



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER AÇIK-AÇILI GLOKOM VE EKSFOLİYATİF GLOKOMDA
SERUM SİRTUİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun GENÇOĞLU

ANKARA 2018



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER AÇIK-AÇILI GLOKOM VE EKSFOLİYATİF GLOKOMDA
SERUM SİRTUİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun GENÇOĞLU

TEZ DANIŞMANLARI:
Prof. Dr. Murat İRKEÇ
Doç. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU

ANKARA 2018

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde çaba ve emeklerinden ötürü; engin bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen tez danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat İRKEÇ'e ve Sayın Doç. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU'na, biyokimyasal analizdeki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Zeliha Günnur DİKMEN'e, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya, bu tez çalışması ile noktaladığım uzmanlık eğitimimde bana emeği geçen tüm Hacettepe Göz ailesine ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Aysun G. Primer Açık-Açılı Glokom ve Eksfoliatif Glokomda Serum Sirtuin ve Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Ankara, 2018.

Bu çalışmanın amacı; primer açık açılı glokom (PAAG) ve eksfoliatif glokomda (EG) serum sirtuin 1 (SIRT1) ve adiponektin düzeyini 50 yaş üstü sağlıklı kontrollerle kıyaslamaktır. Bu amaçla kliniğimize başvurmuş, 40 PAAG hastası, 38 EG hastası ve 40 sistemik ve/veya oküler hastalığı bulunmayan 50 yaş üstü bireyden kan örnekleri toplandı. Serum SIRT1 ve adiponektin düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile tespit edildi. PAAG'lı hastalarda (0,731 ng / ml) kontrollere (1,423 ng / ml) kıyasla SIRT1 konsantrasyonunda anlamlı ($p=0,004$) bir düşüş gözlemlendi. EG'li hastalarda (1,155 ng / ml) kontrollere ve PAAG'lı hastalara göre SIRT1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,345$, $p=0,325$) saptanmadı. Serum adiponektin düzeyinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,590$) bulunmadı. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında, SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,343$) saptanmadı. Kadınlarda serum adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) bir şekilde yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda PAAG'de kontrol grubuna göre daha düşük SIRT1 seviyeleri görülmüştür. Adiponektin düzeylerinde ise 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız, SIRT1'in PAAG'de koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, eksfoliatif glokom, sirtuin, adiponektin, nörodejenerasyon

ABSTRACT

Aysun G. Evaluation of Serum Sirtuin and Adiponectin Levels in patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliative Glaucoma, Ankara, 2018.

The aim of this study is to compare the serum sirtuin 1 (SIRT1) and adiponectin levels in patients with primary open-angle glaucoma (PAAG) and exfoliative glaucoma (EG) with healthy control subjects over 50 years of age. Blood samples were collected from 40 patients with PAAG, 38 patients with EG and 40 individuals over 50 years of age with no systemic or ocular disease. Serum SIRT1 and adiponectin was estimated by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In patients with PAAG (0.731 ng / ml), a significant ($p = 0.004$) decrease in SIRT1 concentration was observed compared to controls (1.423 ng / ml). Statistically significant difference was not found in patients with EG (1.155 ng / ml) compared to controls and patients with PAAG ($p=0,345$, $p=0,325$). There was no statistically significant difference in serum adiponectin levels between the 3 groups ($p=0.590$). There was no statistically significant difference found to the distribution of SIRT1 levels by sex ($p=0.343$). Serum adiponectin levels were significantly ($p=0.002$) higher in women. In conclusion; in this study, serum SIRT1 level was found to be lower in patients with PAAG than control subjects. There was no statistically significant difference in adiponectin levels between the 3 groups. Our results suggest that SIRT1 may play a protective role in PAAG.

Key words: Primary open angle glaucoma, exfoliative glaucoma, sirtuin, adiponectin, neurodegeneration

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GLOKOM.....	3
2.1.1. Primer Açık Açılı Glom.....	3
2.1.1.1. Tanım	3
2.1.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.2. Eksfoliasyon Sendromu	7
2.1.2.1. Tanım	7
2.1.2.2. Patogenez	7
2.1.2.3. Klinik Bulgular.....	8
2.1.3. Eksfoliasyon Glomu	8
2.1.3.1. Tanım	8
2.1.3.2. EG ve Sistemik Hastalıklar	8
2.2. SİRTUİN.....	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. SIRT1'in Fizyolojik Rollerini	11
2.2.2.1. Obezite ile İlişkili Metabolik Hastalıklar.....	11
2.2.2.2. Kanseri.....	11
2.2.2.3. Hücresel Yaşlanma	11
2.2.2.4. Kardiyak Yaşlanma ve Stres	12

2.2.2.5. Nörodejenerasyon	12
2.2.2.6. İnflamasyon	12
2.2.2.7. Anjiogenez.....	12
2.2.3. Gözdeki SIRT1'in Gelişimsel Rollerini	13
2.2.4. SIRT1'in Oküler Dağılımı	13
2.2.5. SIRT1 ve Göz Hastalıkları	14
2.2.5.1. SIRT1 ve Katarakt	14
2.2.5.2. SIRT1 ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	15
2.2.5.3. SIRT ve Diyabetik Retinopati.....	16
2.2.5.4. SIRT1 ve Optik Nöropati	16
2.2.5.5. SIRT1 ve Glokom	17
2.2.6. SIRT1 ve Sistemik Hastalıklar	17
2.3. ADİPONEKTİN	17
2.3.1. Tanım	17
2.3.2. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Sinyali.....	18
2.3.3. Adiponektin ve Göz Hastalıkları.....	19
2.3.3.1. Adiponektin ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	19
2.3.3.2. Adiponektin ve Diyabetik Retinopati	20
2.3.4. Adiponektinin Nöroprotektif Özellikleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	21
3.2. ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	23
3.3. KAN ÖRNEKLENMESİ VE SAKLANMASI	23
3.4. PLAZMA SIRT1 KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜLMESİ.....	23
3.4.1. Numunelerin hazırlanması	23
3.4.2. Standartların ve diğer reaktiflerin hazırlanması	23
3.4.3. Deneyin yapılışı	23
3.5. PLAZMA ADİPONEKTİN KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜLMESİ.....	24
3.5.1. Numunelerin Hazırlanması	24

3.5.2. Standartların ve Diğer Reaktiflerin Hazırlanması	24
3.5.3. Deneyin Yapılışı.....	24
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR.....	38



KISALTMALAR

APN	: Adiponektin
A β	: Amiloid β
AGEs	: İleri glikasyon son ürünleri
AH	: Alzheimer Hastalığı
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
DM	: Diabetes mellitus
DR	: Diyabetik retinopati
EG	: Eksfoliatif glokom
ELISA	: Enzym Linked Immunosorbent Assay
ES	: Eksfoliasyon sendromu
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
GİB	: Göz içi basıncı
GLAST	: Glutamat aspartat taşıyıcı
HDAC	: Histon deasetilazlar
HIF	: Hipoksi-indüklenebilir faktör
HT	: Hipertansiyon
HÜTF	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
MAKS	: Maksimum
MIN	: Minimum
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NAD +	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NMDA	: N-metil- D-aspartat
OSB	: Optik sinir başı
PAAG	: Primer açık açılı glokom
RGH	: Retina ganglion hücresi
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
ROP	: Prematür retinopatisi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RPE	: Retina pigment epiteli
SİR 2	: Sessiz bilgi düzenleyici 2

SIRT	: Sirtüin
SS	: Standart sapma
TGF-β1	: Transforme edici büyüme faktörü β 1
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TrkB	: BDNF / NT3 büyüme faktörleri reseptörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. İnsan sirtuinlerinin şematik gösterimi (SIRT1-7).....	10
Şekil 2.2. SIRT1'in fare gözünde lokalizasyonu	14
Şekil 2.3. Adiponektinin alanları ve yapısı	18



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1. Gruplara göre SIRT1'in dağılımı (ng/ml) 27



TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Sirtuin ailesinin sınıflandırılması, hücresel yeri ve işlevi.....	10
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların yaş ortalaması.....	26
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen grupların vücut kitle indeksi ortalaması	26
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen grupların cinsiyet dağılımları	27
Tablo 4.4. Gruplara göre SIRT1'in dağılımı (ng/ml) (median, min- maks)	27
Tablo 4.5. İkili gruplar arasındaki SIRT1 dağılımı arasındaki fark.....	28
Tablo 4.6. Gruplara göre adiponektin'in dağılımı (ng/ml) (ortalama $\pm$ standart sapma, min-maks)	28
Tablo 4.7. Gruplar arasında cinsiyete göre SIRT 1'in dağılımı (ng/ml) (median, min-maks)	28
Tablo 4.8. Gruplar arasında cinsiyete göre adiponektin'in dağılımı (ng/ml) (Ortalama $\pm$ SS)	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, dünya çapında geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen en önemli nedenidir ve optik sinirde geri dönüşümsüz hasar ve retina ganglion hücre (RGH) dejenerasyonuna bağlı görme alanı kaybı ile ilişkilidir (1). Dünya çapında 60 milyondan fazla insanın glokoma bağlı optik nöropatiye sahip olduğu tahmin edilmektedir (2).

