

Psödoeksfoliasyon Sendromu/Glokomu ile Serum D Vitamini, B₁₂ Vitamini, Folat, Demir Parametreleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi: Retrospektif Kesitsel Çalışma

Relationship between Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma and Serum Vitamin D, Vitamin B₁₂, Folate, Iron Parameters and Inflammation Markers: Retrospective Cross-Sectional Study

¹ Işıl Merve TORUN^a, ² Hasine Gözde DALKILIÇ^a, ³ Nureddin KARAKAŞ^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET Amaç: Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) veya glokomu (PEG) olan hastalarda D vitamini, B₁₂ vitamini, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi [total iron binding capacity (TIBC)], anastüre demir bağlama kapasitesi [unsaturated iron binding capacity (UIBC)], nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) seviyelerini değerlendirmek ve benzer yaş-cinsiyette psödoeksfoliasyonu olmayan sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamak. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında başvurmuş 64 PES/PEG tanıli hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 32 kontrol hastası dâhil edildi. Hastanemizin biyokimya bölümü tarafından analiz edilmiş venöz kan örneklerinin sonuçları değerlendirmeye alındı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. **Bulgular:** PES/PEG grubunun D vitamini ve B₁₂ vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0,007, p=0,045). Her iki grup arasında serum demir, folat, TIBC, UIBC, NLO, PLO, CRP, ESH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (her biri için p>0,05). PES'li olgularla PEG'li olgularla kıyasladığımızda D vitamini, B₁₂, folat, demir, TIBC, UIBC, NLO, PLO, CRP, ESH değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için p>0,05). **Sonuç:** Serum D vitamini ve B₁₂ vitamini düzeyinin düşüklüğü ile PES/PEG arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular bize hastalığın etiopatogenezi ve tedavisi hakkında ipuçları verebilir.

ABSTRACT Objective: To evaluate vitamin D, vitamin B₁₂, folate, iron, total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES) or glaucoma (PEG) and to compare with a healthy control group of similar age and gender without pseudoexfoliation. **Material and Methods:** This retrospective study included 64 PES/PEG patients who applied to the Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital between January 2022 and January 2023, as well as 32 control patients of comparable age and gender. The outcomes of our hospital's biochemistry department's analysis of venous blood samples were evaluated. For statistical analysis, IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM SPSS, Türkiye) was used to evaluate the study's findings. **Results:** Vitamin D and vitamin B₁₂ levels of the PES/PEG group were found to be statistically significantly lower than the control group (p=0.007, p=0.045, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of serum iron, folate, TIBC, UIBC, NLR, PLR, CRP, and ESR (p>0.05 for each). When we compared the cases with PES with the cases with PEG, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of vitamin D, B₁₂, folate, iron, TIBC, UIBC, NLR, PLO, CRP, ESH values (p>0.05 for each). **Conclusion:** A correlation was found between low serum vitamin D and vitamin B₁₂ levels and PES/PEG. These findings may give us clues about the etiopathogenesis and treatment of the disease.

Anahtar Kelimeler: B₁₂ vitamini; D vitamini; glokom; psödoeksfoliasyon

Keywords: Vitamin B₁₂; vitamin D; glaucoma; pseudoexfoliation

Correspondence: Işıl Merve TORUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: isilmerveaktas@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 19 Jun 2023

