-107), Japonya (108-113), Çin (114-115), Hindistan (116), Suudi Arabistan (117), Kore (118) popülasyonlarındaki bazı replikasyon çalışmaları LOXL1 polimorfizmlerinin PES ve PEG'in genetik yatkınlığını doğrulamış ve LOXL1 geninin tüm dünyada bu durum için önemli bir genetik risk faktörü olduğunu ve neredeyse tüm PES vakalarından sorumlu olduğunu göstermiştir. PES ile PEG arasında anlamlı bir fark bulunmaması LOXL1 geninin GİB yüksekliği ve ardından glokom gelişmesinden ziyade hastalığın başlangıcına katkıda bulunuyor olabileceğini göstermiştir. Bu gözlemi destekleyecek şekilde PAAG, normal tansiyonlu glokom, pigmenter glokom veya açılı kapanması glokomu gibi diğer glokom tiplerinin hiçbirisiyle bir ilişki bildirilmemiştir. LOXL1 SNP rs3825942 (G153D) spontan servikal arter diseksiyonu ile zayıf ilişki göstermiş olsa da bir Macaristan popülasyonunda her iki ekzonik SNP'deki risk allellerinin sıklığı kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan PES hastaları arasında değişiklik göstermemiştir (9).

Çoğu çalışma popülasyonunda SNP rs3825942 (G153D) G allelinin PES vakalarının %95-100'ünden sorumlu ve 10,89 ortalama OR'ye sahip primer risk-ilişkili varyant olduğu, oysa SNP rs1048661'in (R141L) Japon ve Çinli PES hastalarında farklı bir allel sıklığı gösterdiği veya diğer popülasyonlarda PES ile anlamlı ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (9). Ancak normal popülasyonda hastalıkla-ilişkili varyantlar siktir ve nispeten yüksek bir

prevalansa sahiptir (%88'e kadar). rs3825942 için G allelinin sensitivitesi %100 ama spesifitesi sadece %3 bildirilirken rs1048661 için G allelinin sensitivitesi %95,7 ve spesifitesi %13 idi (95). Bu nedenle LOXL1 risk varyantları için genetik test yapılması çok yüksek bir sensitiviteye ama çok düşük bir spesifiteye sahip olup genetik testin kullanımını kısıtlayabilir (95). Bu veriler, LOXL1 risk allellerinin yanı sıra başka genetik varyantlar veya çevresel faktörlerin de PES fenotipi gelişme riskine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Bu konuyu daha da karmaşıklatacak şekilde, PEG deneeklerden oluşan bir zenci Güney Afrika popülasyonunda çok sayıda kodlayıcı varyant saptanmıştır. En ilginç, major duyarlılık SNP rs3825942 A allelinin risk alleli olmasıdır ki bu diğer tüm popülasyonlarda sürekli bildirilmiş olan G alleli ile tamamen zıt düşmektedir. Ancak SNP rs1048661 risk alleli G diğer popülasyonlardakine benzerdi. Bu ilginç bulgular PEM patofizyolojisinde rs3825942'nin nedensel rolünü sorgulamakta ve henüz bilinmeyen diğer LOXL1 nedensel varyantlarının (promoterini veya diğer regülatör bölgelerini tutan) PES/PEG genetik riskine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (119).

C. Psödoeksfolyasyon patofizyolojisinde LOXL1'in fonksiyonel önemi

LOXL1; lizin veya hidroksilizin yan zincirlerinin oksidatif deaminasyonu ile konnektif dokularda kollajen ve elastin kovalent çapraz bağlanmasını katalizleyen bakır-bağımlı amin oksidazlar olan lizil oksidaz enzim ailesinin bir üyesidir. Bunların 5 üyesi belirlenmiştir: lizil oksidaz (LOX) ve lizil oksidaz-like 1-4 (LOXL1-4). LOXL1; özellikle de tropoelastin çapraz bağlanması için gerekli görünmektedir ve elastik lif oluşumu, yaşamı ve remodeling'inde ve yaşa-bağı doku elastisite kaybının önlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Çapraz-bağlanma fonksiyonunu tamamlamak için LOXL1 pro-peptid hem tropoelastine hem de fibulin-5'e bağlanarak elastogenezis bölgelerindeki elastik mikrofibrilleri selektif olarak hedefler. Yapı iskeletine bağlandıktan sonra pro-peptid; endo-metalloproteinaz prokollajen-C-terminal proteinaz (kemik morfojenik protein 1/BMP 1) tarafından ayrılır ve enzim

katalitik olarak aktive olur. Lizin rezidülerinin deaminasyonu tropoelastin monomerlerinin spontan çapraz-bağlanmasına ve elastin polimerleri oluşmasına yol açar. LOXL1-defektif farelerde görülen massif elastik lif defektleri pelvik organ prolapsına, pulmoner hava boşluklarının genişlemesine, vasküler anormalliklere ve deri laksitesinin artmasına yol açar (9).

LOXL1'in hastalıkla-ilişkili her iki SNP'si de hem düzgün enzim aktivasyonu hem de substrat tanıma ve bağlanma için gerekli olan N-terminal domenini kodlayan ekzon 1'de yer almaktadır. Katalitik domenlerin bulunduğu proteinin çok korunaklı C-terminalinde anormallikler görülmemiştir. SNP rs1048661 risk alleli G (R141L) oküler LOXL1 ekspresyonu düzeylerinde bir azalmayla birlikte olup normal kontrollere göre bu ekspresyon %40 az bulunmuştur. Bunun aksine, popülasyonların çoğunda PES için daha yüksek risk oluşturan rs3825942 risk alleli G (G153D) LOXL1 ekspresyon düzeyleri üzerine bir etkide bulunmamıştır. Bu SNP pozisyon 153'te glisinden aspartik asite bir aminoasit değişimine yol açmaktadır. Bu değişimin biyolojik etkileri açıklanamamış olsa da genetik programlar enzim aktivasyonu ve/veya substrat hedeflenmesi ve bağlanması üzerine fonksiyonel sonuçları tahmin etmektedir. PEM bulunan dokularda LOXL1 ekspresyonu da belirgin şekilde disregüle bulunmuştur ve bu disregülasyon kesinlikle fibrotik olayın evresine bağlıdır (120). Mevcut verilere göre PEM fibrogenezisinin erken evrelerinde LOXL1 geçici olarak upregüle ve aktive olur ve beraberinde tropoelastin, fibrillin-1 ve fibulin-4 gibi elastik lif oluşumu için gerekli matriks komponentleriyle birlikte PES hastalarının dokularında biriken anormal fibriller agregatların oluşumuna katkıda bulunur. Dolayısıyla LOXL1; kendisinin normal bağlanma partneri fibulin-5 ile değil de özellikle fibrillin-1 olmak üzere elastik lif bileşenleri ile birlikte bulunduğu tüm intra- ve ekstraoküler bölgelerde fibriller PEM agregatlarının önemli bir komponentidir ve bu; patolojik matriks oluşumu bölgelerinde substrat spesifitesi açısından bir değişim olduğunu göstermektedir. Fibrillin-1; PEM fibrillerinin önemli bir komponenti olduğundan LOXL1 SNP rs3825942'nin fibrillin içeren

mikrofibrillerin olgun PEM fibrillerine anormal işlenmesi, kurulumu, çapraz-bağlanması ve agregasyonunda rol aldığını varsayılmaktadır (9).

Hastalığın ileri evrelerinde glokom olsun veya olmasın LOXL1 ekspresyonu; elastinin devamı ve stabilitesi için gerekli normal homeostatik düzeylerin altına düşer. Yetersiz LOXL1 doku düzeyleri de yine elastin metabolizmasını olumsuz etkiler ve elastotik değişikliklere yol açar ki bunlar daha önceden ilerlemiş PES hastalarında lamina cribrosa gibi dokularda tanımlanmıştır. Aslında PEM gözlerin lamina cribrosa dokusu disorganize bir elastik lif ağı ve lamina cribrosa hücrelerinde önemli miktarda bir LOXL1 down regülasyonu ile birlikte elastik lif proteinlerinde ve elastin-spesifik desmozin çapraz bağlarda bir azalma gözlenmektedir. LOXL1 eksikliğinden kaynaklanan laminar huzmedeki bu elastik değişiklikler bu önemli yapının biyomekanik özelliklerini olumsuz etkileyebilir ve PES olan gözlerde glokom gelişimine yatkınlık yaratabilir (121).

D. PES/PEG için başka genetik risk faktörleri

PES'in kompleks kalıtımının ışığında, başka genetik (değiştirici genler) ve/veya çevresel (fibrotik tetikleyiciler) faktörlerin de hastalığın gelişimini etkilediği varsayılmalıdır. PES/PEG için diğer genetik risk faktörlerini belirlemek için aday genlerde sekans varyasyonları analizleri ve genom-genişliği ilişkili çalışmaları yapılmış, ama genelde çalışılan farklı popülasyonlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (9).

2.5.2. PES için Fonksiyonel Aday Genler

PEM oluşumunda yer alan çeşitli fonksiyonel aday genlerin, fibrillin-1 (FBN1), latent TGF- β bağlayıcı protein 2 (LTBP2), mikrofibril-ilişkili protein 2 (MAGP2), transglutaminaz 2 (TGM2), TGF- β 1 ve clusterin (CLU)'i kodlayan genlerin genetik analizinde İtalyan hastalarda gösterilemeyen ama 2 ayrı Alman çalışmasında PES'in sadece CLU geninin bir intronik SNP'si ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (122). CLU farklı SNP'leri ve haplotipleri de Avustralyalı hastalarda PES ile sembolik olarak ilişkisi bulunmuştur (123). CLU; ekstrasellüler bir şaperon gibi davranır ve yanlış katlanmış ekstrasellüler proteinlerin presipitasyonunu ve agregasyonunu önler. Önceki çalışmalarda

PEM gözlerde aköz hümörde ve ön segment dokularında CLU ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı gösterilmiş ve ekstrasellüler boşlukta anormal agrege olan PEM'in stabil birikimine yol açtığı öne sürülmüştür (124). Bu verilere göre CLU genindeki sık görülen varyantların güçlü genetik modifikatörler olmadığını, ama bazı popülasyonlarda PES gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada ise elastin geninin (ELN) sık görülen polimorfizmleriyle PES ve PEG arasında bir ilişki bulunmamıştır (125).

Göz dokularında ve aköz hümörde MMP aktivitesinin azalması veya MMP/TIMP dengesindeki değişiklikler anormal PEM birikiminde önemli bir patojenik mekanizmadır (126). Ancak MMP1 ve MMP3 gen polimorfizmleri Yunan hastalarda PES ve PEG ile net bir anlamlı ilişki göstermemiştir (127). Aynı şekilde, homosistein metabolizmasında yer alan bazı genlerin polimorfizmleri PES/PEG ile ilişkili bulunmasa da (128) kimileri de plazma, aköz hümör ve gözyaşında yüksek homosistein düzeylerinin PEM patogeneze katkıda bulunduğunu ve PES hastalarında vasküler riski artırdığını düşünmektedir (1).

Bir DNA toplama yaklaşımıyla genom-genişliği ilişki yapılan bir çalışmada Alman hastalarda CNTNAP2 (contactin-ilişkili protein-benzeri 2) genindeki iki SNP'in ve ayrıca bunların haplotiplerinin PES ve PEG ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptamıştır. Orta derecede de olsa yaklaşık 1,5 olan bir OR ile hastalığa atfedilen risk; kompleks hastalıklarda saptanan birçok duyarlılık varyantı için tipiktir. CNTNAP2; çeşitli membran fonksiyonlarını ve membran stabilizasyonunu düzenlediği bilinen nöronal bir membran proteini olan CNTNAP2 kodlamaktadır. Oküler dokularda CNTNAP2 proteini ekspresyon ve lokalizasyon patternleri, özellikle de PEM oluşumunda rol alan hücre tiplerindeki lokalizasyonu CNTNAP2'yi PES için ilgi çekici bir aday gen haline getirmiştir (9).

2.5.3. Glokom Gelişimi İçin Aday Genler

Apolipoprotein E (APOE) nörodejeneratif hastalıklar için major bir risk faktörüdür ve önceki çalışmalar tanımlı popülasyonlarda APOE allelleri ile glokom arasında bir ilişki olabileceğine dikkat çekmiştir (129). Aynı şekilde,

APOE genotipi ile PEG arasındaki ilişkinin de çalışma grupları arasında değişik görünmesi direkt genetik bir etkiden ziyade modifiye edici bir etkiyi göstermektedir. Yılmaz ve ark (130) APOE2 allelinin bir Türk popülasyonunda PES gelişimi ile anlamlı ilişkide olduğunu bulmuş olsa da Norveç (131) ve Almanya'da yapılan (132) çalışmalarda PES ve kontrol hastaları arasında allel ve genotip sıklığı açısından anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Glutatyon S-transferazlar (GST) ksenobiyotikleri ve oksidatif stres sırasında oluşan sekonder metabolitleri inaktive eden bir enzim ailesidir. Bazı araştırmacılar GST fonksiyonu azalmasının optik sinir üzerinde oksidatif stresin direkt veya indirekt hasarlayıcı etkilerini kötüleştirdiğini öne sürmüşler ve GST polimorfizmlerinin glokom gelişimi için risk faktörleri olduğunu söylemişlerdir. Buna uygun olarak Suudi Arap hastalarda GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri PEG ile ilişkilendirilmiştir (133). Bunun aksine, bir Türk kohortunda GSTM1, GSTP1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri PES/PEG hastaları ile kontroller arasında farklı bulunmamıştır (134). Ayrıca Yılmaz ve ark (135) Türk popülasyonunda PES ile manganaz süperoksit dismutaz (Mn-SOD) polimorfizmleri arasında bir ilişki bulamamışlardır.

PAAG patogenezinde önemli olan TNF- α 'yı kodlayan TNF- α genindeki polimorfizmlerin hem Pakistan hem de İran popülasyonlarında PEG ile anlamlı derecede ilişkili bulunması psödoeksfolyasyon-ilişkili nörodejenerasyonda immunolojik faktörlerin bir rolü olabileceğini göstermektedir (136,137). Türk ve Avrupalı hastalarda TNF- α polimorfizmleri ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (138,139). Ayrıca daha önceden PAAG patogenezinde bahsedilmiş olan anjiyotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon polimorfizmlerinin dağılımı psödoeksfolyasyon ve kontrol vakaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (140).

Suudi Arabistan'lı PEG hastalarında MYOC, OPTN, CYP1B1, WDR36, OPA1 veya OPA3 gibi diğer glokom tipleri veya diğer kalıtsal optik nöropatilerle ilişkili genlerde bir mutasyon saptanmamıştır. Aynı çalışmada PEG hastalarının az bir kısmında (%10) mitokondriyal DNA mutasyonları saptanmıştır (141). Bu bulgular; tipik glokomla ilişkili genler ve mitokondriyal

anormalliklerin PEM oluşumu ve birikmesi ile ilişkili diğer faktörlere göre PEG açısından daha az önemli olduğunu göstermektedir. Diğer bir çalışmada mitokondriyal haplotip U varlığının Alman popülasyonunda PEG gelişimi için riskin azalmasıyla birlikte olduğu belirtilmiştir, ama bu ilişkinin anlamlılığına dair başka çalışmalar gerekmektedir (142).

2.6 Polimorfizm Analiz Metodları

2.6.1. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

1985 yılında Kary Mullis tarafından geliştirilen ve 1993 yılında kendisine Nobel ödülü kazandıran PCR (Science, 1985, 230:1350), DNA üzerinde sentetik oligonükleotidler ile sınırlandırılmış bölgenin invitro olarak çoğaltılması işlemidir.

PCR, DNA çift zincirinin yüksek ısı ile birbirinden ayrılması (Denatürasyon), DNA zincirlerine komplementer olarak hazırlanmış oligonükleotidlerin hedef DNA bölgesine bağlanması (hibridizasyon) ve kalıp DNA'daki nükleotid dizisine komplementer serbest deoksिनükleotidlerin, oligonükleotidlerin serbest 3 OH uçlarına bağlanarak zincir uzamasının gerçekleştiği (Polimerizasyon) üç basamaktan oluşmaktadır.

Bu üç basamağın arka arkaya 25-30 kez tekrarlanması ile hedef DNA bölgesi $2n$ kadar çoğaltılmış olur (n = döngü sayısı). PCR tekniğinden yola çıkılarak geliştirilen diğer teknikleri kullanarak PCR ile çoğaltılmış DNA bölgesinde; mutasyonlar, di/multi allelik polimorfizmler, DNA'nın nükleotid dizisi, gen ifadesinin kantitasyonu ve kromozomal translokasyon analizi gibi birçok analiz yapılabilmektedir (143).

2.6.2. Multiplex PCR

Aynı reaksiyon içerisinde birden fazla oligonükleotid primer çifti kullanılarak DNA zinciri üzerindeki birden fazla hedef bölgenin aynı anda çoğaltılması işlemidir. Genellikle gen içerisindeki delesyon (örneğin DMD Duchenne Müsküler Distrofi) mutasyonlarının analizinde kullanılmaktadır. Multiplex PCR'da dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, hedef DNA bölgeleri için primer çiftleri tasarlarken amplifiye olacak olan fragment büyüklüklerinin farklı olmasıdır (144).

2.6.3. RFLP/PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism-Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi):

RFLP tekniği özgün bir lokusta polimorfizm tespit etmek için restriksiyon enzimleri ile DNA sarmalında belli bir nükleotid sırasını tanıyıp kesim yapar. İlk restriksiyon enzimi Hamilton Smith tarafından keşfedilmiştir. Bu yöntemde standart PCR işlemi ile çalışılan lokus çoğaltılmakta ve çeşitli kesim enzimleri ile elde edilen PCR parçacığı kesilmektedir. Kesim sonucu oluşan kesim parçacık modellerine göre kesim noktasının varlığı veya yokluğuna göre bireyler arasındaki farklılıklar tespit edilmektedir. Bu yöntemde bireyler arasında tespit edilen polimorfizm, enzim tanıma bölgesinde meydana gelen bir nükleotidin eklenmesi, bir nükleotidin eksilmesi veya bir nükleotidin değişmesi şeklinde ortaya çıkan nokta mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kesim bölgesi genelde 5-10 dizilik bir bölgedir. Sonuçta yapışık uçlar veya kesik uçlar oluşur. Restriksiyon enzimlerinin kesim sonucunda oluşturduğu parçalara restriksiyon parçaları denir. DNA molekülü farklı kesim bölgelerine sahip olabilir. Değişik enzimlerle muamele sonucunda farklı uzunluklarda restriksiyon parçaları oluşur ve bu parçalar jel elektroforezi yoluyla birbirlerinden ayrılabilirler. Bu yöntemde rutin PCR reaksiyonunda olduğu gibi uzun oligonükleotid primerler kullanıldığı için oldukça güvenilir bir çoğaltım yapılmaktadır. Çoğaltılan lokus ya da gen hakkında önceden bilgi sahibi olunmasının gerekliliği tekniğin bir eksikliği olarak ifade edilmektedir. Ayrıca çalışılacak lokuslar için özgün primerlerin hazırlanması zaman ve maliyet gerektiren bir süreçtir. Çalışmanın içeriğine bağlı olarak kullanılacak olan kesim enzimleri de maliyeti artıran diğer unsurlardır (144).

2.6.4. RT- PCR (Real Time PCR)

Bir genin ifadesi, o genden transkribe olan mRNA'nın veya bu mRNA'dan sentezlenen protein ürününün ölçülmesi ile analiz edilebilmektedir. RT-PCR teknik olarak, ilgilenilen genin ifadesinin cDNA üzerinden çoğaltılarak analiz edilmesidir.

mRNA, retroviruslardan izole edilen reverstranskriptaz enzimi ile cDNA (komplementer DNA) çevrildikten sonra bu cDNA'nın PCR ile amplifikasyon

işlemine RT-PCR denir. PCR ürünü agaroz jelde yürütülür ve elde edilen bandın yoğunluğu, her dokuda ifade edildiği bilinen kontrol genlerinin (housekeeping genler) ifadesi ile karşılaştırılır.