En sık görülen glokom tipi, özellikle 40 yaş ve üstü bireyleri etkileyen primer açık açılı glokom (PAAG)'dur (1). Dünya çapında PAAG prevalansı 44,1 milyondur (%3,05) (2). Risk faktörleri arasında göz içi basıncı (GİB), ileri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk ve aile hikayesi yer alır (3). PAAG'de RGH ölümünün patofizyolojik mekanizmaları net bilinmemekle beraber hipoksi, mekanik strese bağlı nörotrofinler ve aksonal transportun bozulması, oksidatif stres, eksitotoksisite ve mitokondrial disfonksiyon gibi faktörler suçlanmaktadır (4). PAAG'nin miyopi, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), migren, obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (5-8).

Eksfoliasyon sendromu (ES), göz dışında kalp, kan damarları, akciğerler veya meninkslerde hücre dışı fibriler materyalin anormal birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır (9).

Eksfoliasyon glokomu (EG), eksfoliasyon sendromunun majör bir komplikasyonudur ve dünya çapında sekonder açık açılı glokomun ana nedenidir (9). EG'nin; HT, kardiovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer Hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Sirtuinler memelilerde yaşlanma ile ilgili hastalıklarda rol oynayan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD +) bağımlı sınıf 3 histon deasetilazlardır. İnsanda 7 çeşit sirtuin tanımlanmıştır (SIRT1-7). Kalori kısıtlaması, hücrel yaşlanma, stres cevabı, kromozom stabilitesi, inflamasyon, apoptoz, DNA tamiri gibi birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. Sirtuinlerin kanser, tip 2 DM, kardiovasküler hastalıklar, obezite, katarakt ve nörodejenerasyonun rol

oynadığı AH, Parkinson Hastalığı, ALS, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), optik nörit gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (10).

Adiponektin (APN), 3T3-L1 adipositlerden 1995 yılında keşfedilen adiposit kökenli bir hormondur ve 244 amino asidi içeren yaklaşık 30 kDa'lık moleküler ağırlığa sahiptir (Şekil 2.3) (11). Bu adipokin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir endokrin hormon olarak işlev görür. Adiponektin birçok dokuda insüline duyarlaştırıcı, anti-inflamatuar, anti-oksidatif ve anti-aterojenik etkiler gösterir (12).

Son yıllarda sirtüinin ve adiponektinin, nörodejenerasyonun rol oynadığı hastalıklarda nöroprotektif etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sirtüin ve adiponektinin Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisi çalışmalarla gösterilmiş olup nörodejeneratif bir hastalık olan glokomda çalışılmalar kısıtlıdır. Bu nedenle projemiz PAAG ve EG patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen SIRT1 ve adiponektinin serum konsantrasyonunu göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca henüz netlik kazanamayan PAAG ve EG patofizyolojisi açısından da literatüre ek bir katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM

Glokom, optik sinir başı ve retina sinir lif tabakası (RNFL) dahil olmak üzere optik sinirin progresif dejenerasyonu ve fonksiyonel bozulması ile karakterize bir optik nöropatidir. GİB majör ve değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilir (1). Glokom, dünyada geri dönüşümsüz körlüğün en yaygın nedenidir. Dünya çapında glokoma bağlı körlüğün 8,3 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Glokom insidansının 2020'de 76 milyona, 2040'da ise 111,8 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2).

Tüm glokom tiplerinde ortak olarak RGH kaybı, RNFL'nin incilmesi ve optik diskin çukurlaşması görülmektedir (3).

Glokom temel olarak ön kamara açısı morfolojisine göre açık açılı ve açı kapanması olmak üzere 2 alt tipe ayrılır. Hem açık açılı glokom hem de açı kapanması glokomu primer veya sekonder olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Primer glokom karakteristik optik nöropati ve normal veya yükselmiş GİB'in ayırt edici patolojik neden olmadan gözlenmesini ifade eder. Sekonder hastalık, inflamasyon, travma, neovaskülarizasyon, pigment dispersiyonu ve eksfoliasyon gibi tanımlanabilir bir oküler patolojik nedene sahip yükselmiş bir GİB anlamına gelir (1).

2.1.1. Primer Açık Açılı Glokom

2.1.1.1. Tanım

Açık açılı glokomun en sık görülen formu PAAG'dir (1). Dünya çapında PAAG prevalansı 44.1 milyondur (%3,05) (2).

PAAG, optik sinir başı ve retina sinir lifinde karakteristik morfolojik değişiklikler ile seyreden kronik ilerleyici bir optik nöropatidir. İlerleyici RGH ölümü ve görme alanı kaybı bu değişiklikler ile ilişkilidir (13).

2.1.1.2. Risk Faktörleri

GİB, yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk ve aile hikayesi PAAG gelişimi için birer risk faktörüdür (13-15).

Disk hemorajisi ve korneal histerezis gibi oküler risk faktörleri yüksek GİB' li bireylerde PAAG riskini daha fazla artırmaktadır (16, 17). Miyopi, özellikle yüksek miyopi PAAG için bir risk faktörüdür (18).

PAAG için sistemik risk faktörlerinden HT, %16 artmış PAAG riski ile ilişkilidir (8). Ayrıca, hipotansiyonun, oküler perfüzyon basıncını azaltarak glokom gelişme riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19). DM'li hastalar sağlıklı kontrollere göre daha yüksek PAAG prevalansı göstermektedir (7). Yapılan meta-analizlerde migrenin PAAG gelişim riskini önemli ölçüde artırabileceği belirtilmekle birlikte, bu ilişkiyi kanıtlayan kohort çalışması bulunmamaktadır. Migrenin PAAG gelişimindeki rolü hala tartışmalıdır (5). Obstrüktif uyku apne sendromunda artmış PAAG insidansı ve prevalansı görülmektedir (6).

2.1.1.3. Patofizyoloji

Glokomda, artmış GİB en önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. GİB'in, glokomun patogenezi üzerindeki etkisi genellikle birbiriyle ilişkili olan iskemik teori ve mekanik teori ile açıklanır (20).

• İskemik Teori

İskemik teoriye göre, GİB'deki artış, optik sinir başının (OSB) bozulmuş kan dolaşımına neden olan kılcal damarlarda kompresyona neden olur. Sonuçta, optik sinirde kronik iskemik yaralanma meydana gelir (21).

• Mekanik Teori

Mekanik teoriye göre GİB, gözün posterior yapılarında, özellikle lamina kribrosa ve ona komşu dokularda mekanik strese ve gerilime neden olur (20). GİB'e bağlı stres ve gerilme, lamina kribrosa'nın kompresyonuna, deformasyonuna ve yeniden şekillenmesine neden olur (22). Buna bağlı oluşan mekanik aksonal hasar ve aksonal transportun bozulması gerekli trofik faktörlerin retina ganglion hücrelerine, beyin sapındaki hedefinden (lateral genikülat nükleus, relay nöronları) retrograd gelmesini engeller (22).

Glokomda ganglion hücre ölümünün başlamasında farklı deneysel glokom modellerine dayanan çeşitli açıklayıcı teoriler önerilmiştir (23).