Received in revised form: 25 Sep 2023

Accepted: 26 Sep 2023

Available online: 29 Sep 2023

2146-9008 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Psödoeksfoliyasyon; gözün ön segment yapılarında biriken fibriller proteinlerle karakterize, yaş ile ilişkili sistemik bir hastalıktır. Ön segment yapılarının yanı sıra vitreus, lamina kribroza, peripapiller sklera gibi gözün arka segment dokularında da birikimine rastlanmıştır. Dünya genelinde 60 yaş üzeri popülasyonda görülme sıklığı %10-20'dir.¹ Klinik olarak psödoeksfoliyasyon tanısı yarıklı-lamba biyomikroskop muayenesinde lensin ön kapsülünün yüzeyinde, iriste pupiller kenarda psödoeksfoliyasyon materyalinin görülmesi ile koyulur. Psödoeksfoliyasyon materyali zonüllerin üzerinde, siliyer cisimde birikebilmekte, kataraktın erken gelişimine yol açmakta ve meydana gelen zonül zafiyeti sebebiyle ameliyat esnasında komplikasyonlara sebep olabilmektedir.² Hastalığın erken evresi psödoeksfoliyasyon sendromu (PES) olarak bilinir ve bu evrede optik sinir hasarı görülmemektedir. İleri evrede ise optik nöropatiye yol açan sekonder açık açılı glokomun en sık sebebi olan psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) olarak karşımıza çıkar. PES bulunan hastaların yaklaşık %30-50'sinde glokom gelişimi izlenmektedir. Psödoeksfoliyasyon materyalinin trabeküler ağda birikip hüner aköz dışı akımını engellemesi ve optik sinirin beslenmesini sağlayan mikrovasküler kan akımında, retrobulber kan akımında değişikliklere sebep olmasıyla glokom gelişimine yol açmaktadır.² PEG, primer açık açılı glokoma (PAAG) göre daha yüksek göz içi basınç (GİB) seviyeleri, GİB'de dalgalanmalar ile seyredir.³ Literatürde yayımlanan çalışmalarda psödoeksfoliyasyon materyalinin kalp, akciğer, deri, böbrek gibi ekstraoküler organlarda da birikimine rastlanmıştır. Bu sebeple PES sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.⁴

Anjina pektoris, sistemik hipertansiyon, inme, geçici iskemik atak, Alzheimer hastalığı ve sensörinöral işitme kaybı ile PES birlikteliğini gösteren çok sayıda yayın literatürde bulunmaktadır.⁵⁻⁷

PES patofizyolojisinde yaş, ırk, ultraviyole ışınları, vasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, travma, viral enfeksiyonlar, inflamasyon ve oksidatif stres gibi genetik ve genetik dışı faktörler bulunmaktadır.⁸

D vitamini; GİB'nin regülasyonu gibi göz fonksiyonlarında etkin olan bir hormondur.⁹ Dolayısıyla

serum D vitamini seviyesi ile PES etiyojisi arasında bir bağlantı bulunabilir. Aynı şekilde B₁₂ vitamini, folat, demir parametreleri ile glokom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.^{10,11} C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) parametreleri de inflamatuvar süreçlerin glokom patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülerek araştırılmış ancak net sonuçlara ulaşamamıştır.¹² Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) subklinik sistemik inflamasyonu gösteren önemli bir prognostik belirteç olarak çeşitli hastalıkların takibinde kullanılmaktadır.¹³

Tüm bu bilgilere dayanarak bu çalışmada, PES ve PEG'li hastalarda serum D vitamini, B₁₂, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi [total iron binding capacity (TIBC)] ve ansatüre demir bağlama kapasitesi [unsaturated iron binding capacity (UIBC)], CRP, ESH, NLO, PLO seviyelerini incelemeyi ve yaş-cinsiyet bakımından benzer sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslayarak, bu belirteçlerden herhangi birinin PES/PEG patogeneğinde etkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca hastaların glokom tedavisinde kullandıkları topikal antiglokomatöz damlaların inflamasyon belirteçlerine ve D vitamini, B₁₂, folat, demir parametrelerine etkilerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif, analitik, kesitsel çalışmaya Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğine Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında başvurmuş 64 (22 kadın, 42 erkek) PES ve PEG hastası ile benzer yaş ve cinsiyette PES ya da PEG'si olmayan 32 (17 kadın, 15 erkek) kontrol hastası dâhil edildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm olguların hastanemiz bünyesinde muayene tarihlerinden 1 yıl öncesine kadar yaptırmış oldukları kan tahlilleri geriye dönük olarak incelendi. Güneş maruziyetinin D vitamini üzerine etkisini sınırlandırmak amacıyla, uygun kan parametrelerinde sonuçları bulunan hastalardan kan örneklerini Ocak 2022-Haziran 2022 ile Ekim 2022-Ocak 2023 arası vermiş olanlar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 2 Şubat 2023, no: 22-125) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak tasarlandı.

