

Psödoeksfolyasyon Sendromunda Humor Aköz Tümör Nekroz Faktör- α ve Nitrik Oksit Düzeyleri*

Humor Aqueous Tumor Necrosis Factor- α and Nitric Oxide Levels in Pseudoexfoliation Syndrome

Zuhal YILDIRIM¹, Nil İrem UÇGUN², Özlem Evren KEMER³, Şirin ŞEREFİLİ⁴

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, psödoeksfolyasyon (PEX) sendromu etiolojisinde tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve nitrit/nitrat'ın etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Senil katarakt nedeniyle katarakt cerrahisi uygulanan ve cerrahi sırasından ön kamaradan aköz hü-mör örneği alınan PEX sendromu olmayan 17 göz (kontrol grubu) ve PEX olan 13 göz (PEX grubu) olmak üzere toplam 30 göz çalışmaya dahil edildi. Alınan humor aköz örneklerinde TNF- α ve nitrit/nitrat düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları kontrol grubunda 63.4 \pm 4 iken, PEX grubunda 61.3 \pm 2 yılı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki hastalarda kadın erkek oranı 8/9 iken, PEX grubunda 7/6 idi ($p>0.05$). Her iki grup karşılaştırıldığında, humor aköz TNF- α ve nitrit/nitrat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: TNF- α ve nitrit/nitrat oksidatif stresin arttığı durumlarda artış gösterir ve pek çok oküler patolojiden sorumlu tutulur. Çalışmamızda TNF- α ve nitrit/nitrat'ın seviyeleri iki grupta benzer bulundu.

Anahtar Kelimeler: PEX sendromu, humor aköz, tümör nekroz faktör- α , nitrit/nitrat.

ABSTRACT

Purpose: Our purpose in this study was to investigate the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and nitrite-nitrate in the development of pseudoexfoliation (PEX) syndrome.

Materials and Methods: A total 30 eyes consisting of 17 eyes without pseudoexfoliation (PEX) syndrome (the control group) and 13 eyes with PEX (the PEX group), that underwent cataract surgery due to senile cataract were included in the study and humor aqueous samples were taken from the anterior chamber during surgery. TNF- α and nitrite/nitrate levels were determined in the humor aqueous samples.

Results: The average age of the patients was 63.4 \pm 4 years in the control group, and 61.3 \pm 2 years in the PEX group ($p>0.05$). The ratio of females to males was 8/9 in the control group and 7/6 in the PEX group ($p>0.05$). When the PEX group compared with the control group, no significant difference was found between the humor aqueous TNF- α and nitrite/nitrate levels ($p>0.05$).

Conclusion: TNF- α and nitrite/nitrate increase in some ocular pathologies with oxidative stress. TNF- α and nitrite/nitrate levels were similar in our study groups.

Key Words: PEX syndrome, humor aqueous, tumor necrosis factor- α , nitrite/nitrate.

*Bu çalışma; TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

- 1- M.D., Etimesgut Public Health Laboratory, Biochemistry Clinic, Ankara/TURKEY
YILDIRIM Z., zyildirim2004@yahoo.com
- 2- M.D., Numune Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
UÇGUN N.İ., niliremuçgun@yahoo.com.tr
- 3- M.D. Associate Professor, Numune Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
KEMER O.E., ozlemvidya@gmail.com
- 4- Sincan State Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
SEREFİLİ S., sirinserefli@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 29.05.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 02.08.2013
Glo-Kat 2014;9:33-36

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Zuhal YILDIRIM
Etimesgut Public Health Laboratory, Biochemistry Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 243 10 12
E-Mail: zyildirim2004@yahoo.com

GİRİŞ

Psödoeksfolyasyon (PEX) sendromu; ekstraselüler matriks materyalinin pek çok odakta artmış üretimi ve anormal fibriler materyalin bazı oküler ve ekstraoküler dokularda (cilt ve çeşitli viseral organlar gibi) birikimi ile karakterize yaşa bağlı sistemik bir hastalıktır. Yoğun araştırmalara rağmen eksofolyasyon materyalinin kimyasal bileşimi tam olarak bilinmemektedir. Histokimyasal incelemelerde eksofolyasyon materyalinin glikozaminoglikanlardan oluştuğu saptanmıştır. Protein içeriğini kollajenez olmayan bazal membran yapıları ve elastik fibriller sistem oluşturur.

Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde PEX fibrillerinin nitrojen, sülfür, kalsiyum, klorin ve çinko içerdiği saptanmıştır. PEX sendromunda açık açılı glokom, katarakt ve hatta sıklıkla geçici iskemik atak, felç, sistemik hipertansiyon ve miyokard enfarktüsü ile birlikte seyrettiği izlenmektedir.^{1,2}

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) bir pleitropik inflamatuvar sitokindir. Doku iskemisi ve hasarında TNF- α üretimi artmaktadır. TNF- α 'ın nörotoksik etkileri ve bir aktivatör gibi işlevleri vardır.

Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve iskemik beyin yaralanması dahil merkezi sinir sistemi hastalıklarında plazma, serebral sıvı ve beyin dokusunda TNF- α konsantrasyonları artmıştır. Önceki çalışmalar artmış TNF- α düzeyleri ile çeşitli oküler hastalıklar arasında ilişki göstermiştir.³

Nitrik oksit (NO) tüm göz dokularında bulunur ve hücre toksisitesi, görmenin sinirsel iletimi, göz perfüzyonu, vazodilatasyon, inflamasyon, tromboz, immünite, nörotoksite gibi fizyolojik olaylarda rolü vardır. NO'in göz kan akımındaki etkisi; üveitte hiperemi ve hücre infiltrasyonu, diyabette damar fonksiyon bozuklukları ve glokomda göz içi basınç değişiklikleridir.

NO'in beyindeki gibi gözde de hücreleri koruyucu ve toksik etkileri birlikte görülür.⁴ Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu çalışmada PEX sendromu ile humor aköz TNF- α ve nitrit/nitrat düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Senil katarakt nedeniyle Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği'ne başvuran fakoemülsifikasyon tekniği ile lensektomi ve göz içi lens implantasyonu uygulanan 30 hastanın 30 gözü çalışmaya alındı.

Gözler PEX varlığına göre iki gruba ayrıldı. PEX tanısı; %1 siklopentolat HCl yardımıyla pupil dilate edilerek biyomikroskop ile yapılan ön segment muayenesinde konmuştur.

Pupil kenarında, lens ön kapsülünde ve/veya açıda PEX materyali varlığıyla PEX teşhis edildi. Psödoeksfolyasyonu olmayan 17 göz kontrol grubu, PEX varlığı saptanan 13 göz de PEX grubu olarak belirlendi. Her 2 gruptaki hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

Senil katarakt dışında kataraktı olanlar (travmatik, metabolik gibi), Behçet hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, daha önce herhangi bir göz operasyonu geçirmiş olanlar, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanmış hastalar, keratokonus, keratoglobus, kuru göz gibi patolojileri olanlar, üveit hastaları ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Glokom teşhis edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi sırasında yan girişlerin ardından her gözden humor aköz örneği alındı. Alınan humor aköz örnekleri biyokimyasal analizlerin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz: Humor aköz TNF- α düzeyleri enzim bağımlı immunosorbant assay (ELİSA) yöntemi ile Commercial 96-well ELİSA kiti (BioSource Immunoassay Kit, BioSource International, Inc, California, USA, Cat No: KHC 3011, Lot No: 071303) kullanılarak ölçüldü. Humor aköz nitrit/nitrat düzeyleri ticari kit (Cayman Chemical Colorimetric Assay Kit, Boston, USA, Cat No: 780001, Lot No: 0424205) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

İstatistik Analiz: Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 16, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Kesikli değişkenler (cinsiyet, grup gibi) sayı olarak, sürekli değişkenler ise (yaş, skk gibi) ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlam düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Tablo'da hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri verilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaş ve cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). İki grup karşılaştırıldığında, PEX grubunda humor aköz TNF- α ve nitrit/nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 1). Ortalama göz içi basınçları PEX grubunda 17.16 ± 3.91 mmHg, kontrol grubunda 15.47 ± 2.90 mmHg bulundu. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo: Kontrol ve PEX gruplarının humör aköz NO ve TNF- α düzeyleri (Ortalama \pm SD).

	Kontrol grup	PEX grup
Cinsiyet (kadın/erkek)	8/9	7/6
Yaş (yıl)	63.4 \pm 4 (59-68)	61.3 \pm 2 (59-65)
NO (μ mol/L)	6.84 \pm 3.13 (2.63-12.41)	7.03 \pm 3.06 (2.63-12.41)
TNF- α (pg/mL)	8.9 \pm 2.67 (5.31-16.85)	9.6 \pm 2.63 (6.46-16.85)

TARTIŞMA

NO intraoküler basınç ayarı, oküler kan akımı kontrolü ve apopitoz ile retina ganglion hücrelerinin kaybindan sorumludur.⁵ Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda PEX materyalinin vasküler endotelde birikim ve bozulmaya sebep olduğu bildirilmektedir.¹ Dolayısıyla PEX materyalinin PEX sendromunda oküler kan akımının etkilenmesine sebep olabileceğini ve NO seviyelerini değiştirebileceğini düşünmekteyiz.

Göz ön segmentinin damar yapısı aközün içe ve dışa akımında rol oynar. NO trabeküler ağın kontraktıl elemanlarını gevşeterek aköz hümörün dışa akımını artırır, kuvvetli bir vazodilatör ve inflamatuvar faktördür.⁵ NO topikal olarak veya ön kamaraya uygulandığında aközün dışa akımında değişikliğe sebep olur.

