



Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Antidepresan İlaç Kullanımı

Pseudoexfoliation Syndrome and Antidepressant Drug Use

© Erdoğan Yaşar*, © Nilgün Yıldırım**, © Eray Atalay**

*Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) ile antidepresan ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Eskişehir'de PES sıklığının saptanması amacıyla yapılan bir epidemiyolojik çalışma için Türkiye İstatistik Kurumu tarafından randomize seçilen 2356 kişiden 2017'si çalışmaya katıldı. Muayene sırasında hekim tanımlı sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımının belirlenmesi amacıyla ayrıntılı bir anket uygulaması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 2017 kişinin 8'i çeşitli sebeplerle (2 posterior sineşili, 2 kornea opasitesi, 1 kooperasyon yetersizliği, 1 tek gözlülük, 1 aktif adenoviral konjonktivit ve 1 dar açılı glokom öyküsü) çalışma dışı bırakıldı. Verileri analiz edilen 2009 kişiden 100'ünde (%5) PES saptandı. Antidepresan ilaç kullanım sıklığı PES (-) glokomu olmayan grupta %1,1 (n=21), PES (+) glokomu olmayan grupta ise %4,1 (n=3) olarak tespit edildi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,024). Ayrıca antihipertansif (p<0,001) ve koroner arter hastalığı (p=0,009) için ilaç kullanımı da PES grubunda yüksek saptandı.

Sonuç: Antidepresan ilaç kullanım sıklığının PES grubunda yüksek bulunmasının sebebi PES ve depresyonun her ikisinin patogenezinde de ortak olan vasküler hasar ve enflamatuvar süreçler dışında kronik sistemik hastalıkların da yüksek bulunması ile ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliasyon, depresyon, antidepresan ilaç

Abstract

Objectives: To investigate the relationship between pseudoexfoliation syndrome (PES) and the use of antidepressant medications.

Materials and Methods: This population-based, cross-sectional study included 2,017 of 2,356 invited subjects who were randomly selected from the Turkish Statistical Institute database (www.turksat.gov.tr/) as part of an epidemiologic study which specifically aimed to detect the prevalence of PES in the province of Eskişehir. During the examination, a detailed questionnaire was administered to determine physician-diagnosed systemic disease and drug use.

Results: Eight of the 2,017 participants in the study were excluded for various reasons (2 with posterior synechiae, 2 with corneal opacity, 1 uncooperative patient, 1 eviscerated patient, 1 with active adenoviral keratoconjunctivitis, and 1 with a history of angle closure). PES was detected in 100 (5%) of the 2,009 patients whose data were analyzed. The percentage of subjects with concurrent antidepressant drug use in the PES and non-PES non-glaucoma groups were 4.1% (n=3) and 1.1% (n=21), respectively. The difference between the two groups was statistically significant (p=0.024). In addition, the use of medications for hypertension (p<0.001) and coronary artery disease (p=0.009) was also higher in the PES group.

Conclusion: The higher prevalence of antidepressant drug use in patients with PES may be related to the processes of vascular damage and inflammation common to the pathogenesis of both PES and depression, as well as the high rate of chronic systemic comorbidities in these patients.

Keywords: Pseudoexfoliation, depression, antidepressant drug

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erdoğan Yaşar, Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

Tel.: +90 530 060 86 49 E-posta: dr.e.yasar@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-1099-9626

Geliş Tarihi/Received: 25.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.06.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Lindberg tarafından 1917 yılında tanımlanan psödoeksfolyasyon sendromu (PES), ileri yaşlarda görülen, gözün ön segment dokularında gri beyaz ekstraselüler fibriler yapıda materyalin birikimiyle karakterize klinik bir tablodur.^{1,2} Göz dışında kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve meninkslerde de eksofoliyatif materyalin (EM) varlığı ışık/elektronmikroskopik incelemeler ve immünohistokimyasal/biyokimyasal yöntemler kullanılarak saptanmıştır.^{3,4}