OLGU SEÇİMİ VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 50 yaş üzeri, muayenesinde PES ya da PEG tespit edilmiş hastalar dâhil edildi. Kontrol hastaları ise çalışma hastaları ile benzer yaş ve cinsiyette Sultan Abdülhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğine rutin göz muayenesi için başvurmuş, biyomikroskopik muayenesinde PES ya da PEG saptanmamış hastalar arasından seçildi.

Tüm gruplarda demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, megaloblastik anemi tanısı koyulmuş hastalar, akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, miyeloid metaplazi gibi kronik kan hastalığı tanısı olan hastalar, osteoporoz, osteomalazi, raşitizm gibi kemikteki mineral yoğunluğunu değiştiren kronik hastalığı olan hastalar, tiroid ve paratiroid bezlerine ilişkin endokrin hastalık tanısı olanlar, kanser hastaları ile aktif enfeksiyon geçirmekte olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların detaylı oküler ve sistemik anamnezleri, yarıklı-lamba biyomikroskopi muayenesindeki ön segment bulguları, nonkontakt tonometri [pakiometri ile kombine düzeltilmiş GİB sonuçları vermekte, (Nidek NT-530P Noncontact tonopachymeter, Hiroishi-Cho, Japonya)] ile yapılan GİB değerleri, 90 D nonkontakt lens kullanılarak yapılan ayrıntılı fundus muayene bulguları, glokom hastalarının optik koherens tomografi (OKT) cihazı (Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) ile çekilmiş retinal sinir lifi analizleri (RSL analizi), Humphrey otomatize perimetri cihazı (Carl Zeiss, Dublin CA) ile yaptıkları görme alanlarındaki skotom alanları ve kullandıkları topikal antiglokomatöz damlaları kaydedildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde iris yüzeyi, pupil kenarı, lens ön kapsül yüzeyinde fibriller psödoeksfoliasyon materyali bulunan, psödoeksfoliasyon materyaline ek olarak GİB yüksekliği, şüpheli optik disk görünümü ya da glokom ile uyumlu görme alanı defekti bulunmayan hastalar PES grubuna dâhil edildi. Lens ön kapsülü, iris yüzeyi, pupil kenarında fibriller psödoeksfoliasyon materyali bulunan, GİB ilaçsız >21 mmHg olup, cup/disk vertikal oranı 0,3'ten büyük olan, optik nöropati ile uyumlu tekrarlayan görme alanı testinde skotom alanları olan veya RSL analizinde glokomla uyumlu bulguları olan, herhangi bir antiglokomatöz damla kullandığı tespit edilen hastalar PEG grubuna

dâhil edildi. Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından analiz edilmiş venöz kan örneklerinin sonuçları değerlendirilmeye alındı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Bu retrospektif analitik kesitsel çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışmaya katılan PES/PEG grubu ve kontrol grubu hastalarının demografik özelliklerinin ve tüm kan değerlerinin betimsel istatistikleri (frekans, yüzde oranları, ortanca, minimum-maksimum değerleri, ortalama ve standart sapma) hesaplandı. PES/PEG grubu ile kontrol grubu ve PEG grubunun kendi içinde kullanılan ilaçlara ve PES ya da PEG olmasına göre ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılım değişkenler için bağımsız örneklem t-test, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin (gruplar arası cinsiyet) karşılaştırılmasında ise ki-kare test kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığında, anlamlılık ise $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 64 PES/PEG hastası ve 32 kontrol hastası dâhil edildi. PES/PEG grubundaki 64 hastanın 48'i PEG, 16'sı PES hastası idi. PES/PEG grubunun yaş ortalaması $70,36 \pm 6,4$ iken; kontrol grubunun yaş ortalaması $73,13 \pm 7,4$ idi. PES/PEG grubunda 22 (%34,4) olgu kadın, 42 (%65,6) olgu erkek iken; kontrol grubunda 17 (%53,1) kadın, 15 (%46,9) erkek olgu bulunmaktaydı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