Bazı araştırmacılar NO'in sistemik kan basıncını değiştirmedeği dozlarının sistemik verilmesiyle vazodilatörleri taklit ettiğini ve intraoküler basıncı düşürebildiğini bildirmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki; NO sentetazın sistemik inhibisyonu koroid, iris ve siliyer cisim bazal kan akımını azaltırken arteriyal kan basıncını artırır.^{4,5}

Kotikoski ve ark.,⁶ glokomlu hastaların aköz humör NO düzeylerinde kontrol grubuna göre bir artış saptamıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁶ Bununla beraber PEX'li hastaların aköz humör NO düzeylerinde kontrol grubuna göre bir düşüş saptanmıştır. Tsai ve ark.,⁷ glokomlu hastaların aköz ve plazma NO düzeylerini yüksek bulmuşlardır. NO düzeyleri glokomlu hastalarda da kendi arasında farklı bulunmuştur. NO düzeyleri primer açık açılı glokomda (PAAG) en düşük iken kapalı açılı glokomda daha yüksek bulunmuş ve en yüksek NO düzeyi ise neovasküler glokomlu bireylerde saptanmıştır.

PEX'da glokom sıklıkla izlenmektedir. PEX'da saptanan glokomun prognozu kronik açık açılı glokomunkinden daha kötüdür. PEX'da oluşan glokomda göz içi basıncı daha yüksek seyrederek, glokomatöz optik sinir ve görme alanı hasarı daha fazladır.¹ Gözde NO göz içi basınç ayarında, oküler kan akımının düzenlenmesinde ve retinal ganglion hücrelerinin apopitoz ile ölümünün kontrolünde etkili olarak, glokom patogenezinde rol oynamaktadır.⁷

NO serbest radikal olması nedeniyle bir yandan oksidatif stresi artırırken diğer yandan vazodilatasyon yaparak doku perfüzyonunu artırır. Bu da dokuların beslenmesini kolaylaştırarak oksidatif stresi azaltmaktadır. PEX etiyojisi tam bilinmemekle birlikte oksidatif stresin bir etken olabileceğine işaret eden yayınlar vardır.⁸⁻¹⁰

Çalışmamızda PEX'i olan ve olmayan hastaların aköz humör NO düzeyleri arasında fark saptamadık. Takai ve ark.,¹¹ yaptığı çalışmada PAAG, eksofolyasyon glokomu (EXG) ve senil kataraktlı hastaların humor aköz TNF- α düzeyleri arasında bir fark saptamamıştır. Sawada ve ark.,³ PAAG'li gözlerin humor aközünde TNF- α düzeylerinin artmadığını bildirmesine rağmen TNF- α düzeyleri insan glokomatöz gözlerin optik sinir¹² ve retinasında¹³ arttığı bildirilmiştir. Böylece TNF- α PAAG'da artmış aköz akış direncinden ziyade retinal ganglion hücre hasarında rol oynayabilir. TNF- α yüksek basınç, iskemi gibi artan oküler stres hallerinde makrofaj, astrosit, mikroglia ve retinal müller hücrelerinden salınır. TNF- α üretimi nöron hasarının da habercisi olabilir. Travma sonrası da artan TNF- α kötü prognozu gösterir.¹⁴

Glokomlu hastalarda kontrol altında olan göz içi basıncına rağmen TNF- α seviyeleri yüksekse görme alanı kaybı beklenmektedir. Çünkü artan TNF- α nöron hasarında rol oynar.³ TNF- α ve nitrit/nitrat oksidatif stresin arttığı durumlarda artış gösterir ve pek çok oküler patolojiden sorumlu tutulur.

Çalışmamızın bulgularına göre; PEX sendromu olan hastalarda TNF- α ve nitrit/nitrat seviyelerini yüksek bulduk ancak bu anlamlı bir artış değildi. Benzer çalışmaları daha geniş serilerde yapmak bu konuyu açıklığa kavuşturacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
2. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Curr Eye Research* 2001;22:154-62.
3. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T et al. Tumor necrosis factor- α concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:903-6.

4. Chiou SH, Chang CJ, Hsu WM et al. Elevated nitric oxide level in aqueous humor of patients with acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmologica* 2001;215:113-6.
5. Kotikoski H, Vapaatalo H, Oksala O. Nitric oxide and cyclic GMP enhance aqueous humor outflow facility in rabbits. *Curr Eye Res* 2003;26:119-23.
6. Kotikoski H, Moilanen E, Vapaatalo H et al. Biochemical markers of the L-arginine-nitric oxide pathway in the aqueous humor in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:191-5.
7. Tsai DC, Hsu WM, Chou CK et al. Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma. *Ophthalmologica* 2002;216:344-50.
8. Koliakos GG, Konstans AG, Schlötzer-Schrehardt U et al. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134:879-83.
9. Koliakos GG, Konstans AG, Schlötzer-Schrehardt U et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003;87:353-6.
10. Laganovska G, Martinsons A, Pitrans B et al. Kynurenine and neopterin in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye and in serum of cataract patients. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:367-74.
11. Takai A, Tanito M, Ohira A. Multiple cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:241-7.
12. Yuan L, Neufeld AH. Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia* 2000;32:42-50.
13. Tezel G, Li LY, Patil RV. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retinal of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1787-94.
14. Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to stimulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2000;20:8693-700.