- **Nörotrofinler ve Aksonal Transport**

Retina ganglion hücrelerinde artmış GİB'e bağlı bozulmuş aksonal transport, fare glokom modellerinde tanımlanmıştır (24). Bozulmuş aksonal transport, nörotrofin sinyalizasyonunun bozulması gibi birden fazla mekanizma ile RGH'lerin sağ kalımını olumsuz yönde etkiler. Örneğin, RGH'leri için önemli bir sağkalım sinyali olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ve onun reseptörü olan BDNF / NT3 büyüme faktörleri reseptörünün (TrkB), RGH gövdesine retrograd taşınmasının GİB artışıyla azaldığı gösterilmiştir (25).

- **Oksidatif Stres**

Lamina kribrosadan geçen RGH aksonları, miyelin kılıfı desteği olmaksızın aksiyon potansiyelleri üretmeleri nedeniyle nispeten büyük enerji taleplerine sahiptir ve bu da onları metabolik strese karşı savunmasız hale getirmektedir. Sonuç olarak, tükenmiş enerji kaynakları glokomda nörodejenerasyona katkıda bulunabilir (26). Glokom hastalarında ve fare modellerinde artmış GİB, mitokondri ve ATP üretiminin anormal taşınmasıyla ilişkilidir (27). Artmış GİB, lamina kribrosa içinde aksonları besleyen ince kılcal damarlarda kan akımına karşı direnci arttırarak metabolik desteğin daha da azalmasına neden olabilir (28).

- **Eksitotoksisite**

Eksitotoksisite, glutamat dahil eksitatör nörotransmitterlerin aşırı stimülasyonu nedeniyle nöronlara verilen hasardır. Müller hücrelerinde glutamat alımı için ana taşıyıcı glutamat aspartat taşıyıcı (GLAST)'dır. Glokomda GLAST ekspresyonundaki azalma, glutamat eksitotoksisitesine, retinal dokuda nöronal ölüme ve fotoreseptörlerin dejenerasyonuna yol açar (29).

Alzheimer Hastalığı da dahil olmak üzere nörolojik bozukluklarda nörodejenerasyona katkıda bulunur ve glokomun patofizyolojisinde rol oynar. Memantinin (Nmetildaspartat (NMDA) reseptör antagonisti) sistemik olarak uygulanmasının, sıçanlarda ve primatlarda yapılan deneysel glokomda RGH ölümü ve fonksiyonel kaybı azalttığı gösterilmiştir (30-32).

- **Mitokondrial Disfonksiyon**

RGH aksonal transportun bozulmasında mitokondri disfonksiyonunun rolü olduğu ve yaşla birlikte glokom riskindeki artışın, azalmış mitokondrial etkinliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. PAAG hastalarında mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili genetik mutasyonların insidansı artmıştır (33). Yaşla birlikte azalan mitokondriyal fonksiyonun, yüksek GİB gibi stres faktörlerine duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir (34).

- **Apoptozis ve Otofaji**

Glokomda en erken görülen hücre ölümü, RGH kaybıdır. RGH fonksiyonundaki azalma, görme alanı kaybından sorumludur (14). Fizyolojik yaşlanmadan dolayı yılda %0,4'lük tahmini RGH kaybı olmaktadır. Glokom hastalarında bu oran yılda %4'e çıkmaktadır (35). Glokomda RGH ölümünün, ağırlıklı olarak apoptozis ile gerçekleştiği düşünülmektedir (36). Glokomun deneysel modellerinde artmış GİB, hayatta kalma moleküllerinin (mitojen ile aktive edilen kinazlar, hücrel tümör antijeni p53 ve kaspaz 3) baskılanması ile birlikte pro-apoptotik moleküllerin (BCL2 ve BCL2 benzeri apoptozis regülatörü) aktivasyonu ile ilişkilidir (37).

Otofaji, hücrelerden protein ve organellerin lizozomal yıkım ile uzaklaştırılmasıdır. Otofaji, hücrel strese yanıt olarak upregüle olmakta ve Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (38). Glokom modellerinde, RGH gövdesinde otofajide belirgin bir upregülasyon olduğu bildirilmiştir (39).

- **Amiloid beta ve Tau**

Amiloid beta ($A\beta$), AH'de senil plaklarının ana bileşenidir. RGH' lerde $A\beta$ ' nın yaşa bağlı birikiminin glokom patolojisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüş ve anti- $A\beta$ tedavileri, RGH dejenerasyonunu önlemek için terapötik bir hedef olarak tanımlanmıştır (40).

- **Glianın Rolü**

Lamina kribrosa' nın gözenekleri ve kan damarlarında bulunan astrositler, glokom patogenezinde önemli rol oynarlar. Astrositler, ekstraselüler

matriks moleküllerini salgırlar ve kan-retina bariyerine katkıda bulunurlar (41). Glokomda, astrositler matür, sakın astrositlerden "reaktif" bir duruma dönüşürler, yani glial fibrilar asidik protein gibi yüksek seviyelerde ara filaman proteinleri ifade ederler. Glokomlu farelerde, lamina kribrosadaki astrositler, gövde hipertrofisi ve astrositik uzantı kalınlığında artış gibi merkezi sinir sisteminin hasar tepkisini taklit eden morfolojik değişimlere uğrarlar (42). Astrositlerin, matriks metalloproteinazların salınımıyla optik sinir başındaki hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesine neden olduğu insanda ve primat modellerinin glokomatöz gözlerinde gösterilmiştir (43).

Nörodejeneratif hastalıklarda, mikroglial hücrelerin rol oynadığı nöroinflamasyon, temel bir süreçtir. Glokomda mikroglialar aktive olup tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 β , interlökin-6, nitrik oksit, ROS, kompleman faktör C1q gibi proinflamatuvar sitokinler salarak nörodejenerasyona katkıda bulunurlar (44).

- **Otoimmünite**

Glokomlu hastalarda, ısı şok proteini 60 ve miyelin temel proteine karşı antikorların upregülasyonu gibi serum antikor profillerindeki değişiklikler gösterilmiştir (45).

2.1.2. Eksfoliasyon Sendromu

2.1.2.1. Tanım

ES, oküler ve ekstraoküler dokularda hücre dışı fibriler materyalin anormal birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. ES, gri-beyaz fibriler amiloid benzeri bir materyaldir. Oküler ve diğer dokulardaki anormal ekstraselüler matriks metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Kadınlarda daha sıktır (9).

2.1.2.2. Patogenezi

LOXL1 (lizil-oksidaz-benzeri 1 geni), elastik doku oluşumu, stabilizasyonu, bakımı ve yeniden şekillendirilmesi için gerekli olup, kollajen ve elastin moleküllerinde çapraz bağ oluşturarak ekstraselüler matrisin

homeostazında önemli rol oynar. Bu gendeki polimorfizmler eksfoliasyon sendromu / glokomu ile ilişkilidir (46).

Patogeneğinde elastik mikrofibril bileşenlerin fazla üretimi, enzimatik çapraz bağlama işlemleri, transforme edici büyüme faktörü beta 1'in aşırı ekspresyonu (TGF- β 1), matris metaloproteinazlar ile doku metaloproteinaz inhibitörleri arasındaki proteolitik dengesizlik, düşük dereceli inflamatuvar süreç, artmış oksidatif stres, bozulmuş hücrel stres cevabı, antioksidan enzimlerin, ubikuitin-konjuge enzimlerin, clusterin ve DNA tamir proteinlerin down-regülasyonu gibi faktörler öne sürülmüştür (47).

2.1.2.3. Klinik Bulgular

Eksfoliasyon materyali, gözde en sık lens ön kapsülünde, pupil kenarında, kornea endotelinde, trabeküler ağda, zonül ve siliyer cisimde birikir ve zonül zaafiyeti, yetersiz midriyazis, kan-aköz bariyer disfonksiyonu, katarakt, glokom, fakodonezis gibi pek çok intraoküler komplikasyona neden olmaktadır (48).

2.1.3. Eksfoliasyon Glokomu

2.1.3.1. Tanım

EG, dünya çapında sekonder açık açılı glokomun en yaygın şeklidir. Eksfoliasyon materyali ve pigment birikimi trabeküler ağda dışa akım direncini artırarak GİB yükselmesine neden olur (1).

EG'de daha yüksek GİB ve göz içi basıncında daha fazla fluktuasyon nedeniyle prognoz PAAG'den kötüdür (1).