Bu yöntem semikantitatif RT-PCR olarak isimlendirilir. Bu yöntem genellikle herhangi bir genin bir dokuda ifade edilip edilmediğinin veya ifadedeki değişikliğin kantitatif analizi için kullanılır. Ayrıca, mRNA işlenmesi sırasında splicing hatalarının olup olmadığı da analiz edilebilir.

Genlerin ifadelerinin karşılaştırmalı analizi için daha hassas olduğu bilinen kantitatif RT-PCR yöntemleri (Real-Time PCR) kullanılmaktadır (144).

2.6.5. DNA Squence (Dizi Analizi)

Gen içinde daha önce tanımlanmamış mutasyonlar aranıyor ise, gen önce bir ön tarama metodu ile incelenerek gen içindeki hedef bölgeler saptanır. Daha sonra hedef bölgeler DNA dizi analizi ile incelenerek mutasyonlar saptanabilir.

DNA'daki nükleotid dizilimlerinin doğrudan kimyasal olarak analizi ilk kez 1960 larda geliştirilmişse de, 1970 lerde farklı gruplar tarafından iki farklı DNA dizi analiz yöntemi geliştirilmiştir. Allan Maxam ve Walter Gilbert'in geliştirdiği kimyasal yöntem DNA'nın belirli nükleotidlerden kırılmasına dayanmaktadır.

1980 yılında kendilerine kimya alanında Nobel ödülü kazandıran Walter Gilbert ve Frederick Sanger'in yönteminde belirli bir nükleotid ile sonlanan bir DNA zincirinin sentezi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde DNA'nın yapısında yer alan her bir nükleotid lazer ışını altında farklı renk veren floresans özellikteki boyalar ile işaretlenmiştir. Dideoksinükleotid yöntemi ile sentezlenen kısa DNA zincirleri kapiler elektroforezden geçerken büyüklüklerine göre ayrılırlar ve bu süreçte lazer ışını altında bir CCD kamera nükleotidlerin verdikleri floresans ışınları kaydederek 4 renkli kromatogram oluşturur. Kalıp DNA'daki nükleotidlerin hepsi okunduktan sonra bilgisayar aracılığı ile dizilim analiz edilir (145).

2.6.6. LightCycler Floresan PCR

Real time PCR ile melting curve analizi (ergime eğrisi analizi), tek nükleotid polimorfizmini (SNP) tanımlanmasında güçlü bir methoddur. Bazı hastalıklarla ilişkilendirilmiş SNP'lerin sıklığı ilgili genin spesifik dizisinde saptanması önemlidir. Melting curve analizinde tasarlanan birçok prob, SNP saptanılmasında kullanılmaktadır. Bunlardan son zamanlarda kullanılan Hibrid probe tek nükleotid polimorfizmlerinin saptamasında kullanılmaktadır. Bizimde çalışmamızda kullandığımız Hibrid probe temelli yapılan Melting curve analizinde ilgili gene spesifik nükleotid dizisindeki değişikliği floresan ışımaya derecesi-sıcaklık eğrisinde yabancı ve mutant tipler genotiplenir. Bu yöntem probe temelli bir genotipleme yöntemidir. Real time PCR cihazında ısı farklılığına göre ve problemlerin floresan ışımaya düzeyine göre incelenmesi esasına dayanır.

LightCycler floresan PCR yöntemi (Roche, Mannheim, Almanya) alışılmış polimeraz zincir reaksiyonunu floresan ölçüm sistemi ile kombine ederek, DNA amplifikasyonunun eşzamanlı izlenmesini sağlamaktadır. Bu yöntemde, normal PCR'da kullanılan primerlere ek olarak, floresan işaretli iki prob kullanılmıştır. Problemlardan bir tanesi, polimorfizm içeren bölgeye spesifik dizayn edilirken, diğeri hemen bunun yakınında (1 baz çifti uzaklıkta) yerleştirilmiştir. Bu yöntemde genotiplerin ayırt edilmesi melting curve analizi ile gerçekleştirilmektedir. Bunun için, PCR'da DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık çok yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulmuştur. Sıcaklık yükseltilmesi sırasında normal dizi ile polimorfizm içeren dizinin ayırımı gerçekleşmektedir. Polimorfizm içeren dizi ile floresan işaretli prob arasında oluşan dupleks yanlış bir eşleşme (mismatch) içerdiğinden, normal dizi ile prob arasında oluşan duplekse oranla daha az stabildir. Bu durum, polimorfizm içeren dupleksin daha düşük bir ergime noktasına (melting point) sahip olmasına ve dolayısıyla sıcaklık yükseltilmesi sırasında daha düşük bir sıcaklıkta ayrışmasına yol açmaktadır. Matematiksel bir dönüşüm kullanılarak erime eğrilerinden floresan değerinin negatif türevinin sıcaklığa göre değişimini

veren profiller elde edilmekte ve değişik allellere ait farklı erime sıcaklıkları gösteren tepeler izlenmektedir (146).

Çalışmamızda LOXL1 geninde PES/PEG ile ilişkisi tanımlanmış olan ekzon 1'de iki adet (rs3825942, rs1048661) ve intron 1'de bir adet (rs2165241) toplamda üç adet polimorfizm, kontrol grupları ile birlikte popülasyonumuzdaki tespiti için LightCycler Floresan PCR yönteminin pratikliği ve güvenilirliği dikkate alınarak kullanılması uygun bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya Mayıs 2011 - Ocak 2012 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hast. ABD Glokom Birimi'ne başvuran 40 yaş üstü 58 PEG olgusu ve 48 PES olgusu ile rutin göz muayenesine gelen sağlıklı 171 kişiden oluşan toplam 277 kişi dahil edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28 Haziran 2010 tarihli, 2010/76 sayılı karar ile onay alındı.

Araştırma kapsamında tüm olgular sistemik hastalıklar (diabet, hipertansiyon, tiroid, romatizmal hastalıklar ve diğer) ve kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı. Olguların oftalmolojik muayenelerinde: refraksiyon kusuru, Snellen eşelinde görme keskinliği, göz içi basınç (GİB) (Goldmann aplanasyon tonometrisi ile iki kez) ölçümü, biomikroskopik muayenesi (sikloplejik damla ile pupilla dilatasyonu sağlanarak), fundus değerlendirilmesi 78D Volk lens ile yapıldı ve cup/disk (C/D) oranı kaydedildi. Görme alanı ölçümleri Zeiss Humphrey Germany alan analizörü ile (White to white threshold perimetri 30-2 programı) değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre olgular üç gruba ayrıldı. PES grubuna alınma kriteri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nın altında bulunması 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunması, 3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5' den az ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2 den düşük olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde hasar olmaması. PEG grubuna alınma kriteri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nın üstünde bulunması 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunması,3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5' den çok ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2 den yüksek olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde karakteristik glokomatöz hasar olması. Kontrol grubuna alınma kriterleri: 1) düzeltilmiş GİB değeri 21 mmHg'nın altında bulunması 2) lens ön kapsülünde ve/veya pupil kenarında PEM bulunmaması,3) optik disk vertikal C/D oranı 0.5' den az ve iki göz arasında C/D asimetrisi 0.2 den düşük olması 4) Standart 30-2 görme alanı testinde hasar olmaması olarak değerlendirilmiştir.

LOXL-1 gen polimorfizmi araştırılması amacıyla antekübital bölgeden venöz kan örneği alınarak NaEDTA'lı tüplerle -20° C'de saklanmıştır.

3.2. Kan Örneklerinden DNA Elde Edilmesi

Kan örneklerinden DNA elde edilmesinde Roche Magna Pure Compact robotik DNA izolasyon sistemi kullanılmıştır. Kan örnekleri için robotik sistemdeki protokol aynen uygulanmıştır. Kan örnekleri doğrudan robotik DNA izolasyon sistemine yüklenmiştir. Sample volume 200 µl, elution volume 100 µl ve "DNA isolation blood" protokolü seçilmiştir. Robotik sistemde proteinaz K, yıkama solüsyonları ve DNA'yı tutmak için manyetik parçacıkların ve pipetaj için boş kuyucukların bulunduğu bir kartuş sistemi, pipet uçlarının yerleştirilmesi için tip trayler ve örnek ve elüsyon tüpleri için bir rak bulunmaktadır. Robotik sisteme kartuş ve tip trayler yerleştirilip örnek ve elüsyon tüpleri koyulduktan sonra bütün işlemleri otomatik gerçekleştirilmiştir. İşlem her 8 kan örneği için yaklaşık 25 dakika sürmüştür ve elde edilen DNA örnekleri -20° C'de saklanmıştır.

3.3. İzole Edilen DNA Örneklerinin Real Time PCR ile Amplifikasyonu ve Melting Analizi

Araştırılacak olan SNP'leri kapsayan bölgelerin Roche LightCycler 480 Real Time PCR ile çoğaltılmasından sonra, SNP'lere özgü dizayn edilmiş hibrid prob kitleri kullanılarak real-time PCR cihazında melting curve analizi gerçekleştirilmiştir. Melting curve analizi ile ilgili bölgelerdeki SNP'ler melting ısı değerlerindeki farklılıklar değerlendirilerek yabancıl ve mutant tiplerin ayrımı yapılmıştır. Melting curve analizi için ilgili SNP'lere yönelik olarak hazırlanmış 384 RXN Molbiol LightSNiP® Kitleri kullanılarak ticari firmanın önerdiği şartlarda reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon mixleri ticari firmanın önerdiği LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe ile hazırlandıktan sonra (Tablo 3.1) platelere konulmuş ve üzerine önceden hazırlanan DNA'lar eklenmiştir. Real-time PCR cihazında ticari firma tarafından önerilen program kullanılmıştır (Tablo 3.2).

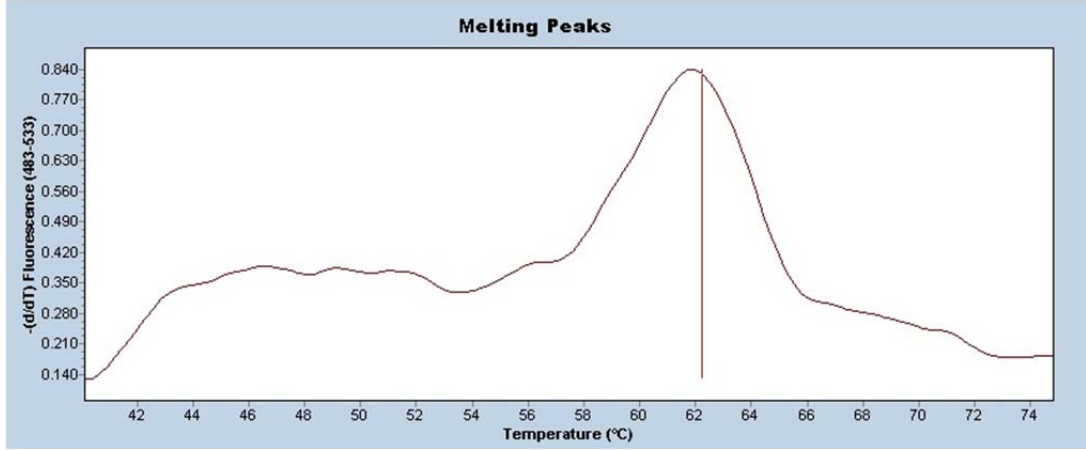
Tablo 3.1. Reaksiyon mix hazırlama prosedürü

10 µl reaksiyon karışımı		LightCycler 480 Ayarları
H ₂ O	5.2 µl	Blok Tipi: 384 or 96
Ayıraç karışım (probe)	0.5 µl	Belirleme biçimi: Örnek Probe
FastStart DNA Master	1.0 µl	LightCycler 480 cihaz I: 483-533 nm
MgCl (25 nM)	0.8 µl	LightCycler 480 cihaz II: 465-510 nm
DNA (örnek)	2.5 µl	
Son hacim	10.0 µl	

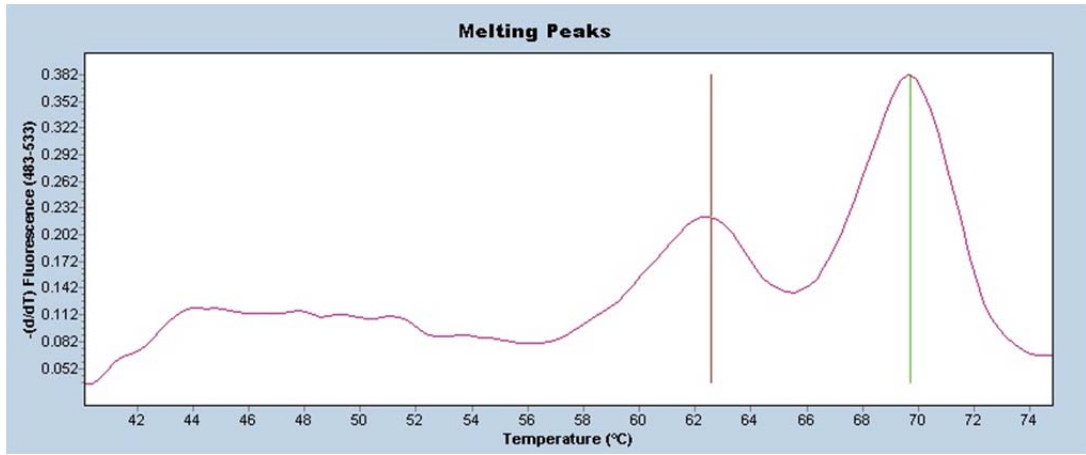
Tablo 3.2. LightCycler 480 Programlanması

Program	Denatürasyon		Döngü		Ergime			Soğutma
Parametre								
Analiz Modu	Yok		Ölçüm		Ergime eğrileri			Yok
Döngü	1		45		1			1
Bölüm	1	1	2	3	1	2	3	1
Hedef (°C)	95	95	60	72	95	40	75	40
Hold (dd:ss)	10:00	00:10	00:10	00:15	00:30	02:00	00:00	00:30
Yokuş Oranı (°C/s)	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Yakalama Modu	Yok	Yok	Tek	Yok	Yok	Yok	Devamlı	Yok
Yakalama (per°C)	-	-	-	-	-	-	3	-

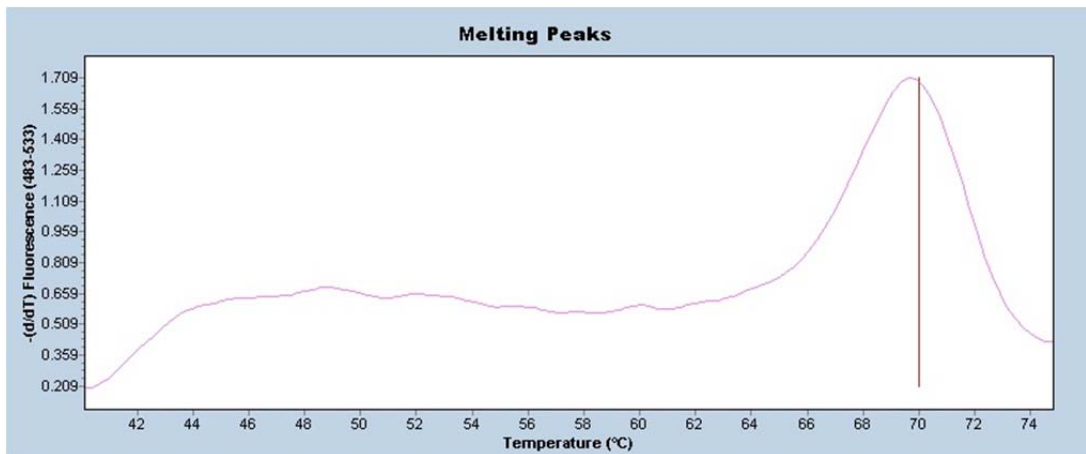
Çalışmada melting curve analizinde ilgili bölgelerdeki SNP'lerdeki ısı değerleri arası farklılıklar şekil 3.1-3.9'da gösterilmiştir.



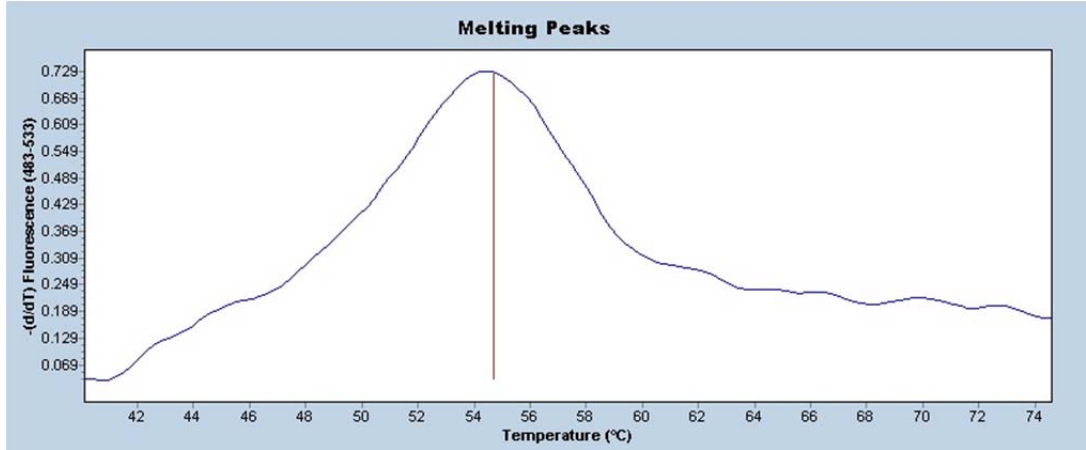
Şekil 3.1. rs3825942 SNP için GG genotipi



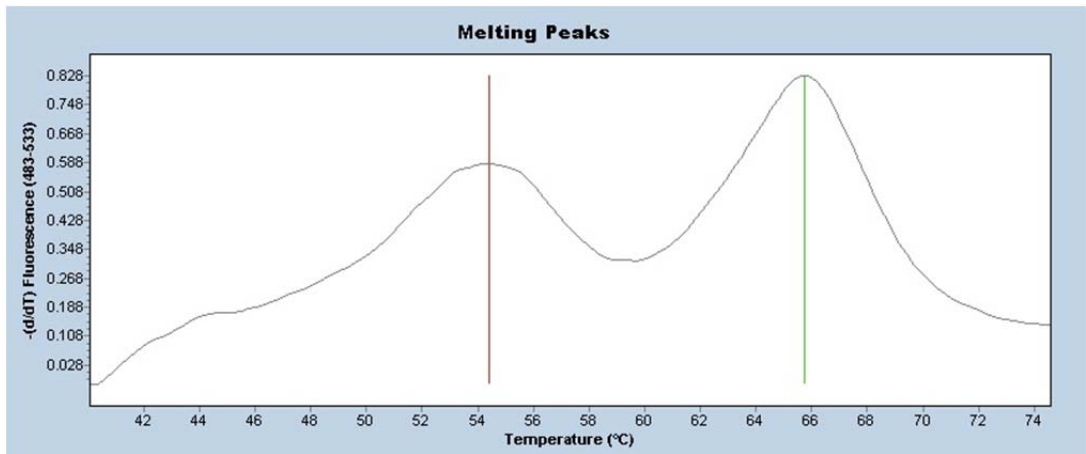
Şekil 3.2. rs3825942 SNP için GA genotipi



