

# BÖLÜM 11

## KURU GÖZ HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİNE FARKLI PERSPEKTİFTEN BAKIŞ

Hüseyin Cem ŞİMŞEK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kuru göz hastalığı (KGH) dünya genelinde yüz milyonlarca insanı etkileyen ve göz hekimlerinin günlük klinik rutinlerinde en sık karşılaştıkları hastalıkların başında gelmektedir.<sup>1</sup> Ciddi kuru göz hastalığının tipik klinik prezantasyonu; günlük aktivitelerde kısıtlanma, belirgin ağrı, yanma, kaşıntı, kızarıklık, ağrı, gözde yorgunluk hissi ve görme bulanıklaşması şeklindedir.<sup>2</sup> Erişkin popülasyonda kuru göz hastalığı sıklığı 10% ile %20 arasında değişmekteyken, 50 yaş ve üzerindeki nüfusta bu oranın 30% ye kadar çıktığı tahmin edilmektedir.<sup>3,4</sup> Bununla birlikte Asya kıtasında olduğu gibi dünyanın bazı bölgelerinde bu oran çok daha yüksek olarak tespit edilmiştir.<sup>5</sup>

Oksijen, hücrelerde enerji sağlayan metabolik reaksiyonlarda kullanılan çeşitli organik moleküllerin mitokondriyal oksidatif fosforasyonu sırasında kullanılan birincil oksidanttır.<sup>6</sup> Oksijenin hücreler tarafından metabolize edilmesi sırasında potansiyel olarak dokulara zarar verebilen reaktif oksijen türevleri (ROT) yan ürün olarak üretilir. Süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ve hidroksil radikali (HO) gibi reaktif oksijen türevleri, oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan radikal ve radikal olmayan oksijen türevlerini içerirler.<sup>7</sup> Oksidatif stres, hücrelerde bulunan anti-oksidant sistem ile pro-oksidan sistem arasındaki denge pro-oksidan sistem yönünde bozulması sonucunda oluşur. Oksidatif stresin bu tanımı ile vurgulanmak istenen hücrelerde aerobik metabolizma sırasında sürekli olarak oksidan üreten ve detoksifiye eden düzenli çalışan sistemlerin varlığıdır. Oksidasyonu arttıran ek olaylar meydana geldiğinde denge pro-oxidant sistemler lehine bozulur ve potansiyel olarak üretilen ROT ciddi oksidatif stres yaratarak lipitlere, proteinlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar vererek hücre ölümüne yol açabilirler.<sup>8</sup>

Serbest radikaller genellikle yüksek derecede reaktiftir, biyolojik örneklerde varlığını saptamak ve niceliğini ölçmek için birtakım metodolojiler gereklidir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, cemsimsekmd@gmail.com

şekillerinde değişiklik ve nükleer fragmantasyonunda bozulma meydana gelir.<sup>39</sup> Yine bu çalışmada UV-B ye maruz kalan korneal endotel hücrelerinde pro-oxidant aktivitedeki artışın tetiklediği apoptoz sonucunda antioksidan enzim aktivitesinde bozulma görülmüştür.<sup>40</sup> UV-B ye maruz kalınması durumunda UV-A ve UV-B kornea ve lensteki hücrelerde bulunan katalaz, superoksitdismutaz ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri inaktive ederek lens proteinlerinde ve kültüre edilmiş kornea epitel hücrelerinde ROT'ların birikmesine sebep olur.<sup>40</sup> <sup>41</sup> Gözün uzun süreli UVR ye maruz kalması sonrasında korneada fotokeratitle sonuçlanan durumlar meydana gelebilir.<sup>39</sup>

Uchino ve ark. mev-1 fare modelinde yaptıkları çalışmada mitokondride oksidatif hasar sonucu kuru göz hastalığı ile ilişkili lakrimal bez hasarına neden olduğunu gösterdiler. Yapılan bir diğer çalışmada ise kalori kısıtlamasının kalori kısıtlaması olmayan kontrollere kıyasla daha iyi lakrimal fonksiyonlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>42</sup> Bununla birlikte farelerde sistemik laktoferrin uygulamasının, lakrimal bez ve oksidatif hasarda iyileşme ile sonuçlandığını gösterilmiştir. Yine selenyum bağlayıcı laktoferrin oksidatif strese bağlı kuru göz hastalığı için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir.<sup>42</sup>

Literatürde yer alan bu çalışmalara dayanılarak, oksidatif stresin kuru göz hastalığı oluşumunda doğrudan ve/veya dolaylı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Oküler yüzey hastalığı patojenitesinde ve tedavisinde antioksidanların önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir. Topikal/sistemik antioksidanların kuru gözün çeşitli formlarının tedavisinde gelecekte kullanabilecek umut vaat eden tedavi araçlarıdır.