PES patogeneğinde serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar ve enflamasyonun rolü gösterilmiştir.^{5,6,7} Artmış oksidatif stres ve buna karşın bozulmuş hücrel korunma sistemi ile proteozomik sistemin PES patogeneğinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.¹ PES'li hastaların iris doku örnekleri üzerinde yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda EM birikimi ve iris damarlarındaki hasar gösterilmiştir.^{8,9} Yine aort anevrizmalı PES'li hastaların örneklerinin histopatolojik incelemesinde, adventisyal ve subendotelial konnektif dokuda EM'nin fokal birikimi, belirgin fibrozis ve tunika intima elastozisi saptanmıştır.¹⁰ Yakın zamanda yapılan bir genetik çalışmada PES'ye yakınlık yaratan 5 farklı yeni lokus bulunmuş ve bu lokuslardan birinin risk oranının coğrafi boylama göre değişkenlik gösterdiği (kutup bölgelerine doğru gidildikçe arttığı) saptanmıştır.¹¹

PES, 50 yaş üstü bireylerde ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artış gösteren bir klinik tablodur.¹² PES insidans ve prevalansının farklı toplumlarda, hatta aynı toplumun değişik bölgelerinde farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve sıklığı %0-38 arasında değişmektedir.¹³

PES olgularında sekonder glokom, katarakt ve katarakt cerrahisi ile ilgili komplikasyonların gelişmesi dışında hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kalp krizi, inme, Alzheimer hastalığı, periferik damar hastalıkları, işitme azlığının daha sık görülmesi PES'nin sistemik karakterli bir hastalık olduğunu göstermektedir.^{14,15,16,17,18,19,20} Ayrıca psödoeksfolyasyon glokomu, primer açık açılı glokom (PAAG) ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruptan oluşan bir çalışmada depresyon görülme sıklığı psödoeksfolyatif grupta anlamlı, yüksek olarak saptanmıştır ve PAAG'de depresyonun kontrol grubu ile benzer çıkmış olması depresyon ile PES'nin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.²¹ PES prevalansının araştırıldığı toplum tabanlı-kesitsel çalışmamızda anket sorgulaması sonuçlarına dayanarak depresyon ve diğer sistemik hastalıkların PES ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yapıldı ve etik kurulu onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (7 Şubat 2013, project number: 06) alındı. Bu nüfusa dayalı randomize çalışma, merkezi 2678 km²'yi kapsayan ve nüfusu 826,716 kişilik bir şehir olan Eskişehir ilinde PES prevalansını saptamayı amaçlayan bir epidemiyolojik çalışmanın parçası idi.²² Randomizasyon, Türkiye İstatistik Kurumu veri tabanını kullanan merkezileştirilmiş bir yöntem ile sağlanmıştır.

Bu veri tabanında Eskişehir'de yaşayan kişilerin tamamına ait adres bilgileri mevcut olup düzenli olarak güncellenmektedir. Hedef nüfus Eskişehir merkez ve kırsal bölgelerindeki 40 yaş ve üzeri kişilerden oluşmaktadır.

Randomizasyon için katmanlı iki aşamalı küme örnekleme yöntemi kullanılmış ve çalışma en son güncelleme olan Şubat 2014'e ait bilgiler kullanılarak 15 Haziran-1 Ekim 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. İlk örneklem aşamasında yaklaşık 100 hanenin kümeleri, büyüklükleri ile orantılı olarak olasılıkla örneklendi. İkinci aşamada sistemik örneklem kullanılarak her bir kümeden rastgele seçilen 10 hane bulunmakta idi. Sınırlı olarak seçilen hanelerin konut bilgileri yerel arşivlerden sağlandı. Rastgele seçilen hanelerde ikamet eden 40 yaş ve üzeri kişilere muhtarlar aracılığı ile ulaşılmaya çalışılarak araştırmaya katılmaya davet edildi. Çalışmanın amacı ve hastalık hakkında bilgi içeren broşürler kişilere ulaştırılmak üzere muhtarlara verildi. Davet edilen kişilerin muayenesi Haziran-Ekim 2014 arasında tamamlandı ve tüm katılımcılara bilgilendirilmiş onam verildi.