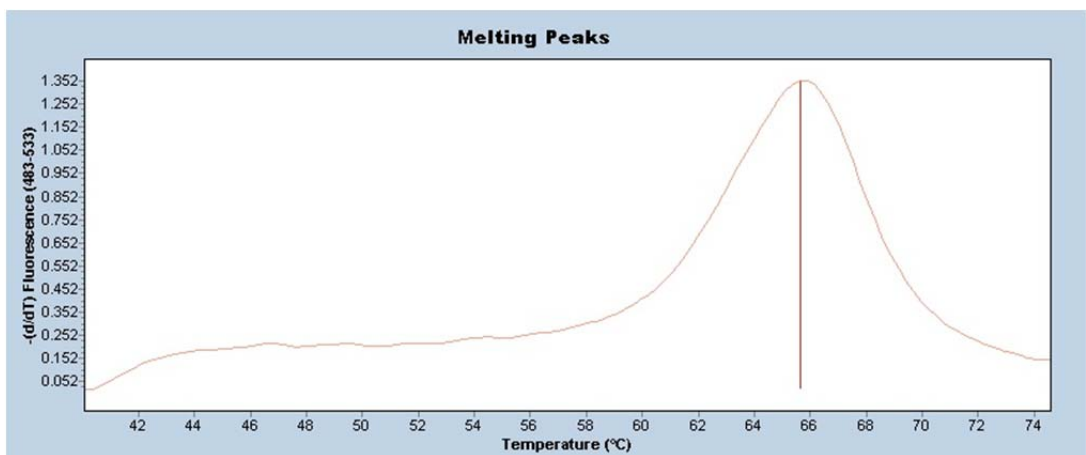
Şekil 3.3. rs3825942 SNP için AA genotipi



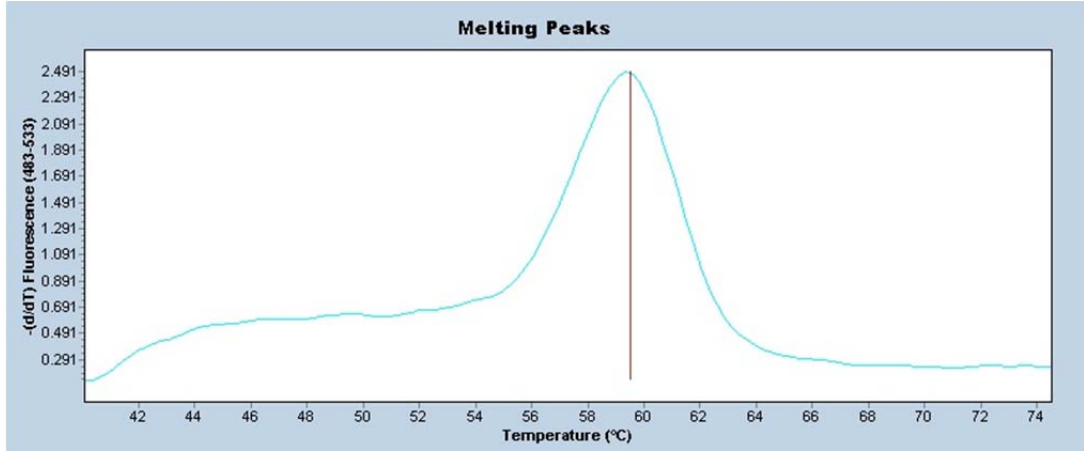
Şekil 3.4. rs1048661 SNP için GG genotipi



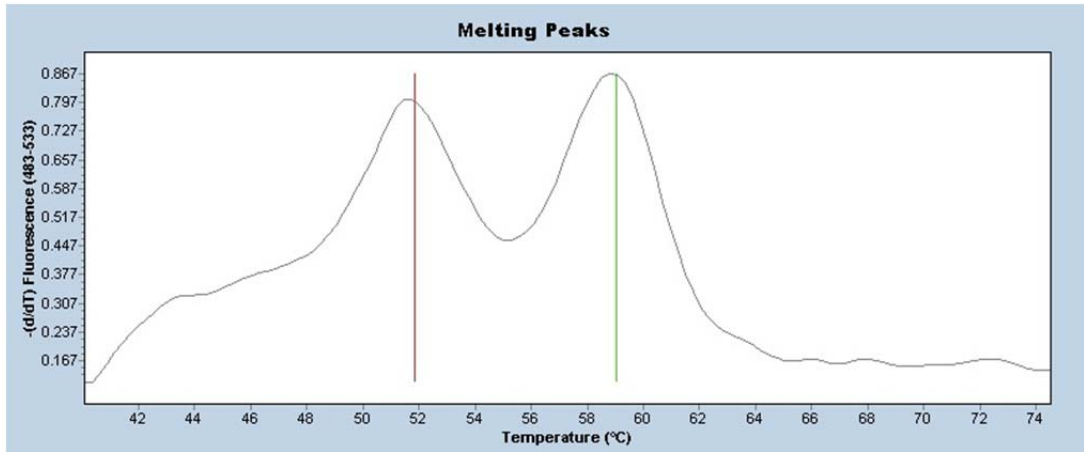
Şekil 3.5. rs1048661 SNP için GT genotipi



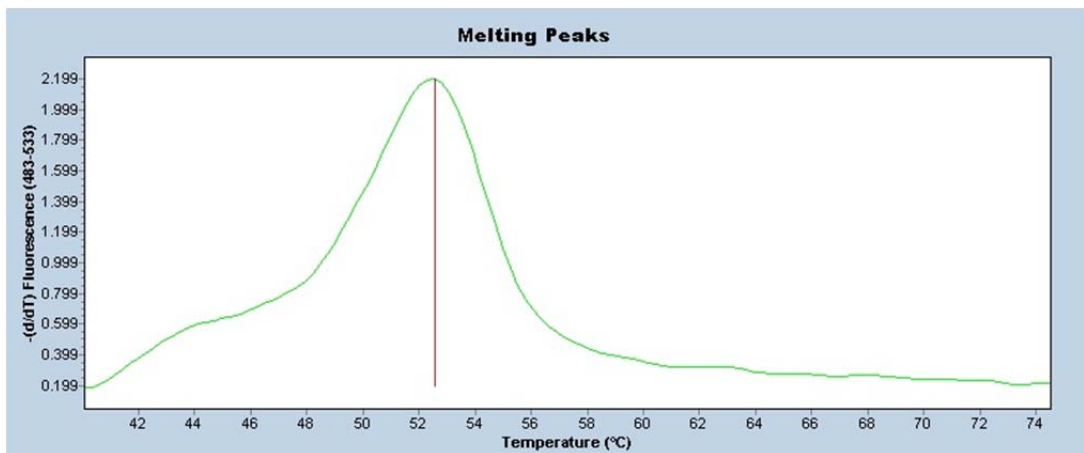
Şekil 3.6. rs1048661 SNP için TT genotipi



Şekil 3.7. rs2165341 SNP için TT genotipi



Şekil 3.8. rs2165341 SNP için CT genotipi



Şekil 3.9. rs2165341 SNP için CC genotipi

Çalışma sırasında her bir allel için farklı ısılarda floresan sinyal oluşmuş olup rs3825942 için 62,21⁰C'de oluşan sinyal G alleli, 69,73⁰C'de oluşan A alleli olarak; rs 1048661 için 54,42⁰C'de oluşan sinyal G alleli, 65,82⁰C'de oluşan T alleli olarak; rs2165241 için 52,34⁰C'de oluşan sinyal C alleli, 59,30⁰C'de oluşan T alleli olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Her bir genotipin görülme sıklığı yüzde değer olarak hesaplandı. Her bir alele ait gen frekansları bulunarak çalışılan populasyonun denge kontrolü Hardy-Weinberg ve χ^2 testleri ile belirlendi. Bulunan sonuçlar tablo 3.3 ve 3.4 gösterilmiştir. (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 20.0 for Windows paket program kullanılmıştır. Yas, GiB ve C/D değişkenleri için Spiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Bu değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplararası farklılık gösteren değişkenler için Dunn's Çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan(%25-%75) yüzdeler şeklinde tablolarda gösterilmiştir. Gruplar arası allel ve genotip değişkenler açısından Pearson ve Yates χ^2 testi yapılmış sıfır Hipotezin reddi için $p < 0.05$ değeri yeterli kabul edilmiştir. Odd's ratio (%95 CI) değerleri hesaplanmış frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Gruplar arası allel ve genotip değişkenleri için Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Prediktif ve Negatif Prediktif oranları hesaplanmıştır, %80 ve üstü anlamlı olarak kabul edilmiştir. Stata 11.1 paket programı ile gruplar arası allel ve genotip değişkenleri literatürdeki yayınlar ve çalışmamızdaki sonuçlar birleştirilerek Fix Model Mantel Haenszel Meta Analizi, Random Model Mantel Haenszel Meta Analizi (OR: Odds Ratio) ve Random Model Mantel Haenszel Meta Analizi (RD: Risk Difference) yapılmıştır. Forest grafiği ile gösterilmiştir.

Tablo 3.3. PES/PEG grupları Hardy-Weinberg eşitliği sonuçları

SNP	Gözlenen frekanslar	Beklenen frekanslar	χ^2	p değeri	Alleller	Allel frekansları
rs3825942						
GG	106 (1.00)	106.0	0	p>0.05	G	1
GA	0 (0.00)	0			A	0
AA	0 (0.00)	0				
rs1048661						
GG	78 (0.74)	79.84	2.45	p>0.05	G	0.86
GT	28 (0.26)	24.30			T	0.13
TT	0 (0.00)	1.84				
rs2165341						
TT	65 (0.61)	64.99	0	p>0.05	T	0.78
CT	36 (0.34)	36.02			C	0.22
CC	5 (0.05)	4.99				

Tablo 3.4. Kontrol grubu Hardy-Weinberg eşitliği sonuçları

SNP	Gözlenen frekanslar	Beklenen frekanslar	χ^2	p değeri	Alleller	Allel frekansları
rs3825942						
GG	108 (0.63)	108.96	0.21	p>0.05	G	0.80
GA	57 (0.33)	55.08			A	0.20
AA	6 (0.04)	6.96				
rs1048661						
GG	87 (0.51)	82.81	2.29	p>0.05	G	0.70
GT	64 (0.37)	72.37			T	0.30
TT	20 (0.12)	15.81				
rs2165341						
TT	31 (0.19)	32.89	.035	p>0.05	T	0.44
CT	88 (0.51)	84.21			C	0.56
CC	52 (0.30)	53.89				

4. BULGULAR

Çalışma Mayıs 2011 - Ocak 2012 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hast. ABD başvuran 40 yaş üstü 48 PES ve 58 PEG olgusu ile 171 kontrol grubundan oluşan toplam 277 kişi üzerinde yapılmıştır. Olguların demografik ve klinik dağılımları tablo 4.1'de gösterilmiştir.

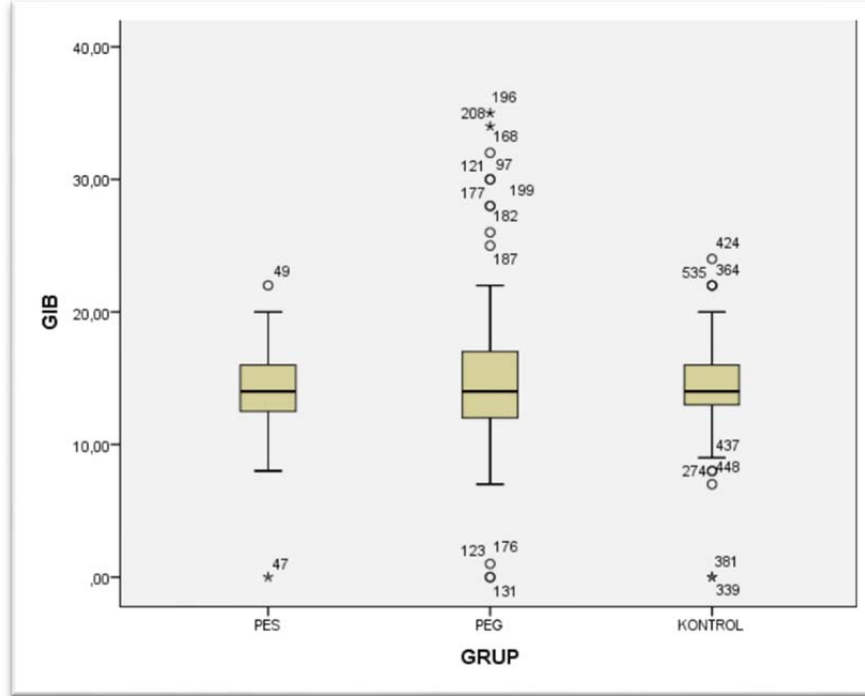
Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	PES (n=48)	PEG (n=58)	KONTROL (n=171)	p
Ort. Yaş	68	69	67	0.060
Ort Yaş median	66.5-70	68-73.25	64-70	
En düşük	54	52	52	
En yüksek	85	86	86	
Erkek (n/%)	21 (0.44)	38 (0.66)	69 (0.41)	
Kadın (n/%)	27 (0.56)	20 (0.34)	101 (0.59)	
Tek Taraflı (n/%)	36 (0.75)	39 (0.67)	-	
İki Taraflı (n/%)	12 (0.25)	19 (0.23)	-	
Ort. GİB (mmHg)	14	14	14	0.314
Ort. GİB median (mmHg)	12.5-16	12-17	13-16	
En yüksek GİB (mmHg)	21	35	21	
Ort. C/D	0,1	0,6	0,2	
Ort C/D median	0-0,2	0.4-0.8	0.2-0.325	0.0001

Olguların yaşları PES grubunda 54 ile 85 (ort. 68 median 66.5-70) arasında, PEG grubunda 52 ile 86 (ort.69, median 68-73.25) arasında, kontrol grubunda ise 52 ile 86 (ort.67, median 64-70) arasında değişmektedir. Grupların yaş dağılımları arasında fark bulunmamaktadır ($p=0.060$). Olguların cinsiyete göre dağılımı PES grubunda % 56'sı kadın %44'ü erkek, PEG grubunda % 34'ü kadın %66'sı erkek, kontrol grubunda ise grubunda % 59'u kadın %41'i erkek idi.

PES grubunda PEM olguların %75'inde, PEG grubunda ise olguların %67'inde tek gözde bulunmaktaydı. GİB değeri açısından irdelendiğinde PES grubunda en yüksek 21 mmHg, PEG grubunda 35 mmHg, kontrol grubunda 21 mmHg ölçülmüş olup ortalama GİB PES grubunda 14 mmHg (median 12.25-16), PEG grubunda (medikal tedavi ile kontrol altında) 14 mmHg (median 12-17) ve kontrol grubunda 14 mmHg (median 13-16) idi.

Grupların GİB değer dağılımları farklı değildi ($p=0.314$). Gruplar arası GİB dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Olguların gruplara göre GİB dağılımı

Olguların Cup/Disk (C/D) oranları değerlendirildiğinde PES grubunda ortalama C/D 0.1 (median 0-0.2), PEG grubunda 0.6 (median 0.4-0.8) ve kontrol grubunda 0.2 (0.2-0.375) olarak bulundu.

Olguların eşlik eden hastalıklara göre dağılımları tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların eşlik eden hastalıklara göre dağılımları

	PES (n=48)	PEG (n=58)	KONTROL (n=171)
DM (n/%)	13 (0.27)	8 (0.36)	50 (0.29)
HT (n/%)	21 (0.43)	19 (0.32)	60 (0.35)
Diğer (n/%)	5 (0.10)	5 (0.08)	19 (0.11)

Olguların eşlik eden hastalıkları PES grubunda %27 DM, %43 HT ve %10 diğer (astım, KAH, BCC, KRY, Sjögren); PEG grubunda %36 DM, %32 HT ve %8 diğer (astım, KAH, KRY, prostat); kontrol grubunda ise %29 DM,

%35 HT ve %11 diğer (Behçet, KAH, KRY, prostat, RA, tiroid) olarak kaydedildi.

Çalışmadaki olgularda LOXL1 geninin 3 SNP (rs3825942, rs1048661, rs2165241) analizi sonucu ulaşılan tekli genotipik sonuçlar Tablo 4.3'te verilmiştir. İncelenen gruplarda LOXL1 geni polimorfizmi bakımından Hardy-Weinberg dengesinde olduğu sonucuna varıldı (tablo 3.3 ve 3.4). Bu sonuçlara göre hem PEG hem PES hem de kontrol grubunda rs3825942'de G>A değişimi, rs1048661'de G>T değişimi ve rs2165241'de C>T değişimi saptanmıştır.

Tablo 4.3. Olguların genotipik dağılımları

	rs3825942			rs1048661			rs2165241		
	GG	GA	AA	GG	GT	TT	CC	CT	TT
PES (n=48)	48	0	0	32	16	0	2	18	28
PEG (n=58)	58	0	0	46	12	0	3	18	37
PEG/PES (n=106)	106	0	0	78	28	0	5	36	65
Kontrol (n=171)	108	57	6	87	64	20	52	88	31

Çalışma kapsamında olgulardaki LOXL1 geni rs3825942, rs1048661 ve rs2165241 SNP'lerin allel ve genotipik frekansları ve gruplara göre analizi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Allel ve genotiplerin PES,PEG ve kontrol gruplarına göre analizi

SNP	Kontrol (n=171)	PES (n=48)	PEG (n=58)						
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942									
Allel									
G	273 (0.79)	96 (1.00)	21.495	3.54x10 ⁻⁶	∞	116 (1.00)	26.001	3.41x10 ⁻⁷	∞
A	69 (0.21)	0 (0.00)							
Genotip									
GG	108 (0.63)	48 (1.00)	23.061	1.57x10 ⁻⁶	∞	58 (1.00)	23.660	1.45x10 ⁻⁶	∞
GA	57 (0.33)	0 (0.00)							
AA	6 (0.04)	0 (0.00)							
rs1048661									
Allel									
G	238 (0.69)	80 (0.83)	7,117	0.008	2.18 (1.21-3.91)	104 (0.89)	18,438	1.75x10 ⁻⁵	3.78 (1.99-7.18)
T	104 (0.31)	16 (0.17)							
Genotip									
GG	87 (0.51)	32 (0.67)	3,156	0.076	1.93 (0.98-3.77)	46 (0.79)	13,237	2.75x10 ⁻¹⁴	3.71 (1.83-7.47)
GT	64 (0.37)	26 (0.33)							
TT	20 (0.12)	0 (0.00)							
rs2165341									
Allel									
T	150 (0.44)	74 (0.77)	33,114	8.69x10 ⁻⁹	4.30 (2.55-7.25)	92 (0.75)	43,685	3.85x10 ⁻¹¹	4.90 (2.98-8.06)
C	192 (0.56)	22 (0.23)							
Genotip									
TT	31 (0.19)	28 (0.58)	28,771	8.15x10 ⁻⁸	6.32 (3.16-12.64)	37 (0.63)	41,100	1.45x10 ⁻¹⁰	7.95 (4.10-15.42)
CT	88 (0.51)	18 (0.38)							
CC	52 (0.30)	2 (0.04)							

PES ve PEG grupları arasındaki allelik ilişki tablo 4.5'te, psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu arasındaki allel ve genotip ilişkisi tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.5. PES ve PEG grupları arasındaki allel ilişkisi

SNP	PES (n=48)		PEG (n=58)		
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942					
G	96 (1.00)	116 (1.00)	0.018	0.894	∞
A	0 (0.00)	0 (0.00)			
rs1048661					
G	80 (0.83)	104 (0.89)	1.831	0.176	1.73 (0.776-3.870)
T	16 (0.17)	12 (0.11)			
rs2165341					
T	74 (0.77)	92 (0.75)	0.153	0.695	1.14 (0.60-2.19)
C	22 (0.23)	24 (0.25)			