PES/PEG grubunun ortalama D vitamini seviyesi $20,6 \pm 13,8$ $\mu\text{g/L}$ iken; kontrol grubunda $25,5 \pm 10,5$ $\mu\text{g/L}$ idi. Bu sonuca göre PES/PEG grubunun D vitamini seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p = 0,007$, $p < 0,05$).

PES/PEG grubunun ortalama B_{12} seviyesi $369,2 \pm 208,5$ ng/L iken; kontrol grubunun sonucu $474,63 \pm 293,9$ ng/L idi. PES/PEG grubunun B_{12} se-

TABLO 1: Katılımcıların demografik verilerinin karşılaştırılması.

	PES/PEG grubu (n=64)	Kontrol grubu (n=32)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	22 (34,4)	17 (53,1)	0,122
Erkek	42 (65,6)	15 (46,9)	
Yaş			
$\bar{X} \pm SS$	70,36 \pm 6,4	73,13 \pm 7,4	0,112
(Minimum-Maksimum)	(49-81)	(61-86)	

PES: Psödoekfoliasyon sendromu; PEG: Psödoekfoliasyon glokomu; SS: Standart sapma.

viyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,045$, $p<0,05$).

Her iki grup arasında NLO, PLO, demir, TIBC, UIBC, folat, CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0,05$) (Tablo 2).

PES’li olguları PEG’li olgularla kıyasladığımızda D vitamini, B₁₂, folat, demir, TIBC, UIBC, NLO, PLO, CRP, ESH değerleri açısından iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0,05$) (Tablo 3).

PEG grubunda olguların sonuçlarını kullandıkları antiglokmatöz damlaların tipine göre kıyasladığımızda, prostaglandin analogu ve prostaglandin analogu ile kombine antiglokmatöz damla kullanan hastalarla, beta-blokör yani timolol içeren antiglokmatöz kullanan hastaların sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (her biri için $p>0,05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum D vitamini, B₁₂ vitamini, folat, demir, TIBC, UIBC, NLO, PLO, CRP ve ESH değerleri ile PES/PEG arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Sonuç olarak PES/PEG tanılı hastalarda serum D vitamini ve B₁₂ seviyelerinin benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu sonucuna ulaştık. PES ve PEG’li hastaların sonuçları kıyaslandığında anlamlı fark görülmezken; PEG tanılı hastaları kullandıkları topikal antiglokmatöz ilaçların

TABLO 2: PES/PEG grubu ile kontrol grubunun serum parametrelerinin kıyaslanması.

	PES/PEG grubu (n=64)	Kontrol grubu (n=32)	p değeri
D vitamini (µg/L)	20,6 \pm 13,8 (2-85,2)	25,5 \pm 10,5 (10-54)	0,007 *
B ₁₂ vitamini (ng/L)	369,2 \pm 208,5 (85-1250)	474,63 \pm 293,9 (159-1385)	0,045 *
Folat (µg/L)	8,05 \pm 3,3 (3-18)	8,98 \pm 4,6 (3-21)	0,57
Demir (µg/dL)	88,65 \pm 31,1 (34,13-220,22)	79,64 \pm 28,3 (26,24-158,98)	0,169
Ansature demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	246,55 \pm 66,6 (97-437,8)	254,1 \pm 56,5 (147-380,1)	0,584
Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	341,01 \pm 75 (102,78-608,62)	322,27 \pm 67,9 (202,3-443,2)	0,155
Nötrofil/lenfosit oranı	2,27 \pm 1,4 (0,76-10,24)	2,06 \pm 0,6 (1-3,8)	0,972
Platelet/lenfosit oranı	123,05 \pm 43,3 (66,04-302,4)	118,9 \pm 30,7 (67,05-182,2)	0,95
C-reaktif protein (mg/L)	3,51 \pm 7 (0,36-9,6)	2,09 \pm 1,5 (0-6)	0,439
Sedimentasyon (mm/saat)	19,72 \pm 11,6 (7-50)	17,42 \pm 14,9 (2-63)	0,409

PES: Psödoekfoliasyon sendromu; PEG: Psödoekfoliasyon glokomu.