Katılımcıların muayenesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde bu çalışma için ayrılmış odada yapıldı. Katılımcıların demografik, sosyal, genel tıbbi ve oküler tıbbi öykülerine ve düzenli ilaç kullanımına ait bilgiler çalışma konusunda ve anket uygulaması konusunda eğitilmiş bir hemşire tarafından yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak anket uygulaması ile elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların halen kullanmakta olduğu tüm ilaçlar sorgulandı. Ön segment muayenesi deneyimli asistan doktor (E.Y.) tarafından fotobiyomikroskop ile gerçekleştirildi (Topcon-sl-D7, SN:1613331, Japan). Göz içi basınç ölçümü Icare tonometresi ile yapıldı ve her iki gözden 5'er ölçüm alınarak aletin verdiği ortalama kaydedildi. Glokom açısından fundus muayenesi (C/D oranı) tüm hastalara yapıldı ve gerekli durumlarda tanı için hastalar Humprey görme alanı testi ile değerlendirildi. Glokomatöz optik nöropati; nöroretinal rim kaybı ile birlikte vertikal C/D oranının $\geq 0,7$ olması veya her iki göz arasında vertikal C/D oranı asimetrisinin $>0,2$ olması ve/veya glokom için tipik ve nöroretinal rimde fokal çentiklenme ile uyumlu görme alanı defekti olması şeklinde tanımlandı. Daha sonra her iki pupilla midriyatik damla kullanılarak genişletildi (tropikamid %0,1). Yarım saat sonra psödoeksfolyasyon varlığı açısından lens ve diğer ön segment yapıları tekrar değerlendirilerek fotoğrafları çekildi. Beyaz-gri yapıdaki eksofoliyatif materyalin pupil kenarında ve lens ön kapsülünde bulunması PES (+) olarak değerlendirildi. PES tanısı alan veya şüphesi bulunan hastaların fotoğrafları glokom konsültan hekimi (N.Y.) tarafından doğrulandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS version 21.0 (SPSS, Inc. IBM, Chicago, IL) ile yapıldı. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için t-testi, kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya randomize bir şekilde tespit edilen ve davet edilen 2.356 kişiden 2.017'si katıldı (%85,6). 2017 kişinin 8'i (posterior sineşili 2, kornea opasiteli 2, kooperasyon kurulamayan, tek gözü evisere olan, adenoviral konjonktiviti ve dar açılı glokom öyküsü olan 4 kişi) analiz dışı bırakıldı. Araştırmaya katılan olguların PES varlığına göre demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan 2009 kişiden 100'ünde PES saptandı (%5). PES saptanan 100 olgunun ortalama yaşı $69,1 \pm 9,9$, PES olmayan 1909 kişinin ortalama yaşı $59,2 \pm 10,9$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

PES (-) 1909 kişi içinden 33 glokom hastası çıkartıldığında kalan 1876 kişinin (ortalama GİB: $14,7 \pm 3,4$ mmHg) 21'inde (%1,2) antidepresan ilaç kullanımı tespit edildi. PES (+) 100 kişi içinden 26 glokom hastası çıkartıldığında kalan 74 kişinin (ortalama GİB: $14,1 \pm 3,3$ mmHg) ise 3'ünde (%4,1) antidepresan ilaç kullanımı not edilmiştir. Her iki grubun ortalama GİB'leri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak antidepresan kullanım insidansının PES'li (+) hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p = 0,024$, Tablo 2). Hekim tarafından reçete edilen antidepresan ilaçlar detaylı olarak Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ayrıca araştırmaya katılanlara hekim tanımlı hastalık ve ilaç kullanımı açısından yapılan anket sorgulaması sonucu; PES olmayan 1.909 kişiden 626'sında (%32,8) anti-hipertansif kullanımı, 162'sinde (%8,5) KAH için ilaç kullanımı, PES olan 100 hastadan 48'inde (%48) antihipertansif kullanımı ($p < 0,001$) ve 17 kişide (%17) KAH için ilaç kullanımı ($p = 0,009$) anlamlı yüksek saptandı. Diğer sorgulanan mevcut hastalıkları için kullanılan ilaçlar açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 1. Psödoeksfoliasyon sendromu olan ve olmayanların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	n	%	Ortalama yaş cinsiyet	Ortalama yaş genel
Kadın	53	53	$67,3 \pm 10,7$	
PES (+) (n=100)				$69,1 \pm 9,9$
Erkek	47	47	$71,1 \pm 8,7$	
Kadın	1025	53,7	$57,7 \pm 10,4$	
PES (-) (n=1909)				$59,2 \pm 10,9$
Erkek	884	46,3	$60,9 \pm 11,0$	
PES: Psödoeksfoliasyon sendromu				