Tablo 4.6. PES/PEG ve Kontrol Grupları Arasındaki Allel ve Genotip İlişkisi

SNP	Kontrol (n=171)		PES/PEG (n=106)		
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942					
Allel					
G	273 (0.79)	212 (1.00)	48.857	2.75×10^{-12}	∞
A	69 (0.21)	0 (0.00)			
Genotip					
GG	108 (0.63)	106 (1.00)	47.885	2.75×10^{-12}	∞
GA	57 (0.33)	0 (0.00)			
AA	6 (0.04)	0 (0.00)			
rs1048661					
Allel					
G	238 (0.69)	184 (0.88)	21,337	3.85×10^{-6}	2.87 (1.81-4.54)
T	104 (0.31)	28 (0.12)			
Genotip					
GG	87 (0.51)	78 (0.74)	14,010	1.82×10^{-4}	2.69 (1.59-4.55)
GT	64 (0.37)	28 (0.26)			
TT	20 (0.12)	0 (0.00)			
rs2165341					
Allel					
T	150 (0.44)	166 (0.78)	63,356	1.72×10^{-15}	4.62 (3.17-6.82)
C	192 (0.56)	46 (0.22)			
Genotip					
TT	31 (0.19)	65 (0.61)	53,906	2.10×10^{-12}	7.16 (4.12-12.43)
CT	88 (0.51)	36 (0.34)			
CC	52 (0.30)	5 (0.05)			

rs3825942 SNP'nde PES ve PEG gruplarında riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleine rastlanmadı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.894$). Kontrol grubunda G alleli olguların %79'unda A alleli %21'inde saptandı. Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. Kontrol grubunda %63'ü GG genotipine sahipti, %33'ünde GA ve %4'ünde AA genotipi vardı.

rs3825942 SNP'nde PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=3.54 \times 10^{-6}$ $\chi^2=21.495$; $p=3.41 \times 10^{-7}$ $\chi^2=26.001$). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında G alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=2.75 \times 10^{-12}$ $\chi^2=48.857$). PES ve PEG için GG genotipi GA/AA genotipi için karşılaştırıldığında GG genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=1.57 \times 10^{-6}$ $\chi^2=23.061$; $p=1.45 \times 10^{-6}$ $\chi^2=23.660$). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu GG genotipi GA/AA genotipi için karşılaştırıldığında GG genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=2.75 \times 10^{-12}$ $\chi^2=487.885$).

rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli PES grubunda olguların %83'ünde, PEG grubunda olguların %89'unda saptandı. T alleli PES grubunda olguların %17'sinde, PEG grubunda olguların %11'inde saptandı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1.831$). Kontrol grubunda olguların %69'unda G alleli %31'inde T alleli tespit edildi. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubu olguların %67'si GG, %33'ü GT; PEG grubu olguların %79'u GG, %21'i ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı. Kontrol grubu olguların %51'i GG, %37'si GT ve %12'si TT genotipindeydi.

rs1048661 SNP'nde PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ile ilişki tespit edildi ($p=0.008$ OR=2.18 %95CI=1.21-3.91; $p=3.41 \times 10^{-7}$ OR=3.78 %95CI=1.99-7.18). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında G alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=3.85 \times 10^{-6}$ OR=2.87 %95CI=1.81-4.54). PES için GG genotipi GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulunamadı ($p=0.076$ OR=1.93 %95CI=0.98-3.77). PEG için GG genotipi

GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulundu ($p=2.75 \times 10^{-14}$ OR=3.71%95CI=1.83-7.47). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulundu ($p=1.82 \times 10^{-4}$ OR=2.69 %95CI=1.59-4.55).

rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli PES grubunda olguların %77'sinde, PEG grubunda olguların %75'inde saptandı. C alleli PES grubunda olguların %23'ünde, PEG grubunda olguların %25'inde saptandı. İki grup arasında T alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.695$). Kontrol grubunda olguların %44'ünde T alleli %56'sında C alleli tespit edildi. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubu olguların %58'i TT, %38'i CT ve %4'ü CC; PEG grubu olguların %63'ü TT, %31'i CT ve %5'i CC genotipindeydi. Kontrol grubu olguların %19'u TT, %51'i CT ve %30'u CC genotipindeydi.

rs2165341 SNP'nde PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan T alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=8.89 \times 10^{-9}$ OR=4.30 %95CI=2.55-7.25; $p=3.85 \times 10^{-11}$ OR=4.90 %95CI=2.98-8.06). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında T alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=1.72 \times 10^{-15}$ OR=4.62 %95CI=3.17-6.82). PES için TT genotipi CT/CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=8.15 \times 10^{-8}$ OR=6.32 %95CI=3.16-12.64). PEG için TT genotipi CT/CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=1.45 \times 10^{-10}$ OR=7.95 %95CI=4.10-15.42). Psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=2.10 \times 10^{-12}$ OR=7.16 %95CI=4.12-12.43).

Çalışma kapsamında her üç SNP'deki riskli allel ve genotiplerin ayırt edici hassasiyeti tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. SNP'lerdeki riskli allel ve genotiplerin ayırt edici hassasiyeti

SNP	SE	SP	PPV	NPV
rs3825942				
Allel G	1.00 (0.98-1.00)	0.20 (0.19-0.20)	0.437 (0.43-0.44)	1.00 (0.94-1.00)
Genotip GG	1.00 (0.96-1.00)	0.37 (0.34-0.37)	0.49 (0.47-0.49)	1.00 (0.93-1.00)
rs1048661				
Allel G	0.87 (0.82-0.90)	0.30 (0.28-0.33)	0.44 (0.41-0.45)	0.79 (0.72-0.85)
Genotip GG	0.74 (0.66-0.80)	0.49 (0.44-0.53)	0.47 (0.42-0.52)	0.75 (0.68-0.81)
rs2165241				
Allel T	0.78 (0.73-0.83)	0.56 (0.53-0.59)	0.52 (0.49-0.55)	0.81 (0.76-0.85)
Genotip TT	0.61 (0.54-0.68)	0.82 (0.77-0.86)	0.67 (0.59-0.75)	0.77 (0.73-0.81)

SE: sensitivite, SP: spesivite, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Çalışma kapsamında rs3825942 SNP'nde hem G alleli hem de GG genotipi için duyarlılığı yüksek (1.00), özgüllüğü düşük (0.20) olarak bulunmuştur. rs1048661 SNP'nde duyarlılık G alleli için yüksek (0.87), GG genotipi için düşük (0.74), özgüllüğü her ikisi içinde düşük olarak bulunmuştur (0.30, 0.49). rs2165241 SNP'nde hem T alleli için hem de TT genotipi için duyarlılığı düşük (0.78, 0.61); T alleli için özgüllüğü düşük (0.56), TT genotipi için özgüllüğü yüksek (0.82) olarak bulunmuştur.

Psödoeksfolyatif hastaları sağlıklı kişilerden ayırt etmede rs3825942 SNP'i G alleli ve GG genotipi, rs 1048661 SNP'i G alleli değerli; sağlıklı kişileri psödoeksfolyatif hastalardan ayırt etmede rs2165241 SNP'i TT genotipi değerli olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında gruplar arası cinsiyete göre allel ve genotip analizi tablo 4.8 ve 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.8 PES/PEG grubu cinsiyete göre allel ve genotip analizi

SNP	Erkek (n=59)	Kadın (n=47)			
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942					
Allel					
G	118 (1.00)	94 (1.00)	0.000	1.000	∞
A	0 (0.00)	0 (0.00)			
Genotip					
GG	59 (1.00)	47 (1.00)	0.000	1.000	∞
GA	0 (0.00)	0 (0.00)			
AA	0 (0.00)	0 (0.00)			
rs1048661					
Allel					
G	106 (0.90)	78 (0.83)	1.587	0.208	1.812 (0.759-4.358)
T	12 (0.10)	16 (0.17)			
Genotip					
GG	47 (0.80)	31 (0.66)	2.527	0.112	2.022 (0.774-5.320)
GT	12 (0.20)	16 (0.34)			
TT	0 (0.00)	0 (0.00)			
rs2165341					
Allel					
T	89 (0.75)	46 (0.49)	15.871	6.78x10 ⁻⁵	3.202 (1.719-5.989)
C	29 (0.25)	48 (0.51)			
Genotip					
TT	42 (0.71)	23 (0.49)	13.367	0.001	2.578 (1.073-6.246)
CT	5 (0.09)	0 (0.00)			
CC	12 (0.20)	24 (0.51)			

rs3825942 SNP'nde PES ve PEG gruplarında her iki cinsiyette riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleine rastlanmadı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak ölçüm yapılamadı ($p=\infty$). Kontrol grubunda G alleli erkeklerin %78'inde, kadınların %81'inde; A alleli erkeklerin %22'sinde, kadınların %19'unda saptandı. İki cinsiyette arasında G alleli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.450$). Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında her iki cinsiyet de riskli olan GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel olarak ölçüm yapılamadı ($p=\infty$). Kontrol grubunda erkeklerin %61'i GG genotipi, %33'ünde GA ve %6'sında AA genotipi; kadınların %64'ünde GG genotipi, %34'ünde GA genotipi ve

%2'sinde AA genotipi vardı. İki cinsiyette arasında GG genotipi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p=0.426).

Tablo 4.9 Kontrol grubu cinsiyete göre allel ve genotip analizi

SNP	Erkek (n=70)	Kadın (n=101)	χ^2	p değeri
	n (%)	n (%)		
rs3825942				
Allel				
G	109 (0.78)	164 (0.81)	0.570	0.450
A	31 (0.22)	38 (0.19)		
Genotip				
GG	43 (0.61)	65 (0.64)	1.707	0.426
GA	23 (0.33)	34 (0.34)		
AA	4 (0.06)	2 (0.02)		
rs1048661				
Allel				
G	103 (0.74)	135 (0.67)	1.775	0.183
T	37 (0.26)	67 (0.23)		
Genotip				
GG	39 (0.56)	48 (0.47)	1.627	0.443
GT	25 (0.36)	39 (0.39)		
TT	6 (0.08)	14 (0.14)		
rs2165341				
Allel				
T	44 (0.31)	70 (0.35)	0.387	0.534
C	96 (0.69)	132 (0.65)		
Genotip				
TT	12 (0.17)	19 (0.19)	0.379	0.827
CT	20 (0.29)	32 (0.32)		
CC	38 (0.54)	50 (0.49)		

rs1048661 SNP'nde PES ve PEG gruplarında riskli olan G alleli erkeklerin %90'ında, kadınların %83'ünde ve T alleli erkeklerin %10'unda kadınların %17'sinde saptandı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.208). Kontrol grubunda G alleli erkeklerin %74'ünde, kadınların %67'sinde; T alleli erkeklerin %26'sında, kadınların %23'ünde saptandı. İki cinsiyette arasında G alleli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0.183). Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında riskli olan GG genotipi erkeklerin

%80'inde kadınların %66'sında, GT genotipi erkeklerin %20'sinde kadınların %34'ünde saptandı ve her iki cinsiyette TT genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.112$). Kontrol grubunda erkeklerin %56'sında GG genotipi, %36'sında GT ve %8'inde AA genotipi; kadınların %47'sinde GG genotipi, %39'unda GT genotipi ve %14'ünde TT genotipi vardı. İki cinsiyette arasında GG genotipi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.443$).

rs2165341 SNP'nde PES ve PEG gruplarında riskli olan T alleli erkeklerin %75'inde, kadınların %49'unda ve C alleli erkeklerin %25'inde kadınların %51'inde saptandı. İki grup arasında T alleli açısından istatistiksel olarak güçlü ilişki bulundu ($p=6.78 \times 10^{-5}$, $\chi^2=15.871$ OR=3.202). Kontrol grubunda T alleli erkeklerin %31'inde, kadınların %35'inde; C alleli erkeklerin %69'unda, kadınların %65'inde saptandı. İki cinsiyette arasında T alleli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.534$). Genotipik olarak PES ve PEG gruplarında riskli olan TT genotipi erkeklerin %71'inde kadınların %49'unda, CT genotipi erkeklerin %9'unda kadınların hiçbirinde, TT genotipi erkeklerin %20'sinde kadınların %51'inde saptandı. İki grup arasında TT genotipi açısından istatistiksel olarak ilişki saptandı. ($p=0.001$, $\chi^2=10.083$ OR=2.548). Kontrol grubunda erkeklerin %17'sinde TT genotipi, %29'unda CT ve %54'ünde CC genotipi; kadınların %19'unda TT genotipi, %32'sinde CT genotipi ve %49'unda CC genotipi vardı. İki cinsiyette arasında TT genotipi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.827$).

Psödoeksfolyatatif grupta tek taraflı ve iki taraflı PEM görülen olguların genotipik dağılımları tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. PES ve PEG gruplarında olguların gözlerinde PEM'e göre genotip dağılımları

	rs3825942			rs1048661			rs2165241		
	GG	GA	AA	GG	GT	TT	CC	CT	TT
Tek taraflı									
PES (n=36)	36	0	0	24	12	0	1	14	21
PEG (n=39)	39	0	0	32	7	0	3	9	27
İki taraflı									
PEG (n=12)	12	0	0	8	4	0	1	4	7
PES (n=19)	19	0	0	14	4	0	0	9	10

Çalışma kapsamında PEG grubunda tek taraflı ve iki taraflı PEM görülen olguların genotipik ve allel ilişkisi tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. PEG grubunda tek/iki taraflı PEM görülen olgular arasındaki allel ve genotip ilişkisi

SNP	Tek taraflı(n=39)	İki taraflı (n=19)	p değeri
	n (%)	n (%)	
rs3825942			
Allel			
G	68 (1.00)	38 (1.00)	∞
A	0 (0.00)	0 (0.00)	
Genotip			
GG	39 (1.00)	19 (1.00)	∞
GA	0 (0.00)	0 (0.00)	
AA	0 (0.00)	0 (0.00)	
rs1048661			
Allel			
G	71 (0.83)	33 (0.87)	0.525
T	7 (0.17)	5 (0.13)	
Genotip			
GG	32 (0.82)	14 (0.74)	0.502
GT	7 (0.18)	5 (0.26)	
TT	0 (0.00)	0 (0.00)	
rs2165341			
Allel			
T	63 (0.87)	29 (0.76)	0.216
C	9 (0.13)	9 (0.24)	
Genotip			
TT	27 (0.69)	10 (0.53)	0.345
CT	9 (0.23)	9 (0.47)	
CC	3 (0.08)	0 (0.00)	

rs3825942 SNP'nde PEG grubunda tek ve iki taraflı PEM bulunan olguların hepsinde riskli olan G alleli saptandı ve A alleleine rastlanmadı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak hesaplanamadı. ($p=\infty$). Genotipik olarak olarak tek ve iki taraflı PEM bulunan olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel olarak hesaplanamadı. ($p=\infty$).

rs1048661 SNP'nde PEG grubunda riskli G alleli tek taraflı PEM bulunan olguların %83'ünde, iki taraflı PEM bulunan olguların %87'sinde saptandı. T alleli tek taraflı PEM bulunan olguların %17'sinde, iki taraflı PEM bulunan olguların %13'ünde saptandı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.525$). Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde tek taraflı PEM bulunan olguların %82'si GG, %18'i GT; iki taraflı PEM bulunan olguların %74'ü GG, %26'sı ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.502$).

rs2165341 SNP'nde PEG grubunda riskli T alleli tek taraflı PEM bulunan olguların %87'sinde, iki taraflı PEM bulunan olguların %76'sında saptandı. C alleli tek taraflı PEM bulunan olguların %13'ünde, iki taraflı PEM bulunan olguların %24'ünde saptandı. İki grup arasında C alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.216$). Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde tek taraflı PEM bulunan olguların %69'u TT, %23'ü CT ve %8'i CC genotipindeydi. İki taraflı PEM bulunan olguların %53'ü TT, %47'si ise CT genotipindeydi, CC genotipine rastlanmadı. İki grup arasında CC genotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.345$).

Çalışma kapsamında PES ve PEG gruplarında iki taraflı PEM görülen olguların genotipik ve allel ilişkisi tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. PES ve PEG gruplarında iki taraflı PEM görülen olguların arasındaki allel ve genotip ilişkisi

SNP	PES (n=12)	PEG (n=19)	p değeri
	n (%)	n (%)	
rs3825942			
Allel			
G	24 (1.00)	38 (1.00)	∞
A	0 (0.00)	0 (0.00)	
Genotip			
GG	12 (1.00)	19 (1.00)	∞
GA	0 (0.00)	0 (0.00)	
AA	0 (0.00)	0 (0.00)	
rs1048661			
Allel			
G	20 (0.83)	33 (0.87)	0.725
T	4 (0.17)	5 (0.13)	
Genotip			
GG	8 (0.67)	14 (0.74)	0.704
GT	4 (0.33)	5 (0.26)	
TT	0 (0.00)	0 (0.00)	
rs2165341			
Allel			
T	18 (0.75)	29 (0.76)	1.000
C	6 (0.25)	9 (0.24)	
Genotip			
TT	7 (0.58)	10 (0.53)	1.000
CT	4 (0.33)	9 (0.47)	
CC	1 (0.9)	0 (0.00)	

rs3825942 SNP'nde PES ve PEG gruplarında iki taraflı PEM görülen olguların hepsinde riskli olan G alleli saptandı ve A alleleline rastlanmadı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel hesap yapılamadı ($p=\infty$). Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında iki taraflı PEM görülen olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel hesap yapılamadı ($p=\infty$).

rs1048661 SNP'nde iki taraflı PEM görülen olgularda riskli olan G alleli PES grubunda %83, PEG grubunda %87 olarak bulundu. T alleli PES grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %17'sinde, PEG grubunda olguların %13'ünde saptandı. İki grup arasında G alleli açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.725$). Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %67'si GG, %33'ü GT; PEG grubu olguların %74'ü GG, %26'sı ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı. İki grup arasında GG genotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.704$).

rs2165341 SNP'nde iki taraflı PEM görülen olgularda riskli olan T alleli PES grubunda %75, PEG grubunda %76 olarak saptandı. C alleli PES grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %25'inde, PEG grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %24'ünde saptandı. İki grup arasında T alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1.00$). Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %58'i TT, %33'ü CT ve %9'u CC genotipindeydi. PEG grubunda iki taraflı PEM görülen olguların %53'ü TT, %47'si CT genotipindeydi ve CC genotipine rastlanmadı. İki grup arasında TT genotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1.00$).