* $p<0,05$, istatistiksel olarak anlamlıdır.

TABLO 3: PES grubu ile PEG grubunun serum parametrelerinin kıyaslanması.

	PES grubu (n=16)	PEG grubu (n=48)	p değeri
D vitamini (µg/L)	22,08±17,8 (6-83,7)	20,11±12,4 (2-85,2)	0,871
B ₁₂ vitamini (ng/L)	471,06±317,1 (85-1250)	335,25±146,6 (129-962)	0,258
Folat (µg/L)	9,25±4,4 (4-18)	7,65±2,7 (3-16)	0,19
Demir (µg/dL)	88,89±32,8 (34,13-162,5)	88,57±30,8 (40,58-220,22)	0,994
Ansature demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	251,12±54,8 (182,2-356,9)	245,03±70,6 (97-437,8)	0,969
Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	340,18±52,6 (199,36-408,9)	341,28±81,6 (102,78-608,62)	0,593
Nötrofil/lenfosit oranı	2,81±2,4 (0,97-10,24)	2,08±0,7 (0,76-4,61)	0,603
Platelet/lenfosit oranı	132,09±65 (67,9-302,4)	120,03±33,6 (66,04-242,1)	0,834
C-reaktif protein (mg/L)	3,63±8,2 (0-34)	3,48±6,7 (0-36,96)	0,917
Sedimentasyon (mm/saat)	18,23±11,3 (4-39)	17,15±16,1 (2-63)	0,328

PES: Psödoekfoliasyon sendromu; PEG: Psödoekfoliasyon glokomu.

TABLO 4: Psödoekfoliasyon glokomu grubunun kullandıkları antiglokomatöz damlalara göre serum parametrelerinin kıyaslanması.

	Latanoprost grubu (n=27)	Timolol grubu (n=20)	p değeri
D vitamini (µg/L)	19,3±8,2 (6,1-33)	21,36±17 (2-85,2)	0,698
B ₁₂ vitamini (ng/L)	334,11±160,7 (158-962)	338,15±133,4 (129-568)	0,636
Folat (µg/L)	7,56±2,8 (3-16)	7,6±2,5 (4-12)	0,956
Demir (µg/dL)	92,77±35,9 (42,07-220,22)	83,55±23 (40,58-129,5)	0,505
Ansature demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	240,6±79,2 (97-397,7)	251,4±60,4 (165,8-437,8)	0,813
Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	341,35±91,8 (191,36-608,62)	341,34±70,3 (102,78-450,77)	0,344
Nötrofil/lenfosit oranı	2,11±0,8 (0,76-4,61)	2,05±0,6 (1,05-3,06)	0,771
Platelet/lenfosit oranı	123,57±37,2 (70,4-242,1)	116,58±28,9 (66,04-176,8)	0,949
C-reaktif protein (mg/L)	2,43±3,1 (0-12)	3,71±8,2 (0-36,96)	0,964
Sedimentasyon (mm/saat)	17,19±14,8 (2-62)	15,75±17,3 (2-63)	0,477

sınıfına göre kıyasladığımızda da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlamadık.