Tablo 2. Psödoeksfoliasyon sendromu olan ve olmayan olguların antidepresan ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

	PES (+), n (%)	PES (-), n %	p
Antidepresan ilaç kullanımı	3 (4,1)	21 (1,1)	$p = 0,024$
PES: Psödoeksfoliasyon sendromu			

Tartışma

Bu çalışmamızda verileri analiz edilen 2009 kişiden 100'ünde PES saptandı (%5). Türk toplumuna ait PES sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalans yaklaşık %7-12 arasında olup bizim toplum tabanlı randomize çalışmamıza göre yüksek saptanmıştır. Adı geçen çalışmaların hastane tabanlı çalışmalar olması bu farkı açıklayabilir niteliktedir.^{23,24,25,26}

Antidepresan ilaç kullanımı PES (-) glokomu olmayan 1876 kişinin 21'inde (%1,1), PES (+) glokom olmayan 74 kişinin ise 3'ünde (%4,1) saptanmış olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,024$).

Literatürde PES ile depresyon arasında ilişki saptanan sadece bir çalışma olup psödoeksfoliatif glokom ile yapılmıştır. Cumurcu ve ark.²¹ 41 psödoeksfoliatif glokom hastası (PXG), 32 PAAG hastası ve 40 kontrol grubu olmak üzere 3 gruptan oluşan çalışmada depresyon görülme sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışmada depresyonun kronik hastalıklarda sık görüldüğü²⁷ ve glokomun da kronik bir hastalık olduğu düşünülerek hem PXG hem de PAAG hasta grubunda depresyon düzeyinin yüksek olması beklenmesine rağmen çalışma sonunda sadece PXG grubunda depresyon sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.²¹ PXG grubunda depresyonun daha sık saptanmış olması, depresyonun patogenezinde yer alan vasküler

Tablo 3. Psödoeksfoliasyon sendromu olan ve olmayan grupta depresyon tanısı ile kullanılan antidepresan ilaçların dağılımı

		PES (+), (n=4)	PES (-), (n=22)
SSRİ	Essitalopram	2	9
	Sitalopram	-	1
	Sertralin	1	6
	Paroksetin	-	1
SNRİ	Venlafaksin	1	5

SSRİ: Selektifserotonin geri alım inhibitörü, SNRİ: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü, PES: Psödoeksfoliasyon sendromu

Tablo 4. PES olan ve olmayan olguların sistemik ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

	PES (+) n (%)	PES (-) n (%)	p
Anti-hipertansif ilaç	48 (48)	626 (32,8)	$p < 0,001$
Kardiyak ilaç	22 (22)	210 (11,0)	$p = 0,001$
Anti-diyabetik ilaç	25 (25)	483 (25,3)	$p > 0,05$
Hiperkolesterolemi ilacı	3 (3)	57 (3,0)	$p > 0,05$
Nörolojik ilaç	8 (8)	92 (6,1)	$p > 0,05$
Anti-tiroidal ilaç	7 (7)	120 (6,3)	$p > 0,05$
Anti-romatizmal ilaç	2 (2)	37 (1,9)	$p > 0,05$
Astım-KOAH ilacı	6 (6)	69 (3,6)	$p > 0,05$
Mide-barsak hastalığı ilacı	6 (6)	41 (2,7)	$p > 0,05$
Osteoporoz ilacı	2 (2)	28 (1,5)	$p > 0,05$
Prostat hastalığı ilacı	2 (2)	32 (1,7)	$p > 0,05$

PES: Psödoeksfoliasyon sendromu, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

hasarın psödoeksfolyasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürüp, vasküler depresyon teorisini desteklemiştir.^{27,28} Bizim çalışmamız glokomu olmayan sadece PES'li hastaları kapsamı nedeniyle Cumurcu ve ark.'nın²¹ çalışmasından farklılık göstermektedir. KAH, diyabet ve HT olanlarda depresyonun daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{29,30} Bizim çalışmamızda da PES'e eşlik eden psikiyatrik hastalık saptanan 6 kişinin 4'ünde eşlik eden diyabet, HT ve KAH saptanmış olup depresyon oluşumundaki vasküler patogeneze göre bu hastalarımızda antidepresan ilaç kullanımı artmış olabilir. Kronik seyirli birden fazla komorbidite bu kişilerde depresyona yol açmış olabilir.