Çalışma kapsamında psödoeksfolyatif grup ile kontrol grubu arasındaki tek taraflı ve iki taraflı PEM görülen olguların genotipik ve allel ilişkisi tablo 4.13 ve 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.13. PES/ PEG ve kontrol grupları arası tek taraflı ve iki taraflı PEM görülen olguların genotipik ve allel analizi

SNP	Kontrol (n=171)		Tek taraflı PES/PEG (n=75)			İki taraflı PES/PEG (n=31)			
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
<u>rs3825942</u>									
Allel									
G	273 (0.79)	150 (1.00)	33.546	6.96x10 ⁻⁹	∞	62 (1.00)	13.094	0.0002	∞
A	69 (0.21)	0 (0.00)				0 (0.00)			
Genotip									
GG	108 (0.63)	75 (1.00)	35.235	2.92x10 ⁻⁹	∞	31 (1.00)	14.925	0.0001	∞
GA	57 (0.33)	0 (0.00)				0 (0.00)			
AA	6 (0.04)	0 (0.00)				0 (0.00)			
<u>rs1048661</u>									
Allel									
G	238 (0.69)	131 (0.87)	17.506	2.86x10 ⁻⁵	3.03 (1.767-5.136)	53 (0.85)	5.815	0.016	2.573 (1.224-5.441)
T	104 (0.31)	19 (0.13)				9 (0.15)			
Genotip									
GG	87 (0.51)	56 (0.75)	12.122	0.0005	2.846 (1.561-5.188)	22 (0.71)	3.493	0.062	2.360 (1.028-5.420)
GT	64 (0.37)	19 (0.25)				9 (0.29)			
TT	20 (0.12)	0 (0.00)				0 (0.00)			
<u>rs2165341</u>									
Allel									
T	150 (0.44)	129 (0.86)	46.957	7.26x10 ⁻¹²	4.027 (2.670-6.076)	47 (0.76)	21.440	7.26x10 ⁻¹²	4.011 (2.159-7.450)
C	192 (0.56)	41 (0.24)				15 (0.24)			
Genotip									
TT	31 (0.19)	48 (0.64)	48.237	3.75x10 ⁻¹²	8.029 (4.357-14.795)	17 (0.55)	17.548	7.26x10 ⁻¹²	5.484 (2.446-12.294)
CT	88 (0.51)	23 (0.31)				13 (0.42)			
CC	52 (0.30)	4 (0.05)				1 (0.03)			

Tablo 4.14 Psödoeksfolyatif hastalarda tek/iki taraflı PEM görülen olgular arasındaki allel ve genotip analizi

SNP	Tek taraflı(n=75)		İki taraflı (n=31)		
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942					
Allel					
G	150 (1.00)	62 (1.00)	0.000	1.00	∞
A	0 (0.00)	0 (0.00)			
Genotip					
GG	75 (1.00)	31 (1.00)	0.000	1.00	∞
GA	0 (0.00)	0 (0.00)			
AA	0 (0.00)	0 (0.00)			
rs1048661					
Allel					
G	131 (0.87)	53 (0.85)	0.131	0.718	1.171 (0.456-2.951)
T	19 (0.13)	9 (0.15)			
Genotip					
GG	56 (0.75)	22 (0.71)	0.154	0.694	1.206 (0.427-3.365)
GT	19 (0.25)	9 (0.29)			
TT	0 (0.00)	0 (0.00)			
rs2165341					
Allel					
T	129 (0.86)	47 (0.76)	0.000	0.990	1.004 (0.481-2.079)
C	41 (0.24)	15 (0.24)			
Genotip					
TT	48 (0.64)	17 (0.55)	0.776	0.378	1.464 (0.575-3.729)
CT	23 (0.31)	13 (0.42)			
CC	4 (0.05)	1 (0.03)			

rs3825942 SNP'nde tek taraflı ve iki taraflı psödoeksfolyatif gruplarda riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleine rastlanmadı. Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı.

rs3825942 SNP'nde tek taraflı ve iki taraflı psödoeksfolyatif hasta grubu G alleli ve GG genotipi için karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak ölçüm yapılamadı ($p=\infty$).Ttek taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında G alleli ile güçlü ilişki tespit edildi

($p=6.96 \times 10^{-9}$ $\chi^2=33.546$). İki taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında G alleli ile ilişki tespit edildi ($p=0.0002$ $\chi^2=13.094$). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu GG genotipi GA/AA genotipi için karşılaştırıldığında GG genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=2.92 \times 10^{-9}$ $\chi^2=35.235$). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu GG genotipi GA/AA genotipi için karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki tespit edildi ($p=0.0001$ $\chi^2=14.925$).

rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %87'sinde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %85'inde saptandı. T alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %13'ünde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %15'inde saptandı. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %75'i GG, %25'i GT; , iki taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %71'i GG, %29'u ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı.

rs1048661 SNP'nde tek taraflı ve iki taraflı psödoeksfolyatif hasta grubu G alleli ve GG genotipi için karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.718$, $p=0.694$). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ile ilişki tespit edildi ($p=2.86 \times 10^{-5}$ OR=3.03 %95CI=1.767-5.136). İki taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında G alleli ile ilişki tespit edildi ($p=0.016$ OR=2.573 %95CI=1.224-5.41). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta için GG genotipi GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulundu ($p=0.0005$ OR=2.846 %95CI=1.561-5.188). İki taraflı psödoeksfolyatif hasta için GG genotipi GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulunamadı ($p=0.062$ OR=2.360 %95CI=1.028-5.420).

rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %86'sında, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %76'sında saptandı. C alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %14'ünde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %24'ünde saptandı. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek taraflı psödoeksfolyatif

grubu olguların %64'ü TT, %31'i CT ve %5'i CC; iki taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %55'i TT, %42'si CT ve %3'ü CC.

rs2165341 SNP'nde tek taraflı ve iki taraflı psödoeksfolyatif hasta grubu T alleli ve TT genotipi için karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.990$, $p=0.378$). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında riskli olan T alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=7.26 \times 10^{-12}$ OR=4.027 %95CI=2.670-6.076). İki taraflı psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında T alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ($p=3.65 \times 10^{-6}$ OR=4.011 %95CI=2.159-7.450). Tek taraflı psödoeksfolyatif hasta için TT genotipi CT/CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=3.78 \times 10^{-12}$ OR=8.029 %95CI=4.357-14.795). İki taraflı psödoeksfolyatif hasta için TT genotipi CT/CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu ($p=2.80 \times 10^{-5}$ OR=5.484 %95CI=2.446-12.294).

Çalışmada PES ve PEG grubu arasında rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 SNP'lerde riskli genotipleri aynı anda taşıyan hastaların ilişkisi tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. PES ve PEG grubu arasında SNP'lerde riskli genotiplerin (rs3825942GG,rs1048661GG,rs2165341TT)varlığına göre analizi

SNP	PES (n=48)	PEG (n=58)	χ^2	p değeri
	n (%)	n (%)		
rs3825942/rs1048661/rs2165341				
Olanlar	28 (0.58)	37 (0.64)	0.330	0.689
Olmayanlar	20 (0.42)	21 (0.36)		
rs3825942/rs1048661				
Olanlar	32 (0.67)	46 (0.79)	2.160	0.185
Olmayanlar	16 (0.33)	12 (0.21)		
rs1048661/rs2165341				
Olanlar	28 (0.58)	37 (0.64)	0.330	0.689
Olmayanlar	20 (0.42)	21 (0.36)		
rs3825942/rs2165341				
Olanlar	28 (0.58)	37 (0.64)	0.330	0.689
Olmayanlar	20 (0.42)	21 (0.36)		

PES grubunda aynı anda rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar %58, PEG grubunda %64; rs3825942 GG, rs1048661 GG genotipinde olanlar %67, PEG grubunda %79; rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar %58, PEG grubunda %64; rs3825942 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar %58, PEG grubunda %64 olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.689, p=0.185, p=0.689, p=0.689).

Çalışmada psödoeksfolyatif hasta ile kontrol grubu arasında rs3825942, rs1048661 ve rs2165341 SNP'lerde riskli genotipleri aynı anda taşıyan hastaların ilişkisi tablo 4.16'te verilmiştir.

Tablo 4.16. PES/PEG ve kontrol grubu arasında SNP'lerde riskli genotiplerin (rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT) varlığına göre analizi

SNP	PES/PEG (n=106)		KONTROL (n=171)		
	n (%)	n (%)	χ^2	p değeri	OR (%95 CI)
rs3825942/rs1048661/rs2165341					
Olanlar	65 (0.61)	30 (0.17)	55.651	8.65x10 ⁻¹⁴	7.45 (4.22-12.99)
Olmayanlar	41 (0.39)	141 (0.83)			
rs3825942/rs1048661					
Olanlar	78 (0.74)	42 (0.25)	64.049	1.21x10 ⁻¹⁵	8.55 (4.91-14.90)
Olmayanlar	28 (0.26)	129 (0.75)			
rs1048661/rs2165341					
Olanlar	65 (0.61)	30 (0.17)	55.651	8.65x10 ⁻¹⁴	7.45 (4.22-12.99)
Olmayanlar	41 (0.39)	141 (0.83)			
rs3825942/rs2165341					
Olanlar	65 (0.61)	31 (0.18)	53.905	2.10x10 ⁻¹³	7.16 (4.12-12.43)
Olmayanlar	41 (0.39)	140 (0.82)			

Psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki

kişilerin %17'si olarak saptandı. İki grup arasında güçlü ilişki tespit edildi. ($p=8.65 \times 10^{-14}$ OR=7.45 %95CI=4.22-12.99).

Psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs3825942 GG, rs1048661 GG genotipinde olanlar hastaların %74'ü, kontrol grubundaki kişilerin %25'i olarak saptandı. İki grup arasında güçlü ilişki tespit edildi. ($p=1.21 \times 10^{-15}$ OR=8.55 %95CI=4.91-14.90).

Psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki kişilerin %17'si olarak saptandı. İki grup arasında güçlü ilişki tespit edildi. ($p=8.65 \times 10^{-14}$ OR=7.45 %95CI=4.22-12.99).

Psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs3825942 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki kişilerin %18'i olarak saptandı. İki grup arasında güçlü ilişki tespit edildi. ($p=2.10 \times 10^{-13}$ OR=7.16 %95CI=4.12-12.43).

Çalışma kapsamında her üç SNP'de aynı anda riskli allel ve genotiplerin varlığının ayırt edici hassasiyeti tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. rs3825942/rs1048661/rs2165341 SNP'lerde i riskli allel ve genotiplerin ayırt edici hassasiyeti

SNP	SE	SP	PPV	NPV
rs3825942/rs1048661/rs2165341	0.61 (0.54-0.69)	0.83 (0.78-0.86)	0.68 (0.62- 0.76)	0.77 (0.73-0.81)
rs3825942/rs1048661	0.74 (0.66-0.80)	0.75 (0.71-0.80)	0.65 (0.58-0.71)	0.88 (0.77-0.86)
rs1048661/rs2165341	0.61 (0.54-0.69)	0.83 (0.78-0.86)	0.68 (0.62- 0.76)	0.77 (0.73-0.81)
rs3825942/rs2165341	0.61 (0.54-0.68)	0.82 (0.77-0.86)	0.67 (0.60-0.75)	0.77 (0.73-0.81)

SE: sensitivite, SP: spesivite, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Çalışma kapsamında aynı zamanda rs3825942 GG, rs1048661 GG ve rs2165241 TT genotipi taşıyanlar için duyarlılık düşük (0.61), özgüllük yüksek (0.83) olarak bulunmuştur. rs3825942 GG ve rs1048661 GG genotipini taşıyanlar için duyarlılık düşük (0.74), özgüllük düşük (0.75) olarak bulunmuştur. rs1048661 GG ve rs2165241 TT genotipini taşıyanlar için

duyarlılık düşük (0.61), özgüllük yüksek (0.83) olarak bulunmuştur. rs3825942 GG ve rs2165241 TT genotipi taşıyanlar için duyarlılık düşük (0.61), özgüllük yüksek (0.82) olarak bulunmuştur.

Psödoeksfolyatif hastaları sağlıklı kişilerden ayırt etmede hiç bir genotipin aynı zamanda taşınması değerli olarak kabul edilememiştir. Sağlıklı kişileri psödoeksfolyatif hastalardan ayırt etmede aynı zamanda rs3825942 GG, rs1048661 GG ve rs2165241 TT genotipi, rs1048661 GG ve rs2165241 TT, rs3825942 GG ve rs2165241 TT genotipi taşınması değerli olarak değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Psedoeksfoliyasyon sendromu (PES) yaşa bağlı gelişen fibriller materyalin sadece oküler dokularda değil aynı zamanda sistemik tutulumla karakterize yaygın ekstrasellüler matriks bozukluğudur (1,2,3). Tanı almış sekonder glokomların bilinen en sık tipi olan PEG, kornea, lens, iris ve ön kamarayı içeren ön segmentte PEM birikimi ile karakterize yaşa-bağlı bir hastalıktır. PEG patolojisi ön kamara açısında PEM'in trabeküler ağın tıkanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (1,2,3,4). PES prevalansı etnik popülasyonlar arasında çok farklıdır (5).

PEG etyolojisi ve patogenezini karmaşıktır ve birçok genetik ve çevresel faktörleri içerir. PEG ve PES açısından, 2007 yılında İzlanda ve İsveç popülasyonlarında yapılan bir çalışmada Lysyl oksidase-like 1 (LOXL1) geninde 3 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP), rs1048661,rs2165241 ve rs3825942 keşfedilmiştir (96). SNP rs2165241 İsveç popülasyonunda ilişkili bulunmazken İzlanda popülasyonunda PAAG ile sınırda anlamlı ilişki göstermiştir. rs3825942 ve rs1048661 her iki popülasyonda da PAAG ile ilişkili bulunamamıştır (96).

Daha sonra ABD (97-100), Avustralya (102), Almanya (104, 106), İtalya (104), Polonya (107) ve Finlandiya'da (105) beyaz ırk popülasyonlarında ve ayrıca Japonya (108-112), Hindistan (116), Kore (118) ve Çin'den (113-115) diğer popülasyonlarda LOXL1 SNP'leri ile PES/PEG arasındaki ilişki bildirilmiştir. PAAG'daki LOXL1 SNP'leri beyazlarda (97,101,105), Japonlarda (108,110,112), Çinlilerde (114), Hintlilerde (116) ve Afrikalılarda (117) da çalışılmıştır. Normal tansiyonlu glokom ve pigmenter glokom gibi diğer glokom tipleri Hindistan (116), Japonya (112), Almanya (106) ve ABD'de (95) çalışılmıştır. Çok miktarda bilgi olmasına rağmen SNP'lerin genel ilişkileri ve farklı popülasyonlar arasındaki farklılıklar henüz belirlenmemiştir.

Literatürde PES/PEG ile LOXL1 geni ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ulaşılan demografik değerler ve allel frekansları tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Literatürdeki çalışmalarda bulunan demografik değerler ve allel frekansları

Çalışma	Referans	Ülke	Sayı		Yaş ort.		Erkek (%)		rs3825942 G (%)		rs1048661 G (%)		rs2165241 T (%)	
			Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Aragon-Martin	(98)	Amerika	287	333	-	-	-	-	95.9	79.8	84.3	70.3	73.4	44.8
Challa	(99)	Amerika	50	235	74.0	64.9	78.0	61.7	93.9	84.4	78.7	66.5	66.7	48.7
Fan	(100)	Amerika	206	88	75	72	-	43	98.8	79.5	82.9	71.9	76.0	45.6
Fingert	(97)	Amerika	72	75	-	-	-	-	98.6	88.0	81.9	60.0	-	-
Yang	(101)	Amerika	62	170	-	74.2	38.7	52.9	100	85	-	-	83	53
Hewitt	(102)	Avustralya	86	2087	76.4	68.6	37.2	44.8	95	84	78	66	-	-
Mossbock	(103)	Avusturya	167	170	75.7	77.1	45.5	44.1	99.4	81.7	84.1	67.1	-	-
Wolf	(106)	Almanya	128	280	71.9	66	44	41	99.2	85.6	84.4	66.0	78.2	49.1
Pasutto	(104)	Almanya	517	348	76.6	73.9	44.5	43.4	95.1	85.7	81.8	64.4	75.2	48.2
Pasutto	(104)	İtalya	209	70	78.3	75.2	39.2	35.7	100	82.1	82.5	69.3	79.8	51.5
Thorleifsson	(96)	İzlanda	130	14474	-	-	-	-	98.4	84.7	78.1	65.1	74.6	47.3
Thorleifsson	(96)	İsveç	199	198	-	-	-	-	99.5	87.9	83.4	68.2	81.3	53.5
Lemmela	(105)	Finlandiya	141	404	-	-	-	-	96.8	82.3	82.5	68.3	73.2	46.8
Malukiewicz	(107)	Polonya	36	30	76	-	25	36.6	100	86.7	90.3	80	87.5	65
Lee	(114)	Çin	62	171	74.7	67.4	48.4	46.8	99.2	91.8	54.2	44.4	-	-
Chen	(113)	Çin	50	124	70.4	63.8	62.0	57.6	100	90.0	11.0	48.0	2.0	10.0
Fuse	(108)	Japonya	56	138	74.8	68.0	55.4	55.1	100	87.7	3.6	49.3	1.8	5.8
Hayashi	(109)	Japonya	59	190	78.4	31.4	37.3	50.0	100	85.7	0.8	46.0	-	-
Mabuchi	(110)	Japonya	89	191	76.5	65.7	-	-	99.4	85.3	0.6	45.0	-	-
Mori	(111)	Japonya	95	190	75.7	65.0	-	-	99.5	85.0	0.5	47.4	-	-
Ozaki	(115)	Japonya	209	172	78.0	73.8	32.1	27.9	98.6	86.3	5.3	49.7	1.7	10.2
Tanito	(112)	Japonya	142	157	78.5	77.2	38.0	28.7	99.3	80.6	4.9	55.4	0.7	12.4
Sagong	(118)	Kore	89	146	71.7	72.9	53.9	45.9	98	89	0.7	36	0.2	0.9
Ramprasad	(116)	Hindistan	52	97	68.9	64.1	51.9	53.6	92.3	74.2	72.1	63.4	-	-
Abu-Amero	(117)	Arabistan	93	101	72.3	69.3	65.5	63.3	97	81	87	76	-	-
Çalışmamız	-	Türkiye	106	171	68	67	55.6	40.3	100	79.8	87.7	69.5	78.3	43.8

Yaş PES'in görülme sıklığında önemli bir faktördür. Yapılan hemen hemen bütün yayınlarda PES'in artan yaşla beraber daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması hasta grubunda 68 ve kontrol grubunda 67 olarak bulunmuştur (tablo 4.1). Literatürde PES/PEG ile LOXL1 geni ilişkisinin araştırıldığı 23 çalışmalarda en yüksek yaş ortalaması Japonya'dan Tanito ve ark. (112) hasta grubunda 78.5 ve kontrol grubunda 77.2 iken, en düşük yaş ortalaması Hindistan'dan Ramprasad ve ark (116) hasta grubunda 68.9 ve Japonya'dan Hayashi ve ark. (109) kontrol grubunda 31.4 olarak değerlendirilmiştir.

PES'in cinsiyet dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir, ancak yayınların çoğu kadın-erkek oranının birbirine yakın olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda erkek oranı hasta grubunda %55.6, kontrol grubunda %40.3 olarak bulunmuştur (tablo 4.1). En yüksek erkek oranı Amerika'da Challa ve ark. (99) hasta grubunda %78 ve kontrol grubunda %61, en düşük oran Polonya'da Malukiewicz ve ark. (107) hasta grubunda %25, Japonya'da Ozaki ve ark. (112) kontrol grubunda %27.9 olarak değerlendirilmiştir.

PES'li gözler, oküler hipertansiyon ve açık açılı glokom yönünden risk altındadır ve PEG, PAAG'li gözlere nazaren klinik olarak daha ağır seyreder ve ilaçlara daha dirençlidir. Bu nedenle hastaların düzenli kontrollerinin yapılması, muayene bulgularının takip edilmesi ve PEG açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Bu olgularda GİB normal sınırlara yakın seyrettiğini bildiren yayınlar çoğunluktadır. Bizim çalışmamızda ortalama GİB PES grubunda 14 mmHg, PEG grubunda medikasyon altında 14 mmHg ve kontrol grubunda 14 mmHg olarak ölçülmüştür (tablo 4.1). Amerika'dan Yang ve ark. (101) yaptığı çalışmada ortalama GİB'i PES grubunda 16.7 mmHg, PEG grubunda medikasyon altında 14.9 mmHg olarak bildirmişler. Japonya'dan Fuse ve ark. (108) çalışmalarında ortalama GİB'i PES grubunda 17.9 mmHg, PEG grubunda 35 mmHg ve kontrol grubunda 14.3 olarak rapor etmişlerdir.