2.1.3.2. EG ve Sistemik Hastalıklar

• Kardiovasküler Hastalıklar ve İskemi

ES, koroner arter hastalığı, miyokart disfonksiyonu, koroner arter ektazisi ve infarktüsü, serebral mikroinfarkt (49, 50), artmış karotid arter

sertliği, azalmış karotid arter esnekliği (51), aort anevrizması (52), renal arter stenozu (53), bozulmuş sistemik endotel fonksiyonu ve artmış sistemik oksidatif stres ile ilişkilidir (54).

- **Serebrovasküler Hastalıklar ve Bilişsel Disfonksiyon**

Demans ve kognitif bozukluğun ES ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ES' li hastalarda Alzheimer ile ilişkili demansın daha sık görüldüğü gözlenmiştir (55). Ancak, yapılan retrospektif bir çalışmada bu bulguların tersine, ES ile AH arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (56).

- **İşitme Kaybı**

İç kulaktaki tektorial ve baziler membran ile gözün anterior segmenti, aynı embriyolojik kökene sahip olup, ikisi de nöral ektoderm kökenlidir. Eksfoliasyon materyalinin kohleada bulunan korti organında bulunabileceği düşünülmektedir. İç kulaktaki eksfoliasyon materyali, mekanoreseptör fonksiyonunu bozabilir ve sensorinöral işitme kaybına neden olabilir (57).

Yapılan çalışmalarda glokomlu veya glokomu olmayan ES'li hastalarda, sensörinöral işitme kaybının kontrollere göre daha fazla olduğu görülmüştür (58).

2.2. SİRTUİN

2.2.1. Tanım

Histon deasetilazlar (HDAC) spesifik histon ve non-histon proteinleri üzerinde lizin kalıntılarını deasetilate eden önemli epigenetik regülatörlerdir (59). İnsan HDAC' leri dört sınıfa ayrılmıştır (60).

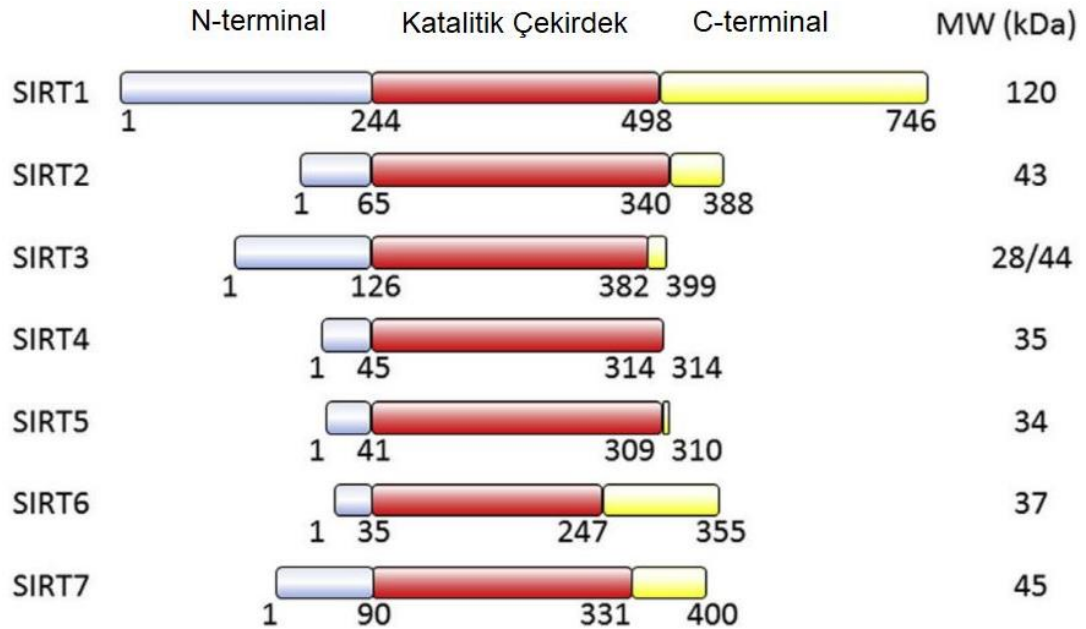
Sirtuinler nikotinamid adenin dinükleotid (NAD +) bağımlı klas 3 histon deasetilazlardır. İlk kez mayada (*saccharomyces cerevisiae*) ömrü uzattığı gösterilen sessiz bilgi düzenleyici 2 (Sir2), sirtuin (SIRT) ailesinde keşfedilen ilk gendir. İnsanda 7 çeşit sirtuin tanımlanmıştır (SIRT1-7) (Tablo 2.1) (61). Tümü 275 amino asitli bir korunmuş katalitik bölge, bir nikotinamid adenin dinükleotid (NAD +) bağlama alanını ve ayrıca değişken uzunlukta ek N-

terminali ve / veya C-terminal sekanslarını içeren önemli bir sekans homolojisini paylaşırlar (Şekil 2.2) (62).

Tablo 2.1. Sirtuin ailesinin sınıflandırılması, hücresel yeri ve işlevi.

Sirtuin Tipleri	İntrasellüler lokasyon	Enzimatik aktivite	Fonksiyon
SIRT1	Nükleus, Sitoplazma	Deasetilaz	Metabolizma, İnflamasyon
SIRT2	Sitoplazma	Deasetilaz	Hücre döngüsü tümorogenez
SIRT3	Nükleus ve mitokondri	Deasetilaz	Metabolizma
SIRT4	Mitokondri	ADP-ribosil transferaz	İnsülin sekresyonu
SIRT5	Mitokondri	Deasetilaz	Amonyak detoksifikasyonu
SIRT6	Nükleus	ADP-ribosil transferaz ve deasetilaz	DNA tamiri, metabolizma
SIRT7	Nükleolus	Bilinmeyen	rDNA transkripsiyonu

Mimura T ve ark.'Dan (10) uyarlanmıştır.



Şekil 2.1. İnsan sirtuinlerinin şematik gösterimi (SIRT1-7).

Mimura T ve ark.'Dan (10) uyarlanmıştır.

Tanımlanan 7 çeşit sirtuin arasında en çok incelenen SIRT1'dir. SIRT1, kalori kısıtlaması, transkripsiyonal susturma, DNA onarımı ve stabilitesi, metabolik düzenleme, yaşlanma, stres cevabı, oksidatif stres, anjiyogenez, inflamasyon, apoptozis, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler disfonksiyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçler ve durumlar ile ilişkilendirilmiştir (10).

2.2.2. SIRT1'in Fizyolojik Roller

SIRT1'in rolleri aşağıda sıralanmıştır.

2.2.2.1. Obezite ile İlişkili Metabolik Hastalıklar

SIRT1, insülin sekresyonunu artırır, yağ metabolizmasını destekler (63), pankreatik beta hücrelerini korur (64), lipid düzeylerini azaltır (65), ateroskleroza karşı korur (65), leptin programlamasını önler (66), adipositlerdeki lipid birikimini azaltır (67), insülin duyarlılığını artırır (68), lipolizi artırır (69).

2.2.2.2. Kanser

SIRT1, tümör süpresör genlerin epigenetik susturulmasında yer alır (70, 71), DNA hasarının onarımına etkide bulunur (72), C-Myc'in stabilitesini azaltır (73), tümör baskılanmasına etki eder (74), genomik stabiliteyi korur (75).

2.2.2.3. Hücresel Yaşlanma

SIRT1, maya içinde ekstrakromozomal rDNA replikasyonunu bastırır (76), telomer stabilitesini korur (77), farelerde kalori kısıtlaması ile yaşam süresini uzatır (78), pro-apoptotik p53'ün transkripsiyonel aktivitesini deasetile eder ve azaltır (79).

SIRT1'in kalori kısıtlamasının yaşlanma karşıtı etkilerinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (80).

2.2.2.4. Kardiyak Yaşlanma ve Stres

SIRT1, kardiyoprotektif etki gösterir (81, 82), forkhead bağlı apoptozisi azaltır (83), FoxO1 ve FoxO3 kaynaklı hücre döngüsü arrestini destekler ve FoxO1 ve FoxO3 kaynaklı hücre ölümünü inhibe eder, oksidatif strese karşı korur (84).

2.2.2.5. Nörodejenerasyon

SIRT1, Wallerian dejenerasyonu sırasında aksonal dejenerasyonu geciktirir (85). Prion hastalığının başlangıcını geciktirir (86). AH'ye yol açan, oksidatif stres ve mitokondriyal hasar gibi nöroinflamatuvar süreçleri azaltır (87, 88). SIRT1'in en önemli aktivatörü olan Resveratrol, ekstraselüler matriks bileşenlerini bozan ve aktivitesi nörodejenerasyonla ilişkili olan matriks metalloproteinaz (MMP) -9'un seviyelerini azaltır (89).