PES patogenezinde serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar ve enflamasyonun rolü gösterilmiştir.^{5,6,7} Depresyon patogenezinde de oksidatif stres ile enflamasyonun etkisi olabileceği yine yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{31,32} Psödoeksfolyatif materyalin beyinde birikimi sonucu uyarılan enflamasyon, depresyonu tetikleyerek PES (+) hastalarda antidepresan ilaç kullanımını artırabilecek bir neden olabilir.

Yine PES grubunda iskemik kalp hastalığı, anjiyoplasti geçirme öyküsü, HT, işitme kaybının kontrol grubuna göre daha sık; ayrıca diğer hastalıkların da her ne kadar istatistiksel olarak da anlamlı olmasa da daha sık görülmesi antidepresan ilaç kullanım artışında etkili olabilir. Kişilerin sağlıklarını yitirmesi ve kronik hastalıkların getirmiş olduğu sınırlılıklara katlanması bu hastalıklar ile birlikte depresyon görülme sıklığını artırmaktadır.³³ KAH'da, diyabet hastalarında, astım hastalarında ve kanser hastalarında depresyonun daha sık görüldüğü yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur.^{34,35,36,37}

Çalışmamızda 100 PES hastasında da %48 HT, %17 iskemik kalp hastalığı saptanmış olup bu oranlar literatürle uyumlu olarak PES olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Yapılan çalışmalarda PES ile sistemik hastalıklardan HT, KAH, kalp krizi, periferik damar hastalıkları, iskemik beyin hastalıkları, inme, Alzheimer arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{14,15,16,17,18,19,20} Son zamanlarda yapılan bir çalışmada katarakt cerrahisi için başvuran 260 hastanın %62'si kardiyovasküler hastalıklara sahip olup bunların %46,5'inde HT ve %19,7'sinde iskemik kalp hastalıkları tanısı saptanmıştır.³⁸ Yine yapılan çalışmalarda PES ile sensörinöral işitme kaybı arasında anlamlı oranda ilişki olduğu saptanmıştır.^{39,40}

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında PES ve antidepresan ilaç kullanan hastalarda depresyonun santral etiyolojilerini ekarte etmek açısından beyin görüntüleme yöntemi yapılmaması ve bununla birlikte depresyon ile ilgili aile öyküsünün araştırılmaması sayılabilir.

Sonuç

Antidepresan ilaç kullanımının PES'li hastalarda daha sık izleniyor olması PES'nin depresyon ile ilişkisini ortaya koyacak ileri araştırmalara gereksinimi göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (7 Şubat 2013 karar no: 06).