PES glokomatöz değişikliklerle beraber olduğunda PEG olarak adlandırılır. PEG'de açı açık ve ön kamara derinliği normale yakın olup, glokomun en önemli risk faktörü trabeküler ağda PEM'in birikip burada aköz hümör blokajına bağlı GİB yüksekliğidir. Ancak benzer durum PES'li gözlerde

görülmesine rağmen her olguda glokom ortaya çıkmaması başka dinamiklerin de etkisi olabileceği görüşünü desteklemektedir (1). C/D oranı yapılan çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamızda C/D oranı PES grubunda 0.1, PEG grubunda 0.6 ve kontrol grubunda 0.2 olarak bulunmuştur (tablo 4.1). Amerika'dan Yang ve ark. (101) yaptığı çalışmada ortalama C/D oranını PES grubunda 0.48, PEG grubunda 0.67 ve kontrol grubunda 0.18 olarak bildirmiştir.

Lizil oksidaz ailesinin bir üyesini kodlayan LOXL1 15q24'de bulunmaktadır. LOXL ailesi ekstrasellüler bakır-bağımlı bir amin oksidazdır ve elastin ve kollajende çapraz-bağların oluşumunun ilk basamağında rol alırlar. Bu nedenle LOXL1 varyasyonları ekstrasellüler dokuların fonksiyonunu, sentezini ve ardından depolanmasını etkileyebilir. LOXL1 ve PES/PEG üzerine bildirilen çalışmalardan çoğu her üç SNP'i (rs1048661, rs2165241 ve rs3825942) birlikte değerlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda bu SNP'lerle tanımlanan allel ve genotiplerde hastalıkla anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak şimdiye dek hangi SNP'in PEM'in moleküler patogenezinde daha önemli bir role sahip olduğunu gösteren güçlü bir kanıt yoktur. Öte yandan üç SNP'in allelik ve genotipik dağılımları farklı popülasyonlarda çok farklı bulunmuştur. Farklı etnik gruplar arasında genetik farklılık görülmektedir.

Çalışmamızda rs3825942 SNP'nde PES ve PEG gruplarında riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleline rastlanmadı. Kontrol grubunda G alleli olguların %79'unda A alleli %21'inde saptandı. Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. Kontrol grubunda %63'ü GG genotipine sahipti, %33'ünde GA ve %4'ünde AA genotipi vardı. PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ve GG genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi (tablo 4.4). Amerika'dan Fan ve ark. (100) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada G allelini PES grubunda %98.3 PEG grubunda %99 ve kontrol grubunda %79.5; A allelini PES grubunda %1.7, PEG grubunda %1 ve kontrol grubunda %20.5 olarak bulmuştur. GG genotipi PES grubunda %98.3, PEG grubunda %97.9 ve kontrol grubunda %68.2; GA genotipi PES

grubunda rastlanmamış, PEG grubunda %2.1 ve kontrol grubunda %22; AA genotipi PES grubunda %1.7, PEG grubunda rastlanmamış ve kontrol grubunda %9.1 olarak rapor etmişlerdir. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve PES grubu için 15 kat, PEG grubu için 24 kat risk olduğu belirtilmiştir. Kore'den Sagong ve ark. (118) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada G allelini PES grubunda %98, PEG grubunda %98 ve kontrol grubunda %89; A allelini PES grubunda %2, PEG grubunda %2 ve kontrol grubunda %11 olarak bulunmuştur. GG genotipi PES grubunda %96, PEG grubunda %97 ve kontrol grubunda %80; GA genotipi PES grubunda %4, PEG grubunda %3 ve kontrol grubunda %18; AA genotipi PES grubunda ve PEG grubunda rastlanmamış, kontrol grubunda %2 olarak rapor edilmiştir. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş. PES grubu için 6 kat, PEG grubu için 7 kat risk olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli PES grubunda olguların %83'ünde, PEG grubunda olguların %89'unda saptandı. T alleli PES grubunda olguların %17'sinde, PEG grubunda olguların %11'inde saptandı. Kontrol grubunda olguların %69'unda G alleli %31'inde T alleli tespit edildi. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubu olguların %67'si GG, %33'ü GT; PEG grubu olguların %79'u GG, %21'i ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı. Kontrol grubu olguların %51'i GG, %37'si GT ve %12'si TT genotipindeydi. rs1048661 SNP'nde PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ile ilişki ve 3 kat risk tespit edildi. PES için GG genotipi GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki bulunmadı. PEG için GG genotipi GT/TT genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipi ile ilişki ve 3 kat risk bulundu (tablo 4.4). Amerika'dan Aragon-Martin ve ark. (100) PCR ile yaptığı çalışmada G allelini PES grubunda %83 PEG grubunda %85 ve kontrol grubunda %70; T allelini PES grubunda %17, PEG grubunda %15 ve kontrol grubunda %30 olarak bulmuşlar. GG genotipi PES grubunda %66, PEG grubunda %72 ve kontrol grubunda %79; GT genotipi PES grubunda %34,

PEG grubunda %26 ve kontrol grubunda %42; TT genotipi PES grubunda rastlanmamış, PEG grubunda %2 ve kontrol grubunda %9 olarak rapor edilmiştir. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve PES grubu için 2 kat, PEG grubu için 2 kat risk olduğu belirtilmiştir. Japonya'dan Fuse ve ark. (108) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada Avrupa ve Amerika çalışmalarının aksine GG genotipi PES grubunda rastlanmamıştır, PEG grubunda %2.8 ve kontrol grubunda %20.3; GT genotipi PES grubunda %5, PEG grubunda %2.8 ve kontrol grubunda %58; TT genotipi PES grubunda %95, PEG grubunda %94.4 ve kontrol grubunda %21.7 olarak rapor edilmiştir. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TT genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiştir.

Çalışmamızda rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli PES grubunda olguların %77'sinde, PEG grubunda olguların %75'inde saptandı. C alleli PES grubunda olguların %23'ünde, PEG grubunda olguların %25'inde saptandı. Kontrol grubunda olguların %44'ünde T alleli %56'sında C alleli tespit edildi. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde PES grubu olguların %58'i TT, %38'i CT ve %4'ü CC; PEG grubu olguların %63'ü TT, %31'i CT ve %5'i CC genotipindeydi. Kontrol grubu olguların %19'u TT, %51'i CT ve %30'u CC genotipindeydi. rs2165341 SNP'nde PES ve PEG için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan T alleli ile güçlü ilişki tespit edildi ve PES için 4 kat, PEG için 5 kat risk bulundu. PES ve PEG için TT genotipi CT/CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ile güçlü ilişki bulundu, PES için 6 kat PEG için 7 kat risk bulundu. Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada T allelini PES grubunda %72 PEG grubunda %74 ve kontrol grubunda %47; C allelini PES grubunda %28, PEG grubunda %26 ve kontrol grubunda %53 olarak bulmuşlar. TT genotipi PES grubunda %54, PEG grubunda %54 ve kontrol grubunda %21; CT genotipi PES grubunda %36, PEG grubunda %40 ve kontrol grubunda %53; CC genotipi PES grubunda %10, PEG grubunda %6 ve kontrol grubunda %27 olarak rapor etmişler. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T alleli ve TT genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve PES

grubu için 6 kat, PEG grubu için 11 kat risk olduğu belirtilmiş. Kore'den Sagong ve ark. (118) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada Avrupa ve Amerika çalışmalarının aksine T alleleline PES grubunda rastlamamışlar, PEG grubunda %2 ve kontrol grubunda %9; C allelini PES grubunda olguların hepsinde, PEG grubunda %98 ve kontrol grubunda %91 olarak bulmuşlar. TT genotipi PES grubunda rastlamamışlar, PEG grubunda %2 ve kontrol grubunda %2; CT genotipi PES grubunda rastlamamışlar, PEG grubunda %2 ve kontrol grubunda %14; CC genotipi PES grubunda hepsinde, PEG grubunda %96 ve kontrol grubunda %84 olarak rapor etmişler. PES ve PEG grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında C alleli ve CC genotipi için ilişki tespit edilmiş ve PES grubu için 1 kat, PEG grubu için 4 kat risk olduğu belirtilmiş.

Çoğu çalışmada LOXL1 geninde her üç SNP'in ilişkisini PES ve PEG olgularını birlikte hasta grubu olarak değerlendirip araştırılmıştır. Çalışmamızda psödoeksfolyatif hasta grubu rs3825942 SNP'nde riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleline rastlanmadı. Genotipik olarak olarak psödoeksfolyatif hasta grubunda olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. Psödoeksfolyasyon için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ve GG genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi (tablo 4.6). Amerika'dan Fan ve ark. (107) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada çalışmada G allelini hasta grubunda %98.8 ve kontrol grubunda %79.5; A allelini hasta grubunda %1.2 ve kontrol grubunda %20.5 olarak bulmuşlar. GG genotipi hasta grubunda %98 ve kontrol grubunda %68.2. GA genotipi hasta grubunda %1.5 ve kontrol grubunda %22.7. AA genotipi hasta grubunda %0.5 ve kontrol grubunda %9.1 olarak rapor etmişlerdir. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 20 kat risk olduğu belirtilmiş. Polonya'dan Malukiewicz ve ark. (107) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada çalışmada G allelini hasta grubunun hepsinde ve kontrol grubunda %86.7; A allelini hasta grubunun hiçbirisinde ve kontrol grubunda %13.3 olarak bulmuşlardır. GG genotipi hasta grubunun hepsinde ve kontrol grubunda %76.7; GA ve AA genotipi hasta grubunun hiçbirisinde ve kontrol

grubunda GA genotipi %20, AA genotipi %3.3 olarak rapor edilmiştir. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiştir. Japonya'dan Tanito ve ark. (112) PCR ile yaptığı çalışmada çalışmada G allelini hasta grubunda %99 ve kontrol grubunda %80; A allelini hasta grubunda %1 ve kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. GG genotipi hasta grubunda %99 ve kontrol grubunda %64. GA genotipi hasta grubunda %1 ve kontrol grubunda %34. AA genotipi hasta grubunda rastlanmamış ve kontrol grubunda %2 olarak rapor etmişlerdir. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 34 kat risk olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda psödoeksfolyatif hasta grubu rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli olguların %88'inde ve T alleli olguların %12'sinde saptandı. Genotipik olarak psödoeksfolyatif hasta grubunda olguların %74'ü GG genotipi %26'sı GT genotipi taşıyordu ve TT genotipine rastlanmadı. Psödoeksfolyasyon için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan G alleli ve GG genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi ve G alleli ve GG genotipi için 3 kat risk bulundu (tablo 4.6). Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada çalışmada G allelini hasta grubunda %83 ve kontrol grubunda %68; T allelini hasta grubunda %17 ve kontrol grubunda %23 olarak bulunmuştur. GG genotipi hasta grubunda %70 ve kontrol grubunda %47. GT genotipi hasta grubunda %25 ve kontrol grubunda %43. TT genotipi hasta grubunda %5 ve kontrol grubunda %10 olarak rapor edilmiştir. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 2 kat risk olduğu belirtilmiştir. Orta Avrupa'dan Mossböck ve ark. (103) PCR ile yaptığı çalışmada çalışmada G allelini hasta grubunda %84 ve kontrol grubunda %67; T allelini hasta grubunda %16 ve kontrol grubunda %33 olarak bulunmuştur. GG genotipi hasta grubunda %71.3 ve kontrol grubunda %46.5. GT genotipi hasta grubunda %25.7 ve kontrol grubunda %41.2. TT genotipi hasta grubunda %3 ve kontrol grubunda %12.4 olarak rapor etmişlerdir. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G alleli ve

GG genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş. Çin'den Chen ve ark. (114) PCR ile yaptığı çalışmada çalışmada Amerika ve Avrupa çalışmalarının aksine G allelini hasta grubunda %11 ve kontrol grubunda %52; T allelini hasta grubunda %89 ve kontrol grubunda %48 olarak bulmuşlardır. GG genotipi hasta grubunda %8 ve kontrol grubunda %18. GT genotipi hasta grubunda %6 ve kontrol grubunda %60. TT genotipi hasta grubunda %86 ve kontrol grubunda %22 olarak rapor etmişler. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T alleli ve TT genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 8 kat risk olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda psödoeksfolyatif hasta grubu rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli olguların %78'inde ve C alleli olguların %22'sinde saptandı. Genotipik olarak psödoeksfolyatif hasta grubunda olguların %61'i GG genotipi %34'ü CT genotipi ve %5'i CC genotipi taşıyordu. Psödoeksfolyasyon için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında riskli olan T alleli ve TT genotipi ile güçlü ilişki tespit edildi ve T alleli için 4 kat ve TT genotipi için 7 kat risk bulundu (tablo 4.6). Amerikadan'dan Fan ve ark. (100) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada çalışmada T allelini hasta grubunda %76 ve kontrol grubunda %45.6; C allelini hasta grubunda %24 ve kontrol grubunda %54.4 olarak bulmuşlardır. TT genotipi hasta grubunda %58 ve kontrol grubunda %25. CT genotipi hasta grubunda %36 ve kontrol grubunda %41.3. CC genotipi hasta grubunda %6 ve kontrol grubunda %33.7 olarak rapor etmişler. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T alleli ve TT genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 4 kat risk olduğu belirtilmiştir. Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada çalışmada T allelini hasta grubunda %73 ve kontrol grubunda %47; C allelini hasta grubunda %27 ve kontrol grubunda %53 olarak bulmuşlar. TT genotipi hasta grubunda %54 ve kontrol grubunda %21. CT genotipi hasta grubunda %38 ve kontrol grubunda %53. CC genotipi hasta grubunda %8 ve kontrol grubunda %27 olarak rapor etmişler. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T alleli ve TT genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 3 kat risk olduğu belirtilmiştir. Kore'den Sagong ve ark. (118) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada

çalışmada Avrupa ve Amerika çalışmalarının aksine T allelini hasta grubunda %2 ve kontrol grubunda %9; C allelini hasta grubunda %98 ve kontrol grubunda %91 olarak bulmuşlardır. TT genotipi hasta grubunda %1 ve kontrol grubunda %2. CT genotipi hasta grubunda %1 ve kontrol grubunda %14. CC genotipi hasta grubunda %98 ve kontrol grubunda %84 olarak rapor etmişler. Psödoeksfolyatif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında C alleli ve CC genotipi için güçlü ilişki tespit edilmiş ve 8 kat risk olduğu belirtilmiştir.

Psödoeksfolyasyonun tutulum açısından cinsiyetler arası farkı olmamasına rağmen genetik kökenin cinsiyetler arası farkı olabileceği düşünüldü ve araştırıldı. Cinsiyete göre psödoeksfolyatif olgular allelik olarak incelendiğinde çalışmamızda rs3825942 SNP'nde her iki cinsiyette riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleine rastlanmadı ve istatistiksel olarak ölçüm yapılamadı. rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli erkeklerin %90'unda, kadınların %83'ünde ve T alleli erkeklerin %10'unda kadınların %17'sinde saptandı. İki cinsiyet arasında G alleli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli erkeklerin %75'inde, kadınların %49'unda ve C alleli erkeklerin %25'inde kadınların %51'inde saptandı. İki cinsiyet arasında T alleli açısından istatistiksel olarak güçlü ilişki bulundu ve erkeklerin T alleli açısından 3 kat daha riskli olduğu sonucuna varıldı (tablo 4.8). Japonya'dan Ozaki ve ark. (113) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada rs3825942 SNP'nde her iki cinsiyette riskli olan G alleli erkeklerin %98'inde kadınların %98'inde, A alleli erkeklerin %2'sinde kadınların %2'sinde saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli erkeklerin %7'sinde, kadınların %5'inde ve T alleli erkeklerin %93'ünde kadınların %95'inde saptanmış; rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli erkeklerin %2'sinde, kadınların %1'inde ve C alleli erkeklerin %98'inde kadınların %99'unda saptanmış ve her iki SNP'te istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Genetik köken varlığında iki taraflı tutulumun PES ve PEG patogenezinde daha anlamlı olacağı varsayılarak tek/iki taraflı PEM görülen psödoeksfolyatif olgular allel ve genotipik olarak incelendiğinde

çalışmamızda rs3825942 SNP'nde tek taraflı ve iki taraflı psödoeksfolyatif gruplarda riskli olan G alleli olguların hepsinde saptandı ve A alleleine rastlanmadı. Genotipik olarak olarak PES ve PEG gruplarında olguların hepsi GG genotipi taşıyordu, GA ve AA genotipine rastlanmadı. rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %87'sinde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %85'inde saptandı. T alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %13'ünde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %15'inde saptandı. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %75'i GG, %25'i GT; , iki taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %71'i GG, %29'u ise GT genotipindeydi ve her iki grupta TT genotipine rastlanmadı. rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %86'sında, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %76'sında saptandı. C alleli tek taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %14'ünde, iki taraflı psödoeksfolyatif grubunda olguların %24'ünde saptandı. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %64'ü TT, %31'i CT ve %5'i CC; iki taraflı psödoeksfolyatif grubu olguların %55'i TT, %42'si CT ve %3'ü CC. Her üç SNP'te allel ve genotipik olarak tek taraflı ve iki taraflı görülen psödoeksfolyatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.12). Kore'den Sagong ve ark. (118) DNA sekanslama ile yaptığı çalışmada rs3825942 SNP'nde tek taraflı olgularda G alleli %98 iki taraflı olguların tamamında; A alleli tek taraflı olgularda %2 saptanmış, iki taraflı olgularda saptanmamış. Genotipik olarak tek taraflı olguların %67'si, iki taraflı olguların hepsi GG genotipi taşıdığı görülmüştür. Tek taraflı olguların %4'ü GA iken AA genotipine rastlanmamış. rs1048661 SNP'nde riskli olan G alleli diğer çalışmaların aksine tek taraflı olguların %6'sında, iki taraflı olguların %11'inde saptanmış. T alleli tek taraflı olguların %84'ünde, iki taraflı olguların %89'unda saptanmış. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek taraflı olguların %3'ü GG, %7'si GT ve %90'ı TT genotipinde bulunmuş. İki taraflı olguların %11'i GG, %89'u ise TT genotipindeymiş ve GT genotipine rastlanmamış. Diğer çalışmaların tersi olarak rs2165341 SNP'nde riskli olan T alleli tek

tarafli olgularin %1'inde, iki tarafli olgularin %5'inde saptanmiş. C alleli tek tarafli olgularin %99'unda, iki tarafli psödoeksfolyatif grubunda olgularin %95'inde saptanmiş. Olgular genotipik olarak değerlendirildiğinde, tek tarafli olgularin %1'i CT ve %9'u CC iken TT genotipine rastalanmamış. İki tarafli olgularin %5'i TT %95'i CC iken CT genotipine rastanmamış. Her üç SNP'te allel ve genotipik olarak tek tarafli ve iki tarafli görülen psödoeksfolyatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış.

PES'in bir sonucu olarak ortaya çıkan PEG sekonder açık açılı glokomun en sık görülen tipidir. Bugüne dek LOXL1 genindeki SNP'lerin PES ve/veya PEG ile ilişkisi farklı popülasyonlarda gösterilmiştir, ancak bu çalışmalarda üç SNP'nin hiçbirinde herhangi bir popülasyon grubunda PES ile PEG arasında istatistiksel bir fark gösterilememiştir.

Çalışmamızda rs3825942 SNP'nde G allelini PES ve PEG grubunun tamamında saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.5). Amerika'dan Fan ve ark. (100) yaptığı çalışmada PES grubunda G alleli %98.3 ve PEG grubunda %99 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Finlandiya'dan Lamella ve ark. (105) yaptıkları çalışmada grubunda G alleli %94 PEG grubunda %99 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlar. Japonya'dan Fuse ve ark. (108) yaptığı çalışmada G alleli PES grubunda %100 ve PEG grubunda %100 olarak bulmuşlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlar. Almanya'dan Pasutto ve ark. (104) yaptığı çalışmada Alman'larda PES grubunda G alleli %94 ve PEG grubunda %95, İtalyan'larda PES grubunda %100 ve PEG grubunda %100 olarak bulmuşlar, her iki ulusta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlar.