D vitamini kemik metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormondur, aynı zamanda miyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi göz hastalıklarıyla da ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{14,15} Literatürde D vitamini eksikliğinin glokom ile ilişkili olabileceğine dair de çalışmalar bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılmış bir çalışmaya göre; ciddi D vitamini eksikliği olan primatlara topikal D vitamini verildikten sonra GİB’de anlamlı bir düşüş elde edilmiştir.¹⁶ Goncalves ve ark.nın PAAG tanılı hastalarda yapmış oldukları bir diğer çalışmada da PAAG tanılı hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur.⁹ PES/PEG’li hastalarda serum D vitamini seviyesi ile ilişkili yapılan çalışmalara baktığımızda; Atalay ve ark.nın PAAG ve PEG tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada, PEG tanılı hastalar ile kontrol grubunun D vitamini seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹⁷ Ekiz ve Helvacı’nın yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise PES tanılı hastalar ile kontrol grubunun D vitamini seviyeleri benzer bulunmuş ve her iki grupta da D vitamini seviyesi düşük olarak tespit edilmiştir.¹⁸ Dikci ve ark.nın PES/PEG tanılı hastalarda yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise hasta grubunun serum D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamıştır.¹⁹ Çalışmamızda ise PES/PEG grubunun serum D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Bu anlamda PES/PEG ile düşük serum D vitamini seviyesini çalışmamız literatürde ilk kez ilişkilendirmiştir. Sonuçlar PES/PEG gelişiminde D vitamini eksikliğinin rol oynayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Homosistein döngüsü B₁₂, B₆ vitamini ve folatı kullanan enzimler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Metiyoninden zengin, vitamin B’den fakir diyetle beslenen kişilerde, yaşlılarda, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda ve homosistein metabolizmasına katılan enzimlerde genetik defekt olanlarda plazma homosistein konsantrasyonu artmaktadır. Plazma homosisteini ile dolaşımdaki folat ve vitamin B₆ konsantrasyonları arasında zıt bir ilişki vardır. Yapılan bazı çalışmalar yüksek homosistein seviyelerinin re-

tinal arter-ven tıkanıklığı ve nonarteritik iskemik optik nöropati ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.^{20,21} Dolayısıyla homosistein metabolizmasında rol oynayan B₁₂ vitamini ve folat seviyeleri bizlere glokom mekanizması hakkında fikir verebilir. Turgut ve ark.nın farklı glokom tiplerinde serum B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, folat ve homosistein düzeylerini inceledikleri çalışmada normotansif glokom (NTG), PAAG ve PEG hastaları arasında ve hepsinin kontrol grubuyla kıyaslanmasında B₁₂ vitamini ve folat seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹⁰ Cumurcu ve ark.nın yapmış olduğu benzer bir çalışmada ise PEG tanılı hastalarda serum folat değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.²² Xu ve ark.nın yapmış metaanaliz çalışmasında ise PEG’li hastaların serum folat değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olma eğiliminde olduğu fakat B₁₂ ve B₆ vitamin seviyelerinin anlamlı fark göstermediği sonucuna varılmıştır.²³ Çalışmamızda ise; PES/PEG grubunun B₁₂ vitamini seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu; serum folat seviyeleri ise PES/PEG grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşamadı (Tablo 2). Yüksek serum homosistein seviyesi düşük B₁₂ ve folat seviyeleriyle ilişkilidir. Yine yüksek homosistein seviyesi aterosklerozla, vasküler oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda PES/PEG’nin de oksidatif stresle bağlantılı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁸ Bu sebeple çalışmamızda her ne kadar plazma homosistein düzeyleri ile ilgili veri elde edememiş olsak da B₁₂ vitamini ve folat düzeyinin PES/PEG grubunda düşük bulunması bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

Talebnejad ve ark.nın PES’li hastalarda yapmış olduğu çalışmada; PES grubunun serum demir oranları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.²⁴ Cumurcu ve ark.nın Türk popülasyon üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise PES grubunun hümör aköz örneklerindeki demir seviyesi kontrol grubuna göre farklılık göstermezken; serum demir düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.²⁵ Çalışmamızda ise PES/PEG grubunun serum demir düzeyi, TIBC, UIBC ile kontrol grubunun sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Serum demir düzeyleri ile ilişkili çalışmalar

PES ve katarakt birlikteliği ile ilişkili olup glokom grubunu kapsamadığı ve serum demir seviyeleri coğrafik veırka ilişkin farklılıklar gösterdiği için sonuçlar birbirini desteklemiyor olabilir.