Hasta Onayı: Aydınlatılmış onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Nilgün Yıldırım, **Dizayn:** Eray Atalay, **Veri Toplama veya İşleme:** Erdoğan Yaşar, **Analiz veya Yorumlama:** Nilgün Yıldırım, **Literatür Arama:** Erdoğan Yaşar, **Yazan:** Erdoğan Yaşar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Yıldırım N. Psödoeksfolyasyon glokomunda moleküler patofizyoloji. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2012;5:24-29.
2. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? Arch Ophthalmol. 1992;110:1752-1756.
3. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. Arch ophthalmol. 1992;110:1757-1762.
4. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Ophthalmology. 1998;105:951-968.
5. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Küchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:1117-1125.
6. Moreno-Montanes J, Lajara Blesa J, IgG, albumin and total IgG index in the aqueous humour of eyes with pseudoexfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand. 1995;73:249-251.
7. Berlau J, Lorenz P, Beck R, Makovitzky J, Schlötzer-Schrehardt U, Thiesen HJ, Guthoff R. Analysis of aqueous humour proteins of eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001;239:743-746.
8. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. Am J Ophthalmol. 1997;124:685-687.
9. Shimizu T. Changes of iris vessels in capsular glaucoma: three dimensional and electron microscopic studies. Jpn J Ophthalmol. 1985;29:434-452.
10. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. Lancet. 2001;357:359-360.
11. Aung T, Ozaki M, Lee MC, Schlötzer-Schrehardt U, Thorleifsson G, Mizoguchi T, Igo RP Jr, Haripriya A, Williams SE, Astakhov YS, Orr AC, Burdon KP, Nakano S, Mori K, Abu-Amero K, Hauser M, Li Z, Prakadeeswari G, Bailey JNC, Cherecheanu AP, Kang JH, Nelson S, Hayashi K, Manabe SI, Kazama S, Zarnowski T, Inoue K, Ircek M, Coca-Prados M, Sugiyama K, Järvelä I, Schlottmann P, Lerner SE, Lamari H, Nilgün Y, Bikbov M, Park KH, Cha SC, Yamashiro K, Zenteno JC, Jonas JB, Kumar RS, Perera SA, Chan ASY, Kobakhidze N, George R, Vijaya L, Do T, Edward DP, de Juan Marcos L, Pakravan M, Moghimi S, Ideta R, Bach-Holm D, Kappelgaard P, Wirotko B, Thomas S, Gaston D, Bedard K, Greer WL, Yang Z, Chen X, Huang L, Sang J, Jia H, Jia L, Qiao C, Zhang H, Liu X, Zhao B, Wang YX, Xu L, Leruez S, Reynier P, Chichua G, Tabagari S, Uebe S, Zenkel M, Berner D, Mossböck G, Weisschuh N, Hoja U, Welge-Luessen UC, Mardin C, Founti P, Chatzikyriakidou A, Pappas T, Anastasopoulos E, Lambropoulos A, Ghosh A, Shetty R, Porporato N, Saravanan V, Venkatesh R, Shivkumar C, Kalpana N, Sarangapani S, Kanavi MR, Beni AN, Yazdani S, Lashay A, Naderifar H, Khatibi N, Fea A, Lavia C, Dallorto L, Rolle T, Frezzotti P, Paoli D, Salvi E, Manunta P, Mori Y, Miyata K, Higashide T,