Çalışmamızda rs1048661 SNP'nde G allelini PES grubunda %83 PEG grubunda %89 olarak bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.5). Amerika'dan Aragon-Martin ve ark. (98) yaptığı çalışmada PES grubunda G alleli %83 ve PEG grubunda %85 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İzlanda'dan Thorliefsson ve ark. (96) yaptıkları çalışmada grubunda G alleli %78 PEG

grubunda %82 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Japonya'dan Hayashi ve ark. (109) yaptığı çalışmada farklı olarak G alleli PES grubunda %1 ve PEG grubunda %0 olarak bulmuşlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlar. Almanya'dan Pasutto ve ark. (104) yaptığı çalışmada Alman'larda PES grubunda G alleli %78 ve PEG grubunda %83, İtalyan'larda PES grubunda %84 ve PEG grubunda %81 olarak bulunmuş, her iki ulusta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış.

Çalışmamızda rs2165341 SNP'nde T allelini PES grubunda %77 PEG grubunda %75 olarak bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.5). Amerika'dan Aragon-Martin ve ark. (98) yaptığı çalışmada PES grubunda T alleli %72 ve PEG grubunda %75 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İzlanda'dan Finlandiya'dan Lamella ve ark. (105) yaptıkları çalışmada grubunda T alleli %72 PEG grubunda %74 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Japonya'dan Ozaki ve ark. (113) yaptığı çalışmada farklı olarak T alleli PES grubunda %2 ve PEG grubunda %1 olarak bulmuşlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Almanya'dan Pasutto ve ark. (104) yaptığı çalışmada Alman'larda PES grubunda T alleli %72 ve PEG grubunda %77, İtalyan'larda PES grubunda %79 ve PEG grubunda %79 olarak bulmuşlar, her iki ulusta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış.

Çalışmamızda psödoeksfolyatif hasta grubunda en riskli grubu ortaya çıkarmak için üç SNP'in riskli allel ve genotiplerini araştırdık. Aynı anda rs3825942 GG, rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki kişilerin %17'si olarak saptandı. İki grup arasında 7 kat risk bulundu (tablo 4.13). Amerika'dan Fan ve ark. (100) yaptığı çalışmada GGT haplotipi hasta grubunun %66.3'ü kontrol grubunun %45'i olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir. Polonya'dan Maluliewicz ve ark. (107) yaptığı çalışmada GGT haplotipi hasta grubunun %87.5'i kontrol grubunun %60'ı olarak bulunmuş ve 4 kat risk belirtilmiştir. Avrupa ve Amerika çalışmalarının aksine Çin'den Chen ve ark. (114) yaptığı çalışmada

GGT haplotipi hasta grubunun %1'i kontrol grubunun %9'u olarak bulunmuş, Japonya'dan Ozaki ve ark. (113) yaptığı çalışmada GGT haplotipi hasta grubunun %2'si kontrol grubunun %10'u olarak bulunmuş ve risk belirtilmemiştir.

Çalışmamızda psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs3825942 GG, rs1048661 GG genotipinde olanlar hastaların %74'ü, kontrol grubundaki kişilerin %25'i olarak saptandı. İki grup arasında 8 kat risk bulundu (tablo 4.13). Amerika'dan Fingert ve ark. (97) yaptığı çalışmada GG haplotipi hasta grubunun %80.6'sı kontrol grubunun %48'i olarak bulunmuştur. Almanya'dan Pasutto ve ark. (104) yaptığı çalışmada GG haplotipi Alman'larda hasta grubunun %77'si kontrol grubunun %50.3'ü, İtalyan'larda hasta grubunun %82.5'i kontrol grubunun %51.4'ü olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir. Orta Avrupa'dan Mossböck ve ark. (103) yaptığı çalışmada GG haplotipi hasta grubunun %83.5'i kontrol grubunun %48.8'i olarak bulunmuştur. Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) yaptığı çalışmada GG haplotipi hasta grubunun %80'i kontrol grubunun %51'i olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir. Avrupa ve Amerika çalışmalarının aksine Çin'den Chen ve ark. (114) yaptığı çalışmada GG haplotipi hasta grubunun %1'i kontrol grubunun %38'i olarak bulunmuş, Japonya'dan Hayashi ve ark. (109) yaptığı çalışmada GG haplotipi hasta grubunun %1'i kontrol grubunun %31'i olarak bulunmuş ve risk belirtilmemiştir.

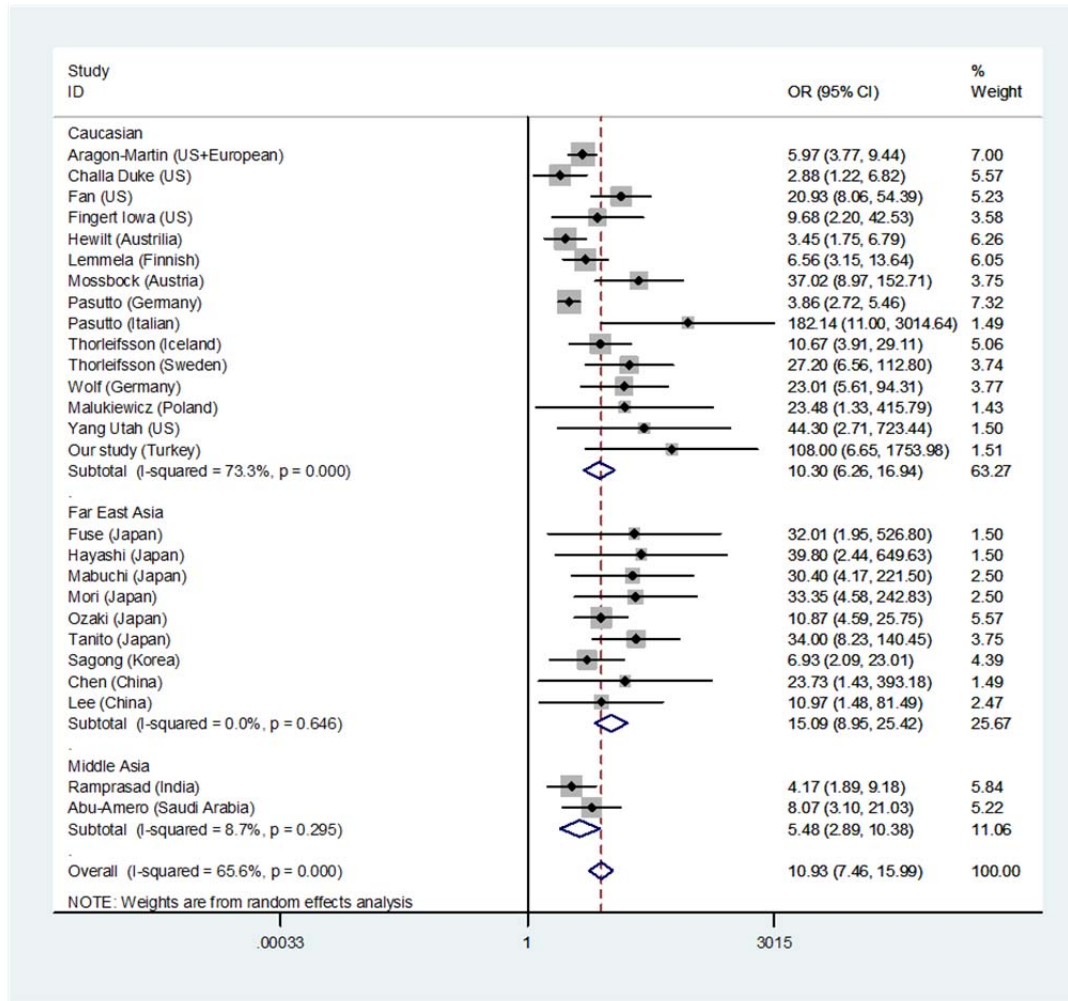
Çalışmamızda psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs1048661 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki kişilerin %17'si olarak saptandı. İki grup arasında 7 kat risk bulundu (tablo 4.13). Amerika'dan Aragon-Martin ve ark. (98) yaptığı çalışmada GT haplotipi hasta grubunun %72.8'i kontrol grubunun %43.6'sı olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir. Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) yaptığı çalışmada GT haplotipi hasta grubunun %75'i kontrol grubunun %46'sı olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir.

Çalışmamızda psödoeksfolyatif grupta da aynı anda rs3825942 GG, rs2165341 TT genotipinde olanlar hastaların %61'i, kontrol grubundaki kişilerin %18'i olarak saptandı. İki grup arasında 7 kat risk bulundu (tablo

4.13). Amerika'dan Aragon-Martin ve ark. (98) yaptığı çalışmada GT haplotipi hasta grubunun %73.6'sı kontrol grubunun %44.5'i olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir. Finlandiya'dan Lemmela ve ark. (105) yaptığı çalışmada GT haplotipi hasta grubunun %75'i kontrol grubunun %46'sı olarak bulunmuş ve 3 kat risk belirtilmiştir.

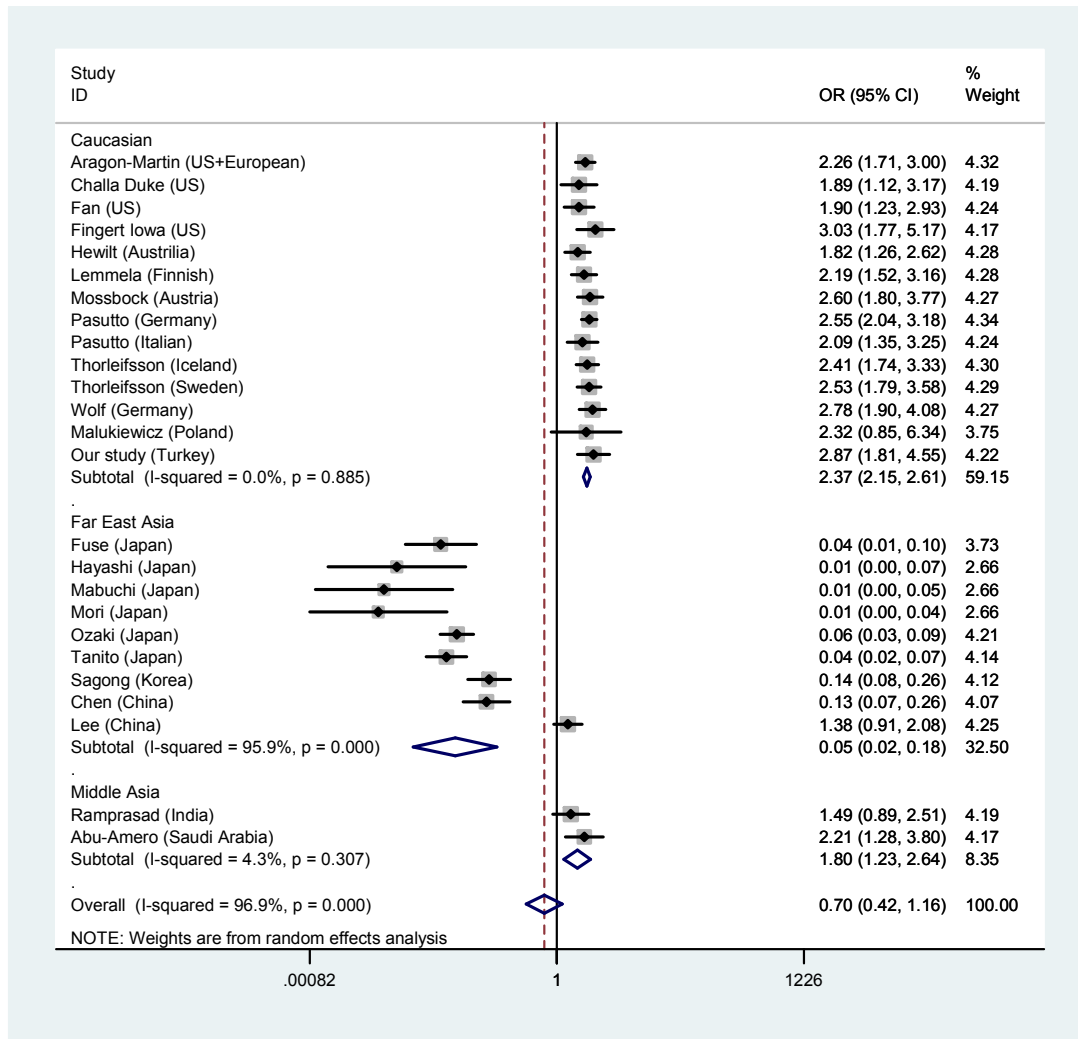
Çalışma kapsamında bulunan sonuçları literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmak amacıyla meta-analiz çalışması için PubMed'den 43 ve Embase'den 39 çalışma değerlendirilmiştir. Meta-analizde: 1. 2012 yılına kadar olan vaka-kontrol, veya popülasyon tabanlı epidemiyolojik çalışmalar, 2. LOXL1'deki 3 SNP'in (rs1048661, rs2165241 ve/veya rs3825942) PES, PEG veya PES/PEG ilişkisini inceleyen makaleler, 3. Hem hasta hem de kontrol grubunda örnek boyutu, allel ve/veya genotip sıklığı/sayısı verilen çalışmalar dikkate alındı. Aynı makalede birkaç farklı popülasyon bildirildiyse bunlar ayrı çalışmalar olarak alındı. Hem hastalarda hem de kontrollerde etnisite, örnek boyutu, yaş, cinsiyet, allel ve/veya genotip sıklığı/sayısı kaydedildi. Genotip veya allel sayısını direkt vermeyen makalelerde en yakın tam sayıya yuvarlayarak bildirilen verilere göre sıklığı hesaplandı. Ayrıca gerektiğinde allel sayısı genotip sayısından hesaplandı.

Çalışma sonucunda rs1048661, rs2165241 ve rs3825942 SNP'lerinde riskli allellerin meta-analiz sonuçları şekil 5.1, şekil 5.2 ve şekil 5.3'te gösterilmiştir.



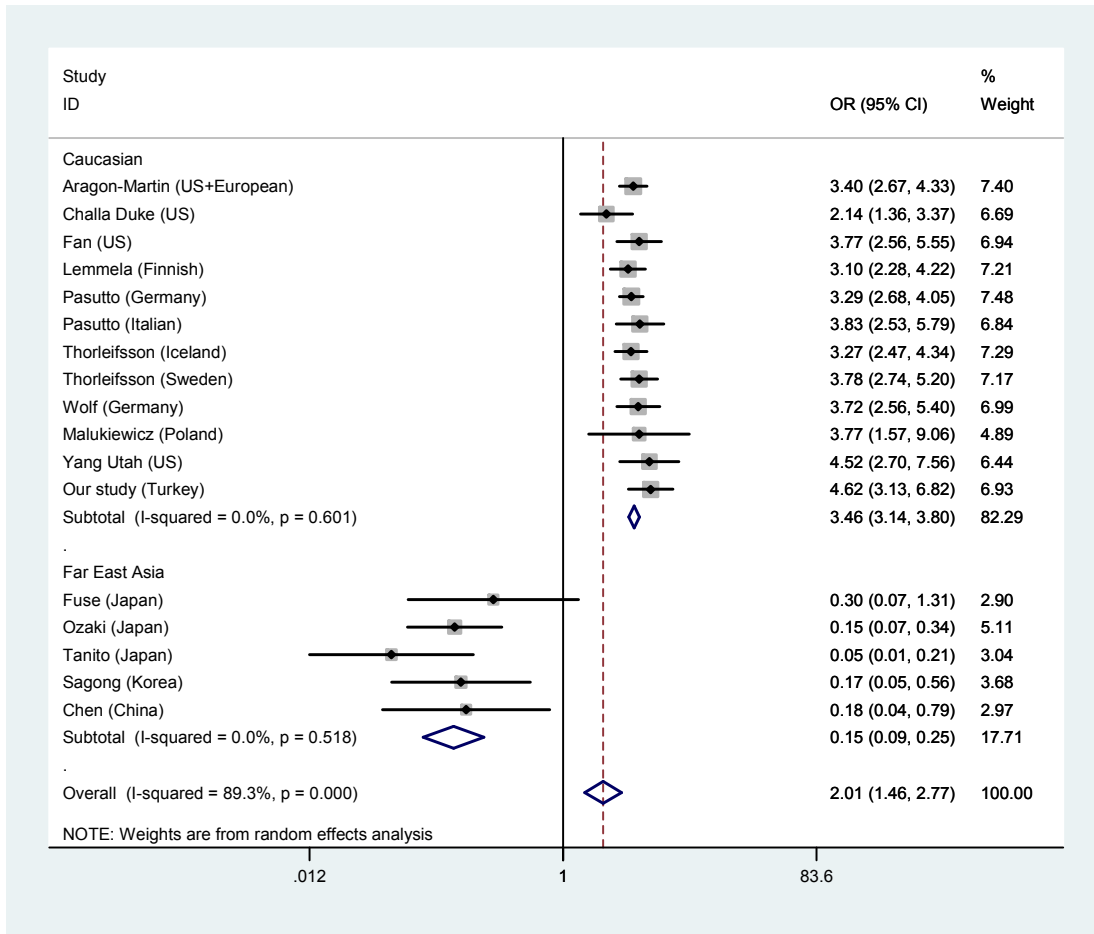
Şekil 5.1. rs3825942(G/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi

rs3825942 ile PES/PEG arasındaki ilişkide tüm çalışmalarda G alleli için OR'ler anlamlı derecede 1'den büyüktü ve OR'ler aksın aynı tarafında bulunuyordu ve her etnik popülasyon kendi içinde homojendi. OR; beyaz ırkta 10.30, Uzak Doğu Asya'da 15.9 ve Orta Asya'da 5.48 idi. Üç etnik popülasyon için genel OR 10,93 idi. Türk popülasyonu için OR 108.0 bulunurken Avrupa ve Amerika popülasyonu ile paraleldi.



Şekil 5.2 rs1048661 (G/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi

rs1048661 ile PES/PEG arasındaki ilişkide beyaz ırkta G alleli için OR'ler 1'den büyüktü ama Uzak Doğu Asya popülasyonunda OR'ler aksın ters tarafında bulunuyordu ve her etnik popülasyon kendi içinde homojendi. Çin ve Hindistan popülasyonu için OR anlamlı değilken Suudi Arabistan beyaz ırkla paraleldi. OR; beyaz ırkta 2.37, Uzak Doğu Asya'da 0.05 ve Orta Asya'da 1.80 idi. Üç etnik popülasyon için genel OR 0.70 idi. Türk popülasyonu için OR 2.87 bulunurken Avrupa ve Amerika popülasyonu ile paraleldi.



Şekil 5.3 rs2165241 (C/T) için PES/PEG ve kontrol grupları arası meta-analizi

rs2165241 ile PES/PEG arasındaki ilişkide beyaz ırkta T alleli için OR'ler derecede 1'den büyüktü ama Uzak Doğu Asya popülasyonunda OR'ler aksın ters tarafında bulunuyordu ve her etnik popülasyon kendi içinde homojendi. OR; beyaz ırkta 3.46 iken Uzak Doğu Asya'da 0.15 idi. İki etnik popülasyon için genel OR 2.01 idi. Türk popülasyonu için OR 4.62 bulunurken Avrupa ve Amerika popülasyonu paraleldi.