SIRT1 overekspresyonu olan farelerin, β - amiloid üretimini önemli ölçüde azalttığı, SIRT1'den yoksun farelerde bilişsel bozuklukların şiddetlendiği gösterilmiştir (90). SIRT1' in Parkinson Hastalığı ve Huntington Hastalığı'nda da nöroprotektif etkileri fare modellerinde gösterilmiştir (91, 92).

2.2.2.6. İnflamasyon

Sirtüinler, bağışıklık sisteminin önemli düzenleyicileri olarak tanımlanırlar. SIRT1'in birçok doku ve makrofajlarda inflamasyonu baskılar (93, 94). SIRT1, kronik inflamasyona karşı koruma sağlar (95). SIRT1'in overekspresyonu, inflamatuvar yanıtın baskılanmasına yol açarken SIRT1'in silinmesi lokal inflamasyon ile sonuçlanır (96). SIRT1, NF- κ B sinyalini inhibe ederek endotelial hücrelerinde inflamatuvar yanıtları azaltır ve apoptozu inhibe eder (97).

2.2.2.7. Anjiogenez

SIRT1, endotelial nitrik oksit sentetazı aktive ederek endotel bağımlı vasküler dilatasyonu artırır (98).

SIRT1'in overekspresyonunun oksidatif stres kaynaklı endotelial yaşlanmayı engellediği gösterilmiştir. SIRT1'in endotelial disfonksiyonu önleyerek vasküler endotel üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (99).

2.2.3. Gözdeki SIRT1' in Gelişimsel Roller

Yapılan hayvan deneylerinde SIRT1'in iki boş alelini taşıyan farelerin küçük olduğu ve çoğunun doğumdan kısa bir süre sonra öldüğü bildirilmiştir (100).

SIRT1 - eksik farelerde, göz kapakları kapalı kalmıştır ve kornea, lens ve retina anormallikleri eşlik etmiştir (100, 101). SIRT1 - eksik farelerde gözlerin daha küçük ve düzensiz şekilli olduğu ve optik fissürün anormal kapanması görülmüştür. Ayrıca, anlamlı derecede daha ince retinal hücre tabakaları ve düzensiz iç ve dış nükleer tabakalar gözlenmiştir. Ayrıca fotoreseptör hücrelerin iç ve dış bölümleri zor ayırt edilmektedir. Bu gözlemler SIRT1'in oküler morfogenez ve retina gelişimde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (79).

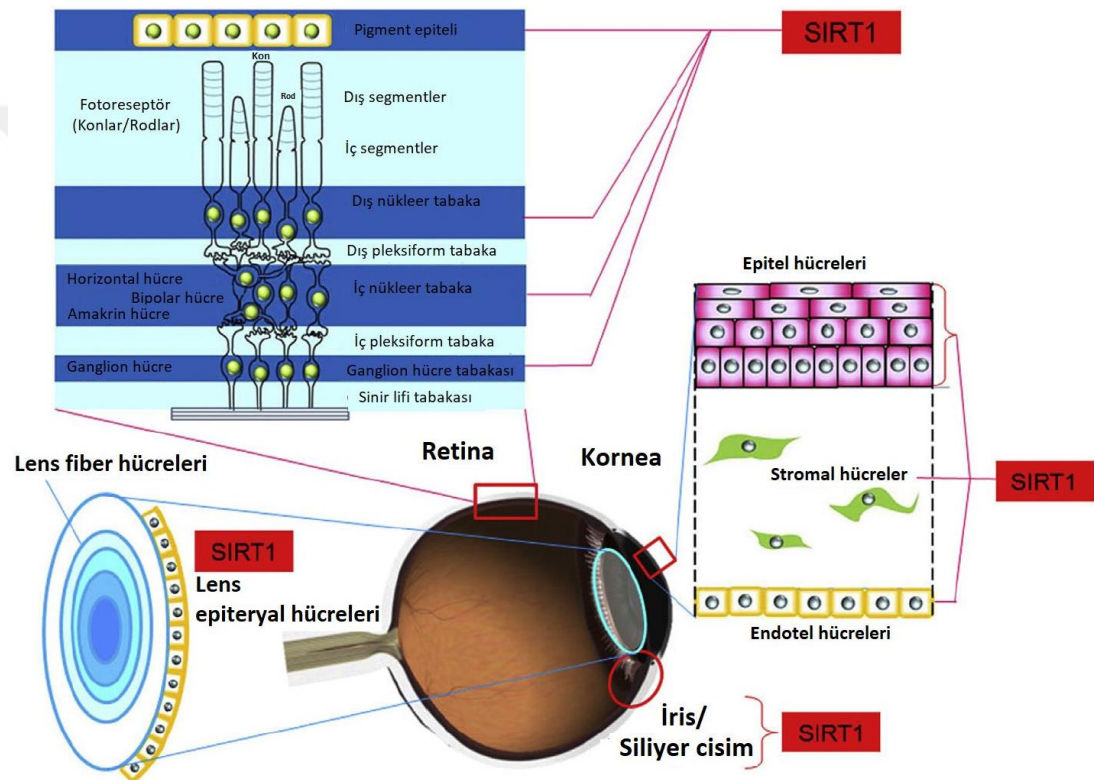
2.2.4. SIRT1'in Oküler Dağılımı

Yetişkin fare gözlerinde SIRT1'in kornea, lens, iris, siliyer cisim ve retinada lokalize olduğu görülmüştür. Korneada, SIRT1, kornea epitel hücrelerinin nükleus ve sitoplazmasında, keratositlerin ve korneal endotel hücrelerinin nükleusunda lokalizedir. Kornea stromasının aselüler kısmında SIRT1 ekspresyonu saptanmamıştır (102).

Siliyer cisimde SIRT1, temel olarak siliyer proses hücrelerinin nükleusunda ve pigmentli ve pigmentsiz siliyer epitel hücrelerinin nükleusunda bulunur. Lenste, SIRT1 esas olarak epitelyal ve fiber hücrelerin çekirdeklerinde lokalize olurken, lens kapsülünde SIRT1 bulunmaz. Retinada SIRT1, dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka, ganglion hücre tabakasında, retinal pigment

epitelyum (RPE) ve melanositlerin nükleusunda ve koroidal vasküler endotelial hücrelerin sitoplazmasında lokalizedir (Şekil 2.2) (102).

Yapılan bir başka çalışmada insan gözünde SIRT1'in ganglion hücre tabakasında, iç pleksiform tabaka, dış pleksiform tabaka ve fotoreseptörlerin iç segmentlerinde sitoplazmada ifade edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, SIRT1' in, fare retinal progenitör hücrelerinde sadece sitoplazmada eksprese edilirken, insan retinal progenitör hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmasında eksprese edildiği gözlenmiştir (103).



Şekil 2.2. SIRT1'in fare gözünde lokalizasyonu

Jaliffa ve ark.'dan (102) uyarlanmıştır.

2.2.5. SIRT1 ve Göz Hastalıkları

2.2.5.1. SIRT1 ve Katarakt

Çalışmalar Resveratrol'ün insan lens epitel hücrelerini H₂O₂ tarafından tetiklenen oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermiştir (104, 105). Lens epitelinde SIRT1 düzeylerinin, 51 yaş üzeri bireylerde anlamlı olarak azaldığı

ve insanlarda senil katarakt ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. SIRT1'in azalmış ekspresyonu daha yüksek katarakt skorları ve hasta yaşıyla ilişkili bulunmuştur. Sonuçlar, lenste SIRT1 azalmasının yaşa bağlı katarakt oluşumunun başlaması için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (106). Anterior lens kapsül materyalinde SIRT1 ekspresyonu, yaşlılarda gençlere göre azalmış, senil kataraktı olan 50 yaş üstü hastalarda kataraktı olmayan aynı yaştaki hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır (107).

2.2.5.2. SIRT1 ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Çin Han bireylerinde YBMD ile ilişkili SIRT1 geninin üç varyantını araştırılmış ve SIRT1'in promoter bölgesi içindeki rs12778366 polimorfizminin resesif ve ko-dominant modellerde YBMD ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (108).