Oküler iskemi, artmış inflamatuvar aktivite, ön kamarada hipoksi ile oküler ve retro-oküler kan akımının azalması ile PES arasında ilişki olduğu daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.²⁶ Kurtul ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, PES/PEG hastalarının ortalama NLO seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.²⁷ Ozgonul ve ark.nın yapmış olduğu çalışma da Kurtul ve ark.nın çalışmasını destekler niteliktedir, PES/PEG grubunun NLO ve PLO ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.^{27,28} Çalışmamızda ise PES/PEG grubunda bakılan inflamasyon belirteçleri olan NLO, PLO, CRP ve ESH sonuçları kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı. Mevcut çalışmalar az sayıda olup, kısıtlı sayıda hastayı içermektedir. Kesin sonuçlara varabilmek için daha fazla katılımcı sayısı ile çalışma düzenlemek gerekmektedir.

Glokom tedavisinde kullanılan topikal antiglokomatöz damlaların oküler yüzeyde inflamasyonu artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Monoterapi alan glokom hastalarının konjonktiva epitelinin impresyon sitolojisi ile incelendiği bir çalışmada hem prostaglandin analogu kullanan grupta hem beta-blokör kullanan grupta subklinik inflamasyonun arttığına dair veriler elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada, timolol kullanan gruptaki reaktif T lenfosit sayısının prostaglandin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.²⁹ Çalışmamızda, prostaglandin içeren antiglokomatöz damla kullanan hastalar ile beta-blokör içeren damla kullanan glokom hastalarının serum parametrelerini kıyasladık. İki grup arasında serum D vitamini, B₁₂ vitamini, folat, demir, TIBC, UIBC, CRP, ESH, NLO ve PLO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Oküler yüzeyde hücre düzeyinde oluşan inflamasyon, serumdaki inflamasyon belirteçlerine etki edecek düzeyde olmayabilir.

Dâhil edilme kriterlerimizi karşılayan hasta sayısı az olduğu için bu çalışma geniş bir hasta popülasyonunu kapsamamakta ve bu da çalışmamızı kısıtlamaktadır. Özellikle PES/PEG'nin görüldüğü ileri yaş grubunda eşlik eden birçok kronik hastalık ve kullanılan ilaçlar mevcuttur. Bu durum grupların homojenizasyonunu oldukça güçleştirmektedir.

Çalışmanın retrospektif olması da çalışmanın kısıtlılıklarından birisidir. Prospektif olarak daha çok vaka sayısını içeren ileri çalışmalarla mevcut bulgular desteklenmelidir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda PES/PEG'li hastaların serum D vitamini ve B₁₂ vitamini düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Serum D vitamini ve B₁₂ vitamini düzeylerindeki bu değişiklikler PES/PEG patofizyolojisi ile ilişkili olabilir, hastalığın tedavisine ilişkin bize ipuçları verebilir. Mevcut bulgular daha fazla sayıda hastayı içeren ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Işıl Merve Torun, Nureddin Karakaş; **Tasarım:** Işıl Merve Torun, Nureddin Karakaş; **Denetleme/Danışmanlık:** Nureddin Karakaş, Işıl Merve Torun; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Işıl Merve Torun, Hasine Gözde Dalkılıç; **Analiz ve/veya Yorum:** Işıl Merve Torun, Hasine Gözde Dalkılıç; **Kaynak Taraması:** Işıl Merve Torun; **Makalenin Yazımı:** Işıl Merve Torun, Hasine Gözde Dalkılıç; **Eleştirel İnceleme:** Işıl Merve Torun, Nureddin Karakaş.