- Chihara E, Ishiko S, Yoshida A, Yanagi M, Kiuchi Y, Ohashi T, Sakurai T, Sugimoto T, Chuman H, Aihara M, Inatani M, Miyake M, Gotoh N, Matsuda F, Yoshimura N, Ikeda Y, Ueno M, Sotozono C, Jeoung JW, Sagong M, Park KH, Ahn J, Cruz-Aguilar M, Ezzouhairi SM, Rafei A, Chong YF, Ng XY, Goh SR, Chen Y, Yong VHK, Khan MI, Olawoye OO, Ashaye AO, Ugbede I, Onakoya A, Kizor-Akaraiwe N, Teekhasaene C, Suwan Y, Supakontanasan W, Okeke S, Uche NJ, Asimadu I, Ayub H, Akhtar F, Kosior-Jarecka E, Lukasik U, Lischinsky I, Castro V, Grossmann RP, Sunaric Megevand G, Roy S, Dervan E, Silke E, Rao A, Sahay P, Fornero P, Cuello O, Sivori D, Zompa T, Mills RA, Souzeau E, Mitchell P, Wang JJ, Hewitt AW, Coote M, Crowston JG, Astakhov SY, Akopov EL, Emelyanov A, Vysochinskaya V, Kazakbaeva G, Fayzakhmanov R, Al-Obeidan SA, Owaidhah O, Aljasim LA, Chowbay B, Foo JN, Soh RQ, Sim KS, Xie Z, Cheong AWO, Mok SQ, Soo HM, Chen XY, Peh SQ, Heng KK, Husain R, Ho SL, Hillmer AM, Cheng CY, Escudero-Domínguez FA, González-Sarmiento R, Martinon-Torres F, Salas A, Pathanapitoun K, Hansapinyo L, Wanichwecharugruang B, Kitmarong N, Sakuntabhai A, Nguyn HX, Nguyn GTT, Nguyn TV, Zenz W, Binder A, Klobassa DS, Hibberd ML, Davila S, Herms S, Nöthen MM, Moebus S, Rautenbach RM, Ziskind A, Carmichael TR, Ramsay M, Álvarez L, García M, González-Iglesias H, Rodríguez-Calvo PP, Fernández-Vega Cueto L, Oguz Ç, Tamcelik N, Atalay E, Batu B, Aktas D, Kasim B, Wilson MR, Coleman AL, Liu Y, Challa P, Herndon L, Kuchtey RW, Kuchtey J, Curtin K, Chaya CJ, Crandall A, Zangwill LM, Wong TY, Nakano M, Kinoshita S, den Hollander AI, Vesti E, Fingert JH, Lee RK, Sit AJ, Shingleton BJ, Wang N, Cusi D, Qamar R, Kraft P, Pericak-Vance MA, Raychaudhuri S, Heegaard S, Kivelä T, Reis A, Kruse FE, Weinreb RN, Pasquale LR, Haines JL, Thorsteinsdottir U, Jonasson F, Allingham RR, Milea D, Ritch R, Kubota T, Tashiro K, Vithana EN, Micheal S, Topouzis F, Craig JE, Dubina M, Sundaresan P, Stefansson K, Wiggs JL, Pasutto F, Khor CC. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nat Genet.* 2017;49:993-1004.
12. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:478-484.
13. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambrakakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:726-729.
14. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond).* 2002;16:261-266.
15. Jonas JB, Nangia V, Martin A, Bhojwani K, Sinha A, Khare A, Agarwal S, Bhate K. Pseudoexfoliation: normative data and associations. *The Central India Eye and Medical Study. PLoS One.* 2013;8:76770.
16. Akarsu C, Unal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eye (Lond).* 2005;19:1297-1300.
17. Ulus T, Nadir A, Yaz YA, Ozdemir AO, Mutlu F, Yazici HU, Cavusoglu Y, Yildirim N. Cardiovascular involvement in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14:587-592.
18. Kovac B, Vukosavljevic M, Janicijevic MP, Resan M, Jankovic J. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome and possible systemic associations in patients scheduled for cataract surgery at the Military Medical Academy in Belgrade. *Vojnosanitetski Pregl.* 2014;71:839-844.
19. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet.* 2001;357:359-360.
20. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol.* 2003;106:215-223.
21. Cumurcu T, Cumurcu BE, Celikel FC, Etikan I. Depression and anxiety in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28:509-515.
22. Yildirim N, Yasar E, Gursay H, Colak E. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its association with ocular and systemic disease in Eskişehir, Turkey. *Int J Ophthalmol.* 2017;10:128-134.
23. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Çikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1992;70:209-213.
24. Alpay H, Ersoy G. Psödoekfoliasyon sendromu (İstatistiksel bir çalışma). *Türk J Ophthalmol.* 1989;19:63-66.
25. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:1007-1011.
26. Gunes A, Yasar C, Tok L, Tok O. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Turkish patients with senile cataract. *Semin Ophthalmol.* 2017;32:297-301.
27. Thomas AJ, Kalaria RN, T O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord.* 2004;79:81-95.
28. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:915-922.
29. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:83-91.
30. Erb C, Batra A, Lietz A, Bayer AU, Flammer J, Thiel HJ. Psychological characteristics of patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:753-757.
31. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
32. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:676-692.
33. Elbi H. Kronik hastalık ve depresyon. *J Clin Psy.* 2008;11:3-18.
34. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidem Rev.* 1995;17:129-138.
35. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24:1069-1078.
36. Mancuso CA, Peterson MG, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med.* 2000;15:301-310.
37. Bodurka-Beyers D, Basen-Engquist K, Carmack CL, Fitzgerald MA, Wolf JK, de Moor C, Gershenson DM. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78:302-308.
38. Tijani M, Albaroudi N, Boutimzine N, Cherkaoui O, Laghmari M. Prevalence of exfoliation syndrome and cardiovascular diseases in patients scheduled for cataract surgery. *J Fr Ophthalmol.* 2017;40:623-628.
39. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in upper Egypt. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:18.
40. Turali ME, Ozdemir FA, Tekeli O, Gökcan K, Gerçek M, Dürük K. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:56-59.