Koroidal neovasküler membran oluşumu yaş tip YBMD'nin tipik bir özelliğidir. İnsan koroidal neovasküler membranlarında SIRT1'in ekspresyonunun kontrollere göre RPE ve vasküler endotel hücrelerde daha sık olduğu görülmüştür (109). Yaş tip YBMD'de, kronik hipoksi, hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF) - 1 ve 2 yoluyla vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınımını başlatır ve koroid neovaskülarizasyonunun oluşumunda ilk adım olan koroid endotel hücre proliferasyonunu indükler.

Yapılan in vitro çalışmada hipoksi ile indüklenen SIRT1'in, koroidal endotel hücrelerinde HIF-2 α ekspresyonunu arttırarak VEGF'in serbestleştirdiği ve aktive ettiği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak YBMD'de hipoksiyle indüklenen SIRT1'in koroidal neovaskülarizasyonun başlamasına etkisi olduğu düşünülmüştür (110). Oksidatif stres, YBMD' nin progresyonunu hızlandırmaktadır. SIRT1'in overekspresyonunun, p53 asetilasyonu ve p21 birikmesinin azaltılması yoluyla oksidatif strese bağlı RPE hücre yaşlanmasına karşı koruduğu gösterilmiştir (111). A β ile tedavi sonrası insan RPE hücrelerinde SIRT1 seviyelerinin azaldığını gösterilmiştir (112).

2.2.5.3. SIRT ve Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR) DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Uzun süreli hipergliseminin zararlı etkileri ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. İnflamasyon, oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) gibi faktörler patogenezinde rol almaktadır (113-115). AGE'ler, glikoza maruz kaldıktan sonra glikolize olmuş proteinler veya lipitlerdir. SIRT1 aktivatörleri AGE kaynaklı inflamasyonun üretimini engeller (116).

DM'ye bağlı NF - κ B aktivasyonunun, DR patogenezinde önemli olan retinal endotel hücrelerin apoptozuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (117). Son zamanlarda, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar SIRT1'in NF - κ B sinyalini baskıladığını ve endotel hücrelerinde NF - κ B'nin aracılık ettiği inflamatuvar yanıtın azalmasına neden olduğunu göstermiştir (118).

DR'de artmış IL-17 seviyeleri gösterilmiştir (119). Yapılan bir çalışmada IL-17 ve SIRT1 ekspresyon seviyeleri arasındaki dengesizlik DR' nin patojenezine katkıda bulunabileceği ve SIRT1'in, IL-17 üretimini inhibe ederek DR' de koruyucu bir role sahip olabileceği bildirilmiştir (120).

Yapılan çalışmalarda DM'li farelerin retinalarında SIRT1 ifadesinin azalmış olduğu görülmüştür (121).

DR'nin patogenezinde, MMP-9, apoptotik mekanizmayı aktive ederek retinal mitokondrilere zarar verir. DR'de SIRT1 overekspresyonu, retinal endotel hücrelerindeki MMP-9' un transkripsiyonunu azaltmaktadır (122).

2.2.5.4. SIRT1 ve Optik Nöropati

Optik nörit, optik sinirin otoimmün aracılı demiyelinizasyonu ve retina ganglion hücrelerinin ölümü ile karakterizedir (123).

Yapılan çalışmalarda SIRT1 aktivasyonu, RGH kaybını bastırarak deneysel otoimmün ensefalomyelitli farelerde hastalık başlangıcını geciktirmiş ve nöronal hasarı hafifletmiştir (124-126). SIRT1 aktivatörleri, Resveratrol ve SRTAW04 ile tedavi, RGH - 5 hücrelerinde H₂O₂' nin neden olduğu reaktif oksijen türlerini (ROS) ve hücre ölümünü önemli ölçüde azaltmıştır (127).

2.2.5.5. SIRT1 ve Glokom

Çalışmalar SIRT1' in RGH' ler üzerindeki nöroprotektif etkilerini göstermiştir. Örneğin Resveratrol'ün, optik sinir transeksiyon modelinde SIRT1 aktivasyonu ile RGH'leri apoptozise karşı koruyarak nöroprotektif etki gösterilmiştir (128). Ek olarak, farelerde optik sinir ezilme yaralanmasını takiben SIRT1 overekspresyonu ve Resveratrol tedavisi, optik sinirde RGH kaybını ve ROS birikimini azaltmıştır (129). SIRT1, hipoksik koşullar altında apoptozu önleyerek RGH' lerin yaşayabilirliğini önemli ölçüde arttırmıştır (130). İskemik fare retinalarında Magniferin SIRT1'i upregüle ederek RGH kaybını önlemiştir (131). Bu iki çalışma hipoksik durumdaki RGH' lerde SIRT1' in nöroprotektif rolünü göstermektedir.

Yapılan bir başka çalışmada glokomatöz insan retinası, normal retina ile karşılaştırıldığında SIRT3 ekspresyonunun 2 kat arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak insan glokomatöz retinası, glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif astroglia, yaşla eşleşen non-glokomatöz kontrollerle karşılaştırıldığında artmış SIRT1, SIRT3, SIRT6 ve SIRT7 ekspresyonu göstermiştir (132).

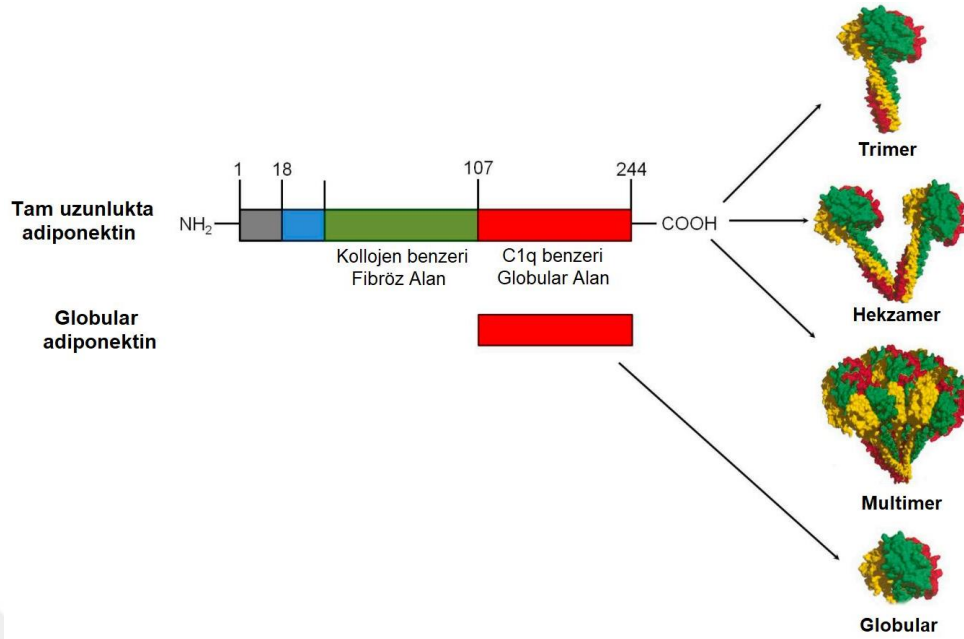
2.2.6. SIRT1 ve Sistemik Hastalıklar

Sirtuinler, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, ALS gibi nörodejeneratif hastalıklar, depresyon, kanser, tip 2 DM ve obezite gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadırlar (91, 133-138).

2.3. ADİPONEKTİN

2.3.1. Tanım

Adiponektin (APN), 3T3-L1 adipositlerden 1995 yılında keşfedilen adiposit kökenli bir hormondur. 244 amino asidi içeren yaklaşık 30 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir (Şekil 2.3) (11).



Şekil 2.3. Adiponektinin alanları ve yapısı

Achari ve ark.'dan (139) uyarlanmıştır

Adipositler dışında hepatositler, miyositler, osteoblastlar ve epitel hücrelerinde de eksprese edilir. Bu adipokin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir endokrin hormon olarak işlev görür. APN birçok dokuda insüline duyarlaştırıcı, anti-inflamatuvar, anti-oksidatif ve anti-aterojenik etkiler gösterir (12). Endotel bağımlı nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu artırır (140).