Özetle, yaptığımız meta-analizde PES/PEG'de LOXL1 homojenitesi doğrulandı. Genetik olarak rs3825942'nin etkisi farklı popülasyonlarda benzerdi. Beyaz ırk ve Uzak Doğu arasında rs1048661 ve rs2165241'in etkileri zıt olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PES genelde kompleks, multifaktöriyel, geç başlangıçlı ve etyopatogenezinde genetik ve genetik dışı faktörlerin birlikte rol aldığı bir hastalık olarak kabul edilir. Çalışılan tüm popülasyonlarda PES'le LOXL1'in güçlü bir genetik risk faktörü olduğuna dair veriler olsa da etyolojisi henüz belirlenmemiştir. Bugüne dek saptanan hastalıkla ilişkili tüm risk faktörlerinin düşük penetrasyonu göz önünde bulundurulduğunda diğer genler ve çevresel faktörler PES gelişimi riskine katkıda bulunabilir. Genel popülasyonda LOXL1 prevalansının yüksek olması da penetransı etkileyen koruyucu genler ve/veya çevresel faktörler olabileceğini göstermektedir. Belki de oksidatif stres gibi olası başka faktörlerin varlığında LOXL1 risk faktörlerinin etkileri PES/PEG patofizyolojisinde etkili olabilmektedir.

Çalışmamızda LOXL1'in her üç SNP'inde PES ve PEG ile ilişki bulunmuştur. Erkelere rs2165341 SNP'inde T alleli 3 kat daha riskli olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir SNP'te PES ile PEG arasında ilişki bulunamamıştır. Tek başına bakıldığında psödoeksfolyatif hastaları sağlıklı kişilerden ayırt etmede rs3825942 SNP'i G alleli ve GG genotipi, rs 1048661 SNP'i G alleli daha değerli olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişileri psödoeksfolyatif hastalardan ayırt etmede aynı zamanda rs3825942 GG, rs1048661 GG ve rs2165241 TT genotipi; rs1048661 GG ve rs2165241 TT; rs3825942 GG ve rs2165241 TT genotipi taşınması daha değerli olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bu kompleks hastalığın patogenezini tek bir genle bağdaştırmak mümkün değildir. PES gelişimine katkıda bulunan henüz belirlenmemiş genetik ve genetik dışı faktörlerin saptanması PEG için risk altında olan bireyler açısından daha kesin tarama araçları geliştirilmesini sağlayabilir. Hastalığın patogenezinde başka genler veya epigenetik etkilerin saptanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):921-937. Review.
2. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001 Jan-Feb;45(4):265-315.
3. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol*. 1992; 110:1752–6.
4. Ritch R. Exfoliation syndrome: The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1994; 3:176–8.
5. Arnarsson AM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study *Acta Ophthalmol*. 2009 Dec;87 Thesis 3:1-17.
6. Chen H, Chen LJ, Zhang M, Gong W, Tam PO, Lam DS, Pang CP. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of LOXL1 polymorphisms with glaucoma. *Mol Vis*. 2010 Feb 6;16:167-77.
7. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN. Pseudoexfoliative fibrilloglycopathies in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1757 – 62.
8. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. Review. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 66: 5-27
9. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011 Jan;18(1):30-6.
10. Lindberg JG: Kliniska undersökningar över depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av alderstarr samt i normala ögon hos gamla personer [Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes in the aged]. Helsingfors, 1917, Thesis.
11. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillengebietes: Hellblauer Pupillensaumfilz mit Hautchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. [A new slit lamp finding of the pupillary area: Light blue peripupillary

- membranous formations originating from the anterior lens capsule]. *Klin Monatsabl Augenheilkd* 1925; 75: 1–12.
12. Busacca A: Struktur und Bedeutung der Hautchennieder- Schlaze in der vorderen und hinteren Augenkammer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1927; 119:135–53.
 13. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticularis. *Am J Ophthalmol* 1954; 37: 1–12.
 14. Sunde OA. Senile exfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1956; 45(Suppl): 7–85.
 15. Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR: The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. *Fibrilopathia epitheliocapsularis. Acta ophthalmol (Copenh)* 1964; 42:1096–113.
 16. Ashton N, Shakib M, Collyer R. Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. I. Lens capsule and zonular fibers. *Invest Ophthalmol* 1965; 4:141–53
 17. Eagle RC Jr, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 18. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Review. *Ophthalmology* 1998; 105: 951-68.
 18. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O: The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 184(Suppl):48–53, 1988
 19. Layden WE. Exfoliation syndrome. In Ritch R, Shields MB, eds: *The secondary glaucomas*, St Louis, 1982, Mosby.
 20. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome. toward a new understanding. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr; 79:213-7.

21. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992 ; 70(2): 209-213.
22. Öncül İ, Yiğit U, Vatansver H. Glokomlu olgularımızın demografik verilerinin ve medikal tedaviye uyumlarının değerlendirilmesi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2005; 39(1):42-46.
23. Alpay H, Ersoy G. Psödoeksfoliasyon sendromu (İstatistiksel bir çalışma). *T Oft Gaz*, 1989; 19:63-66.
24. İrkeç M. Senil psödoeksfoliasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir inceleme. *TOft Gaz* 1979; 9:263-268.
25. Arıtürk N, Oge I, Eski Yücel O. Exfoliation syndrome in middle east and black sea area of Turkey. 5th International Glaucoma Symposium.- I.G.S. Final Program and Book of Abstracts 2005, A 72.
26. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol* 1988; 184 (Suppl): 71–85.
27. Aasved H. Prevalence of fibrilloglucosylated epitheliocapsularis (pseudoexfoliation) and capsular glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 99:293–295.
28. Miyazaki M, Kubota T, Kubo M. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama study. *J Glaucoma*. 2005; 14(6):482-484.
29. Kaljurand K, Puska P. Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2004: 82:259–263.
30. Teshome T, Regassa K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Ethiopian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2004: 82:254–258.
31. Forsman E, Cantor R.M., Lu A et al. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. 2007; 85(5):500-507.

32. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:726–729.
33. Colin J, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol* 1988; (Suppl)184:86–89.
34. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The prevalence of pseudoexfoliation in three separate municipalities of Middle-Norway. A preliminary report. *Acta Ophthalmol* 1987; (Suppl)182:17–20.
35. Aasved H. Mass screening of pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1971; 49:334-43.
36. Ekström C. Prevalence of pseudoexfoliation in a population of 65-74 years of age. *Acta Ophthalmol* 1987; 184:9-10.
37. Montanes J M, Paredes A, Garsia C. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the notwest of Spain. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:383-385.
38. Gillies WE, Brooks AM. The presentation of acute glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Aust NZ J Ophthalmol* 1988; 16:101-106.
39. Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1979; 87:513–8.
40. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrillography or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974; 52:596–602.
41. Perasalo R, Raitta C. Glaucoma of institutionalized geriatric patients. *Acta Ophthalmol* 1987; 182(Suppl):5–8.
42. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The middle-Norway eyescreening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69:273–280.
43. Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Halsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62:217–222.
44. Ohrt V, Nehen JH. The incidence of glaucoma capsulare based on a Danish hospital material. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981; 59:888–893.

45. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 835–41.
46. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982; 89: 214–218.
47. Henry JC, Krupin T, Schmitt M. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 1987; 94: 545-552.
48. Henke V, Nauman GOH. Zur Häufigkeit des Pseudo-Exfolitions-Syndroms in enuklierten Augen. *Klin. Mbl. Augenheilk* 1987; 190:173-175.
49. Moreno-Montanés J, Serna AA, Paredes AA. Pseudoexfoliative glaucoma in patients with open-angle glaucoma in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol* 1990; 68:695-699.
50. Gürlü VP, Alimgil ML. Psödoeksfoliasyon Sendromlu Olgularda Glokom Gelişme Riski. *Türk Oft. Gaz*, 2004; 34(5):371-375.
51. 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.
52. Streeten BW. Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliation fibrilopathy: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993; 8:187-196.
53. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res*. 2001 Dec; 73:765-80
54. Kottler UB, Jünemann AG, Aigner T, Zenkel M, Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U. Comparative effects of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2005 Jan;80(1):121-34.
55. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AGP, Naumann GOH. 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; 44:1117-25
56. Mizuno K, Hara S, Ishiguro S, Takei Y. Acid phosphatase in eyes with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1980 Apr; 89:482-9
 57. Yağcı R, Ersöz I, Erdurmuş M, Gürel A, Duman S. Protein carbonyl levels in the aqueous humour and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye* 2008 Jan; 22(1):128-31
 58. Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillincontaining fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:970–984.
 59. Schlötzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res* 1992; 11:343–355.
 60. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Hofmann-Rummelt C, et al. [Latent TGF- β 1 binding protein (LTBP-1): A new marker for intra-and extraocular PEX deposits]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216(Suppl):412–419.
 61. Repo PL, Naukkarinen A, Paljärvi L, Terasvirta ME. Pseudoexfoliation syndrome with poorly dilating pupil: a light and electron microscopic study of the sphincter area. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234:171-176.
 62. Ringvold A. Exfoliation syndrome immunological aspects. *Acta Ophthalmol* 1988; 184: 35-43.
 63. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:565–570.
 64. Halvorsen F, Nicolaisen B, Ringvold A, Nass O. In vitro studies of conjunctival cells from eyes with and without pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73:37–40.
 65. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, et al. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 406-9.

66. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1111-24.
67. Kunishi Y, Kunishi M, Yoshino H: Gonioscopic features of pseudoexfoliation. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1998; 52:1683-9.
68. Kühle M, Nguyen NX, Horn F, et al. Quantitative assessment of aqueous flare and aqueous 'cells' in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 201-8
69. Seland JH. The ultrasutritional changes in the exfoliation syndrome [review]. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 184:28-34.
70. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102:1279-90
71. Parodi MB, Bondel E, Saviano S, Ravalico G. Iris indocyanine green angiography in pseudoexfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:437-42.
72. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:730-43.
73. Dark AJ, Stereeten BW. Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation. *Br J Ophtalmol* 1990; 74:717-22.
74. Prince AM and Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1986; 93:803-7.
75. Stewart JF, Jay JL. Pseudoexfoliation material on an acrylic lens. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1050-1.
76. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris MK, et al. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch Ophthalmol* 1999; 117 :664-9.
77. Ritch R, Prata TS, de Moraes CG, Vessani RM, Costa VP, Konstas AG, Liebmann JM, Schlötzer-Schrehardt U. Association of exfoliation syndrome and central retinal vein occlusion: an ultrastructural analysis. *Acta Ophthalmol*. 2010 Feb;88(1):91-5. Epub 2009 Sep 2.

78. Linner E, Schwartz B, Araujo D. Optic disc pallor and visual field defect in exfoliative and non-exfoliative, untreated ocular hypertension. *Int Ophthalmol* 1989; 13:21–4.
79. Jonas JB and Papastathopoulos KI. Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. *Am. J. Ophthalmol* 1997; 123:174–80.
80. Tomita G, Puska P, Raitta C. Interocular differences in optic disc configuration in the unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994; 72:162–7.
81. Repo LP, Suhonen MT, Terasvirta ME, Koivisto KJ. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris translucence and pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995 Aug; 102:1199-205
82. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *The Lancet*. 2001 Feb 3; 57:359-60
83. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol*. 2003 May; 106:215-23
84. Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi AR. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 2008 Mar;115(3):425-9. Epub 2008 Jan 9.
85. Xu F, Zhang L, Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Dec 2.
86. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117:1319-24
87. Henry JC, Krupin T, Schmitt M. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 1987; 94: 545-552.

88. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2435–2446.
89. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1750–1764.
90. Naumann GO, von der Lippe I. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1995 Apr;119:526
91. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, et al. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3742-52.
92. Sharma S, Chataway T, Burdon KP, Jonavicius L, Klebe S, Hewitt AW, et al. Identification of LOXL1 protein and apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. *Exp Eye Res* 2009;89:479-85.
93. Wiggs JL. Association between LOXL1 and pseudoexfoliation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:420-1.
94. Lemmelä S, Forsman E, Sistonen P, Eriksson A, Forsius H, Järvelä I. Genome-wide scan of exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4136-42.
95. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:88-91.
96. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-400.
97. Fingert JH, Alward WL, Kwon YH, Wang K, Streb LM, Sheffield VC, et al. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the Midwestern United States. *Am J Ophthalmol* 2007;144:974-5.

98. Aragon-Martin JA, Ritch R, Liebmann J, O'Brien C, Blaauw K, Mercieca F, et al. Evaluation of LOXL1 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:533-41.
99. Challa P, Schmidt S, Liu Y, Qin X, Vann RR, Gonzalez P, et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:146-9.
100. Fan BJ, Pasquale L, Grosskreutz CL, Rhee D, Chen T, DeAngelis MM, et al. DNA sequence variants in the LOXL1 gene are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a U.S. clinicbased population with broad ethnic diversity. *BMC Med Genet* 2008;9:5.
101. Yang X, Zabriskie NA, Hau VS, Chen H, Tong Z, Gibbs D, et al. Genetic association of LOXL1 gene variants and exfoliation glaucoma in a Utah cohort. *Cell Cycle* 2008;7:521-4.
102. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, Wang JJ, Baird PN, Dimasi DP, et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet* 2008;17:710-6.
103. Mossböck G, Renner W, Faschinger C, Schmut O, Wedrich A, Weger M. Lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) gene polymorphisms and exfoliation glaucoma in a Central European population. *Mol Vis* 2008;14:857-61.
104. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lämmer R, Weber BH, et al. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1459-63.
105. Lemmelä S, Forsman E, Onkamo P, Nurmi H, Laivuori H, Kivelä T, et al. Association of LOXL1 gene with Finnish exfoliation syndrome patients. *J Hum Gen* 2009;54:289-97.
106. Wolf C, Gramer E, Muller-Myhsok B, Pasutto F, Gramer G, Wissinger B, Weisschuh N. Lysyl Oxidase-like 1 gene polymorphisms in German patients with normal tension glaucoma, pigmentary glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2009.

107. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Linkowska K, Mielnik M, Grzybowski T, Sulima N. Analysis of LOXL1 single nucleotide polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2011 Feb;89(1):e64-6.
108. Fuse N, Miyazawa A, Nakazawa T, Mengkegale M, Otomo T, Nishida K. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. *Mol Vis* 2008;14:1338-43.
109. Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y, Nakanishi H, Yoshimura N. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *Am J Ophthalmol* 2008;145:582-5.
110. Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Japanese patients with primary open angle glaucoma and exfoliation syndrome. *Mol Vis* 2008;14:1303-8.
111. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hitora-Takeshita H, et al. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Mol Vis* 2008;14:1037-40.
112. Tanito M, Minami M, Akahori M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A, et al. LOXL1 variants in elderly Japanese with exfoliation syndrome/glaucoma, primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, and cataract. *Mol Vis* 2008;14:1898-905.
113. Ozaki M, Lee KY, Vithana EN, Yong VH, Thalamuthu A, Mizoguchi T, Venkatraman A, Aung T. Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3976-80.
114. Chen L, Jia L, Wang N, Tang G, Zhang C, Fan S, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. *Mol Vis* 2009;15:2349-57.
115. Lee KY, Ho SL, Thalamuthu A, Venkatraman A, Venkataraman D, Pek DC, et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation in the Chinese. *Mol Vis* 2009;15:1120-6.

116. Ramprasad VL, George R, Soumitra N, Sharmila F, Vijaya L, Kumaramanickavel G. Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India. *Mol Vis* 2008;14:318-22.
117. Abu-Amero KK, Osman EA, Dewedar AS, Schmidt S, Allingham RR, Al-Obeidan SA. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a Saudi Arabian population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2010 Dec 16;16:2805-10.
118. Sagong M, Gu BY, Cha SC. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome in Koreans. *Mol Vis*. 2011;17:2808-17.
119. Williams SE, Whigham BT, Liu Y, Carmichael TR, Qin X, Schmidt S, et al. Major LOXL1 risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis* 2010;16:705-12.
120. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GO, et al. Genotype-correlated expression of LOXL1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal subjects. *Am J Pathol* 2008;173:1724-35.
121. Schlötzer -Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma – New insights from LOXL1 gene associations. *Exp Eye Res* 2009;88:776-85.
122. Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E, et al. Exploring functional candidate genes for genetic association in German patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2796-801.
123. Burdon KP, Sharma S, Hewitt AW, McMellon AE, Wang JJ, Mackey DA, et al. Genetic analysis of the clusterin gene in pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis* 2008;14:1727-36.
124. Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Deficiency of the extracellular chaperone clusterin in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation

- and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1982-90.
125. Fan BJ, Figuieredo S, Pasquale LR, Grosskreutz CL, Rhee DJ, Chen TC, et al. Lack of association of polymorphisms in elastin with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:432-6.
126. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary openangle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1117-25.
127. Tsironi EE, Pefkianaki M, Tsezou A, Kotoula MG, Dardiotis E, Almpantidou P, et al. Evaluation of MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:2890-5.
128. Fan BJ, Chen T, Grosskreutz C, Pasquale L, Rhee D, DelBono E, et al. Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:2484-91.
129. Al-Dabbagh NM, Al-Dohayan N, Arfin M, Tariq M. Apolipoprotein E polymorphisms and primary glaucoma in Saudis. *Mol Vis* 2009;15:912-9.
130. Yilmaz A, Tamer L, Ates NA, Camdeviren H, Degirmenci U. Effects of apolipoprotein E genotypes on the development of exfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2005;80:871-5.
131. Ritland JS, Utheim TP, Utheim OA, Espeseth T, Lydersen S, Semb SO, et al. Effects of APOE and CHRNA4 genotypes on retinal nerve fibre layer thickness at the optic disc and on risk for developing exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:257-61.
132. Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E, et al. Apolipoprotein E genotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:561-5.

133. Abu-Amero KK, Morales J, Mohamed GH, Osman MN, Bosley TM. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients. *Mol Vis* 2008;14:425-30.
134. Yilmaz A, Tamer L, Ates NA, Yildirim O, Yildirim H, Atik U. Is GST gene polymorphism a risk factor in developing exfoliation syndrome? *Curr Eye Res* 2005;30:575-81.
135. Yuce H, Hepsen IF, Tekedereli I, Keskin U, Elyas H, Akyol O. Lack of association between pseudoexfoliation syndrome and manganese superoxide dismutase polymorphism. *Curr Eye Res* 2007;32:387-91.
136. Razeghinejad MR, Rahat F, Kamali-Sarvestani E. Association of TNFA-308 G/A and TNFRI +36 A/G gene polymorphisms with glaucoma. *Ophthalmic Res* 2009;42:118-24.
137. Khan MI, Micheal S, Rana N, Akhtar F, den Hollander AI, Ahmed A, et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism G-308A with pseudoexfoliative glaucoma in the Pakistani population. *Mol Vis* 2009;15:2861-7.
138. Tekeli O, Turacli ME, Egin Y, Akar N, Elhan AH. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:1815-8.
139. Mossböck G, Renner W, El-Shabrawi Y, Faschinger C, Schmut O, Wedrich A, et al. TNF- α -308G>A and -238G>A polymorphisms are not major risk factors in Caucasian patients with exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:518-22.
140. Tekeli O, Turacli ME, Altinok B, Akar N, Elhan AH. No relation between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and pseudoexfoliation. *Ophthalm Res* 2008;40:32-32.
141. Abu-Amero KK, Bosley TM, Morales J. Analysis of nuclear and mitochondrial genes in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:29-36.
142. Wolf C, Gramer E, Müller-Myhsok B, Pasutto F, Wissinger B, Weisschuh N. Mitochondrial haplogroup U is associated with a reduced risk to

- develop exfoliation glaucoma in the German population. *BMC Genet* 2010;11:8.
143. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: basic science for the practicing physician. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Oct;101(4):437-43.
144. Hughes RA, Miklos AE, Ellington AD. Gene synthesis: methods and applications. *Methods Enzymol*. 2011;498:277-309.
145. Marian AJ. Medical DNA sequencing. *Curr Opin Cardiol*. 2011 May;26(3):175-80.
146. Lyon E, Wittwer CT. LightCycler technology in molecular diagnostics. *J Mol Diagn*. 2009 Mar;11(2):93-101. Epub 2009 Feb 5.
147. Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, Li T, Haines JL, Wiggs JL. LOXL1 promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a U.S. Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr 12;52(5):2372-8. Print 2011 Apr.