## KAYNAKLAR

1. Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42:242-248.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276-283.
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
4. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.
5. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 2015;98:45-53.
6. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24:981-990.
7. Dickinson BC, Chang CJ. Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat Chem Biol* 2011;7:504-511.
8. Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int* 2014;2014:761264.
9. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free*

*Radic Biol Med* 2000;29:222-230.

10. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends Plant Sci* 2002;7:405-410.
11. Romano AD, Serviddio G, de Matthaëis A, Bellanti F, Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *J Nephrol* 2010;23 Suppl 15:S29-36.
12. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74.
13. Avalos I, Chung CP, Oeser A, et al. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. *Lupus* 2007;16:195-200.
14. Bohanec Grabar P, Logar D, Tomsic M, Rozman B, Dolzan V. Genetic polymorphisms modifying oxidative stress are associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Dis Markers* 2009;26:41-48.
15. Giusti L, Baldini C, Bazzichi L, et al. Proteome analysis of whole saliva: a new tool for rheumatic diseases--the example of Sjogren's syndrome. *Proteomics* 2007;7:1634-1643.
16. Miyata T, Ishiguro N, Yasuda Y, et al. Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:45-49.
17. Lemarechal H, Anract P, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot D, Ekindjian OG, Borderie D. Impairment of thioredoxin reductase activity by oxidative stress in human rheumatoid synovial cells. *Free Radic Res* 2007;41:688-698.
18. Bashir S, Harris G, Denman MA, Blake DR, Winyard PG. Oxidative DNA damage and cellular sensitivity to oxidative stress in human autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1993;52:659-666.
19. Alio JL, Artola A, Serra A, Ayala MJ, Mulet ME. Effect of topical antioxidant therapy on experimental infectious keratitis. *Cornea* 1995;14:175-179.
20. Gritz DC, Montes C, Atalla LR, Wu GS, Sevanian A, Rao NA. Histochemical localization of superoxide production in experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res* 1991;10:927-931.
21. Imamura Y, Noda S, Hashizume K, et al. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11282-11287.
22. Niesman MR, Johnson KA, Penn JS. Therapeutic effect of liposomal superoxide dismutase in an animal model of retinopathy of prematurity. *Neurochem Res* 1997;22:597-605.
23. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 1995;9:1173-1182.
24. Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:201-210.
25. Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:72-79.
26. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea* 2012;31 Suppl 1:S3-8.
27. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brannstrom T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2293-2296.
28. Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol* 2012;180:1879-1896.
29. Kojima T, Dogru M, Ibrahim OM, et al. Effects of Oxidative Stress on the Conjunctiva in Cu, Zn-Superoxide Dismutase-1 (Sod1)-Knockout Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:8382-8391.
30. Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *PLoS One* 2014;9:e99328.
31. Xu L, Zhang W, Zhu XY, Suo T, Fan XQ, Fu Y. Smoking and the risk of dry eye: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1480-1486.

32. Altinors DD, Akca S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1016-1021.
33. Ward SK, Dogru M, Wakamatsu T, et al. Passive cigarette smoke exposure and soft contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2010;87:367-372.
34. Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43:200-208.
35. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol Med* 2004;10:549-557.
36. Cano M, Thimmappula R, Fujihara M, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. *Vision Res* 2010;50:652-664.
37. Kojima T, Dogru M, Higuchi A, et al. The effect of Nrf2 knockout on ocular surface protection from acute tobacco smoke exposure: evidence from Nrf2 knockout mice. *Am J Pathol* 2015;185:776-785.
38. Podskochy A, Fagerholm P. Cellular response and reactive hyaluronan production in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 1998;17:640-645.
39. Schein OD. Phototoxicity and the cornea. *J Natl Med Assoc* 1992;84:579-583.
40. Chen SJ, Lee CJ, Lin TB, et al. Protective Effects of Fucoxanthin on Ultraviolet B-Induced Corneal Denervation and Inflammatory Pain in a Rat Model. *Mar Drugs* 2019;17.
41. Pauloin T, Dutot M, Joly F, Warnet JM, Rat P. High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells. *Mol Vis* 2009;15:577-583.
42. Uchino Y, Kawakita T, Ishii T, Ishii N, Tsubota K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland. *Cornea* 2012;31 Suppl 1:S63-67.