APN'nin fizyolojik seviyeleri genellikle kadınlarda daha yüksektir ve her iki cinsiyette yaşla birlikte azalmaktadır. Dolaşımdaki APN düzeyleri, hormonal ve beslenme faktörleri, dolaşımdaki sitokinlerin seviyeleri, hastalık durumları, kronik inflamasyon ve egzersiz gibi çeşitli koşullardan etkilenmektedir (12, 141). Obezite, insülin direnci ve tip 2 DM'de plazma adiponektin düzeyleri azalmaktadır (142).

2.3.2. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Sinyali

İki ana reseptör APN sinyal iletimini modüle eder;

Adiponektin reseptörü 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptörü 2 (AdipoR2). Bu iki reseptör, karaciğer, iskelet kası, kalp kası, osteoblastlar, adipoz dokular, pankreas, lökositler, endotel hücreleri ve beyinde farklı şekilde

eksprese edilirler (143). Adiponektin ile aktive edilen sinyal molekülleri arasında AMPK, p38MAPK, ERK1 / 2-MAPK ve PPAR-a bulunur. Bunlar arasında AMPK, adiponektinin ana efektörü olarak görev yapar. AdipoR1, daha çok AMPK yollarının aktivasyonu ile ilişkiliyken AdipoR2, PPAR-a yollarının aktivasyonu ile inflamasyon ve oksidatif stresin inhibisyonu ile ilişkilidir (143).

Adiponektin-AdipoR1-AMPK aktivasyonunun farklı dokular için çeşitli yararlı metabolik ve koruyucu etkiler sağladığını göstermiştir. Adiponektin AMPK aracılığıyla, insülin duyarlılığını, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını, karaciğer, kas ve adipositlerde kullanımı artırır (143).

İnsülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını geliştirmenin yanı sıra, APN inflamatuvar sitokinlerin etkilerini önleyerek antiinflamatuvar etkiler gösterir. APN, AMPK sinyali yoluyla reaktif oksidatif stres üretimini azaltarak oksidatif stres aracılı sitotoksisteye karşı koruma sağlar (144). APN, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır ve interlekin 10 gibi anti-inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu artırır (145, 146).

2.3.3. Adiponektin ve Göz Hastalıkları

Dolaşımdaki APN seviyeleri, DR ve YBMD gibi hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir.

2.3.3.1. Adiponektin ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD'li rat modelinde rekombinant APN proteininin uygulanmasının VEGF seviyelerini düşürdüğü ve koroid neovaskülerizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Sonuçlar YBMD tedavisinde APN' nin potansiyel bir terapötik rolünü olabileceğini düşündürmektedir (147).

APN yolundaki gen polimorfizmleri YBMD riskiyle ilişkilidir. Çin popülasyonunda yapılan çalışmada, APN genetik varyantı rs822396'nın, ileri yaş ile ilişkili maküler dejenerasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (148). Ayrıca Fin popülasyonunda yapılan bir çalışmada AdipoR1 varyantı rs10753929'un, ciddi YBMD için genetik bir risk faktörü olduğu görülmüştür (149).

2.3.3.2. Adiponektin ve Diyabetik Retinopati

Yapılan bir çalışmada tip 1 DM'li hastalarda, yüksek plazma APN seviyeleri retinopati ve nefropati ile ilişkili bulunmuştur (150). Tip 2 DM hastalarında ise serum APN düzeyleri diyabetik retinopatisi olan hastalarda diyabetik retinopati olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (151).

APN'nin artmış insülin duyarlılığı ve anti-inflamatuvar etkilerle nedeniyle DR'de potansiyel olarak koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak, mikrovasküler komplikasyonlar ve serum APN düzeyi arasındaki ilişki tartışmalıdır.

2.3.4. Adiponektinin Nöroprotektif Özellikleri

APN'nin hücre kültürü ve hayvan modellerinde nöroprotektif etkileri için güçlü kanıtlar vardır (152).

APN'nin kainik asit kaynaklı eksitotoksisite, A β toksisitesi altında oksidatif strese bağlı sitotoksositeye ve yüksek glukoz konsantrasyonlarına karşı nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (153-155).

APN homologu olan Osmotin'in, vahşi farelerin hipokampusünde A β 1-42 ile indüklenen nörotoksosite ve tau hiperfosforilasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir (156). Yaşlı, APN-knockout farelerde insüline karşı duyarsızlık ve Alzheimer Hastalığı benzeri bir patoloji oluşmuştur. Ayrıca bu fareler önemli bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik semptomlar geliştirmiştir (157).

Son yıllarda APN'nin, Alzheimer Hastalığı gibi nörodejenerasyonun rol oynadığı hastalıklarda nöroprotektif etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum APN düzeyinin AH üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Alzheimer hastalarında serum APN düzeyi farklı çalışmalarda bakılmış olup yüksek ve düşük sonuçlar elde edilmiştir (158-161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalında ve HÜTF Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya, Şubat 2018 ve Temmuz 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen 40 PAAG, 38 EG ve kontrol grubu olarak kırma kusuru dışında oküler patolojisi bulunmayan ve ek sistemik hastalığı olmayan 50 yaş üstü 40 birey dahil edildi. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma projesi için 02.01.2018 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 18/24-32 karar numaralı etik kurul izni alındı.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tıp ve Sağlık Birimleri Komisyonu tarafından desteklendi (THD-2018-16906).

Çalışmaya katılan tüm bireylere görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, dilatasyonlu fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresiyle göz içi basıncı ölçümü ve merkezi kornea kalınlığı ölçümünü içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Glokom hastalarında Humphrey Perimetri (HFA-II 750, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) ile 24-2 SITA-Standart görme alanı testi yapıldı. Yaş, cinsiyet, sistemik hastalık öyküsü, diğer göz hastalıkları öyküsü, geçirilmiş göz cerrahileri, ilaç ve damla kullanım öyküsü sorgulandı.

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

a. Eksfoliasyon glokomu grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) Pupilla dilatasyon sonrası, bir ya da iki gözün ön segmentinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunması
- 2) Bir ya da iki gözde GİB ≥ 22 mm Hg ya da tedaviyle kontrol altında olması

- 3) Bir ya da iki gözünde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması
- 4) Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması
- 5) En az 2 yıllık glokom öyküsünün mevcut olması
- 6) Sistemik hastalık öyküsünün bulunmaması

b. Primer açık-açılı glokom grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) Pupilla dilatasyon sonrası, her iki gözün ön segmentinde de (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunmaması
- 2) Bir ya da iki gözde GİB ≥ 22 mm Hg ya da tedavi ile kontrol altında olması
- 3) Bir ya da iki gözde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması
- 4) Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması
- 5) En az 2 yıllık glokom öyküsünün mevcut olması
- 6) Sistemik hastalık öyküsünün bulunmaması

c. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) 50 yaş üzeri olmak
- 2) Ön segment muayenesinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliatif materyal bulunmaması
- 3) Göz içi basınçlarının tedavisiz 22 mm Hg'nın altında olması
- 4) Glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olmaması
- 5) Glokomatöz görme alanı defektinin olmaması
- 6) Sistemik hastalık bulunmaması
- 7) Kırma kusuru dışında oküler patoloji bulunmaması

3.2. ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Herhangi bir sistemik hastalığı olan PAAG, EG ya da kontrol hastası çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. KAN ÖRNEKLENMESİ VE SAKLANMASI

Tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Bu numuneler, 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edildi ve serum kısmı toplandı. Biyokimyasal analiz yapılana kadar numuneler HÜTF Merkez laboratuvarında -80 derecede saklandı.

3.4. PLAZMA SIRT1 KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜLMESİ

3.4.1. Numunelerin hazırlanması

Örnekler -80 dereceden oda sıcaklığına getirildi.

3.4.2. Standartların ve diğer reaktiflerin hazırlanması

Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi ve kit içeriğine uygun şekilde hazırlandı. Standart solüsyondan Standart diluent ile seri dilüsyon yapılarak 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63 ve 0,01 standartlar hazırlandı. Yıkama konsantresi distile su ile 30X oranında seyreltilti.

3.4.3. Deneyin yapılışı

- Örneklerle dilüsyon kullanılmadı.
- Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37 C'de 90 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklar boşaltılarak 100 µL Biotinli Ab eklendi. 37 C'de 1 saat inkübe edildi.
- Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.