KAYNAKLAR

1. Atalar PT, Atalar E, Kılıç H, Abbasoğlu ÖE, Özer N, Aksöyek S, et al. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *International Heart Journal*. 2006;47(1):77-84. [Crossref] [PubMed]
2. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(4):265-315. [Crossref] [PubMed]
3. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3(2):176-7. [Crossref] [PubMed]
4. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921-37. [Crossref] [PubMed]
5. Bourouki E, Oikonomou E, Moschos M, Siasos G, Siasou G, Gouliopoulos N, et al. Pseudoexfoliative glaucoma, endothelial dysfunction, and arterial stiffness: the role of circulating apoptotic endothelial microparticles. *J Glaucoma*. 2019;28(8):749-55. [Crossref] [PubMed]
6. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, Erbay LG, Ozsoy E. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia? *Semin Ophthalmol*. 2013;28(4):224-9. [Crossref] [PubMed]
7. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between ocular pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *J Ophthalmol*. 2014;2014:825936. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Faschinger C, Schmut O, Wachswender C, Mossböck G. Glaukom und oxidativer Stress. Bestimmung von Malondialdehyd-einem Lipidperoxidationsprodukt [Glaucoma and oxidative stress. Determination of malondialdehyde-a product of lipid peroxidation]. *Ophthalmologie*. 2006;103(11):953-9. German. [Crossref] [PubMed]
9. Goncalves A, Milea D, Gohier P, Jallet G, Leruez S, Baskaran M, et al. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas*. 2015;81(4):470-4. [Crossref] [PubMed]
10. Turgut B, Kaya M, Arslan S, Demir T, Güler M, Kaya MK. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. *Clin Interv Aging*. 2010 26;5:133-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Cizmazkara I, Ugurlu SK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with iron deficiency anemia. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(3):201-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Yüksel N, Pirhan D, Altıntaş O, Çağlar Y. Systemic high-sensitivity C-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(6):373-6. [Crossref] [PubMed]
13. Ozgonul C, Sertoglu E. Accurate use of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;24(3):359-60. [Crossref] [PubMed]
14. Annamaneni S, Bindu CH, Reddy KP, Vishnupriya S. Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. *Oman J Ophthalmol*. 2011;4(2):57-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Graffe A, Beauchet O, Fantino B, Milea D, Annweiler C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5298-303. [Crossref] [PubMed]
16. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, Hennes-Beann EA, Kaufman PL, DeLuca HF. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys*. 2012;518(1):53-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Atalay K, Savur FG, Kirgiz A, Kaldırım HE, Zengi O. Serum levels of thyroid hormone, vitamin D, vitamin B12, folic acid, C-reactive protein, and hemoglobin in Pseudoexfoliation and primary open angle Glaucoma. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(7):730-8. [Crossref] [PubMed]
18. Ekiz T, Helvacı S. Bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D levels in patients with ocular pseudoexfoliation syndrome: a case-control study. *J Clin Densitom*. 2016;19(4):419-22. [Crossref] [PubMed]
19. Dikci S, Öztürk E, Fırat PG, Yılmaz T, Taşkan MÇ, Yoloğlu S. The association of serum vitamin d levels with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):166-70. Erratum in: *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(5):715. [Crossref] [PubMed]
20. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(2):154-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1588-92. [Crossref] [PubMed]
22. Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. 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*. 2012;250(7):1067-74. [Crossref] [PubMed]
24. Talebnejad MR, Azimi A, Khalili MR, Meshksar A. The role of trace elements in pseudoexfoliation syndrome: a cross-sectional study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(2):165-70. [PubMed] [PMC]
25. Cumurcu T, Mendil D, Etikan I. Levels of zinc, iron, and copper in patients with pseudoexfoliative cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(4):548-53. [Crossref] [PubMed]
26. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamcelik N, Ozkan S. Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):49-53. [Crossref] [PubMed]
27. Kurtul BE, Ozer PA, Kabatas EU. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1045-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, Ozge G, Gokce G. Prediction of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma by using neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(6):665-70. [Crossref] [PubMed]
29. Cvenkel B, Ihan A. Ocular surface changes induced by topical antiglaucoma monotherapy. *Ophthalmologica*. 2002;216(3):175-9. [Crossref] [PubMed]