- 100 µL HRP Conjugate eklendi. 30 dakika 37 C'de inkübe edildi.
- Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
- 90 µL Substrat Karışımı Çözeltisi eklendi. 37 C'de 15 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi.
- ELISA mikropate okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbanslar okutuldu.
- Numunelerdeki SIRT1 miktarı, çizilen standart eğriye göre hesaplandı ve ng/ml olarak verildi.

3.5. PLAZMA ADİPONEKTİN KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜLMESİ

3.5.1. Numunelerin Hazırlanması

Örnekler -80 dereceden oda sıcaklığına getirildi.

3.5.2. Standartların ve Diğer Reaktiflerin Hazırlanması

Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi ve kit içeriğine uygun şekilde hazırlandı. Standart solüsyondan Standart diluent ile seri dilüsyon yapılarak 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78 ve 0,01 standartlar hazırlandı. Yıkama konsantresi distile su ile 30X oranında seyreltilti

3.5.3. Deneyin Yapılışı

- Örneklerle ilk önce 1:26 (10 µl örnek; 250 µl dilüent) oranında ve sonrasında 1:31 (10 µl ilk dilüsyon; 300 µl dilüent) oranında olmak üzere, toplamda 1:806 dilüsyon uygulandı.
- Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37 C de 90 dakika inkübe edildi.

- Kuyucuklar boşaltılarak 100 µL Biotinli Ab eklendi. 37 C de 1 saat inkübe edildi.
- Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.
- 100 µL HRP Conjugate eklendi. 30 dakika 37 C’de inkübe edildi.
- Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
- 90 µL Substrat Karışımı Çözeltisi eklendi. 37 C’de 15 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi.
- ELISA mikropate okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbanslar okutuldu.
- Numunelerdeki SIRT1 miktarı, çizilen standart eğriye göre hesaplandı ve ng/ml olarak verildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için üç grup karşılaştırması tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kruskal Wallis testi için çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi kullanıldı. Üç grubu cinsiyet açısından karşılaştırırken Ki Kare testi kullanıldı. Cinsiyet açısından sayısal değişkenleri karşılaştırırken normal dağılıp dağılmamasına göre iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Analizler IBM SPSS Statistics Versiyon 23.0 (IBM Corp., 2015) programında yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında katılımcılar; 40 PAAG'li hasta, 38 EG'li hasta, 40 kırma kusuru dışında ek hastalığı olmayan 50 yaş üstü sağlıklı birey ise kontrol grubu olmak üzere 3 grupta incelendi.

Çalışmamızda değerlendirilen 118 hastanın gruplara göre yaş ortalamaları Tablo 4.1'de özetlenmiştir. PAAG grubunda yaş ortalaması 64,58, EG grubunda 66,92, kontrol grubunda ise 62,98 dir. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan fark yoktur ($p=0,089$).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların yaş ortalaması

	PAAG (n=40) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	EG (n=38) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	Kontrol (n=40) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	Toplam (n=120) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	P değeri
Yaş	64,58 $\pm$ 8,92 (50-84)	66,92 $\pm$ 6,4 (54-76)	62,98 $\pm$ 8,01 (52-85)	65,22 $\pm$ 8,56 (50-91)	0,089

P değerleri tek yönlü varyans analizi testinden elde edilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen 118 hastanın gruplara göre vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Grupların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,781$).

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen grupların vücut kitle indeksi ortalaması

	PAAG (n=40) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	EG (n=38) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	Kontrol (n=40) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	Toplam (n=120) Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	P değeri
VKİ (kg/m ²)	24,52 $\pm$ 3,45 (17,3-34,1)	25,06 $\pm$ 3,97 (17,8-33,6)	24,65 $\pm$ 3,04 (18,1-31,2)	24,69 $\pm$ 3,48 (17,3-34,1)	0,781

P değerleri tek yönlü varyans analizi testinden elde edilmiştir.

Gruplardaki cinsiyet dağılımları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktur ($p=0,261$).

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen grupların cinsiyet dağılımları

		PAAG n (%)	EG n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	17 (42,5)	23 (60,5)	19 (47,5)	59 (50)	0,261
	Kadın	23 (57,5)	15 (39,5)	21 (52,5)	59 (50)	

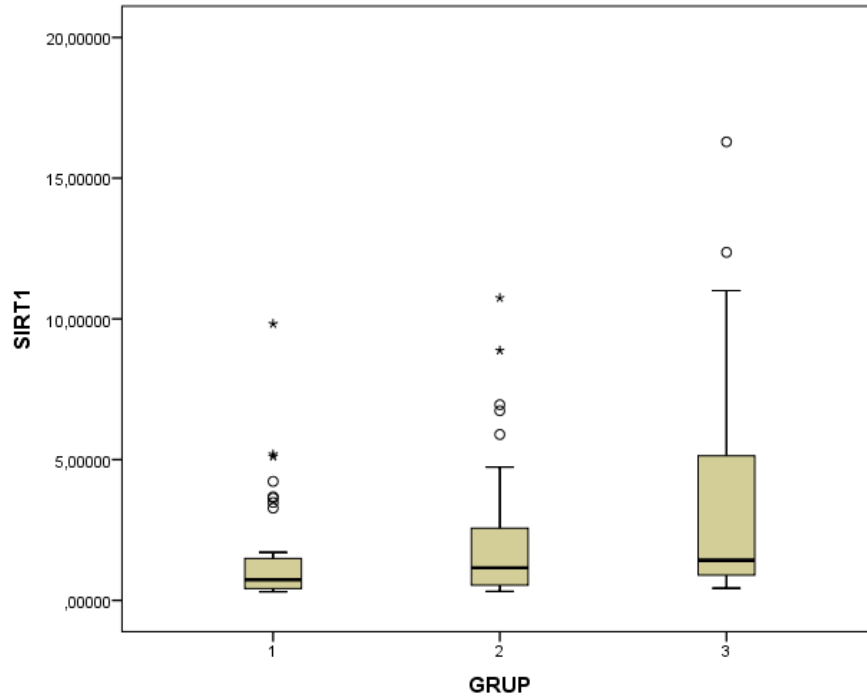
P değerleri Ki Kare testinden elde edilmiştir.

Gruplara göre SIRT1 dağılımları Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Gruplara göre SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,006).

Tablo 4.4. Gruplara göre SIRT1’in dağılımı (ng/ml) (median, min-maks)

	PAAG	EG	Kontrol	P - değeri
SIRT1	0,731	1,155	1,423	P=0,006
(ng/ml)	(0,303-9,826)	(0,316-10,746)	(0,43-16,29)	

P değerleri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

**Grafik 4.1.** Gruplara göre SIRT1’in dağılımı (ng/ml)

İkili gruplar arasındaki SIRT1 düzeyi farklılıkları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. PAAG ve EG grubu arasındaki SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,325$). PAAG ve kontrol grubu arasındaki SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,004$). EG ve kontrol arasındaki SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,345$).

Tablo 4.5. İkili gruplar arasındaki SIRT1 dağılımı arasındaki fark

	P - değeri
PAAG – EG	0,325
PAAG – Kontrol	0,004
EG – Kontrol	0,345

Gruplara göre adiponektin dağılımları Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Gruplara göre adiponektin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,590$).

Tablo 4.6. Gruplara göre adiponektin’in dağılımı (ng/ml) (ortalama $\pm$ standart sapma, min-maks)

	PAAG	EG	Kontrol	P - değeri
ADİPONEKTİN (ng/ml)	20251 $\pm$ 7264 (9008-37461)	18819 $\pm$ 7604 (6980-33201)	18777 $\pm$ 6903 (7076-34402)	P=0,590

P değerleri tek yönlü varyans analizi testinden elde edilmiştir.

Cinsiyete göre SIRT1 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,343$).

Tablo 4.7. Gruplar arasında cinsiyete göre SIRT 1’in dağılımı (ng/ml) (median, min-maks)

	Erkek Median (min-maks)	Kadın Median (min-maks)	P - değeri
PAAG (n=40)	0,741 (0,303-9,826)	0,671 (0,303-5,191)	0,302
SIRT 1 EG (n=38)	1,514 (0,316-10,746)	0,883 (0,336-6,953)	0,555
(ng/ml) Kontrol (n=40)	1,336 (0,430-16,290)	1,456 (0,430-12,367)	0,708
Toplam (n=118)	1,206 (0,303-16,290)	1,101 (0,303-12,367)	0,343

P değerleri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir.

Cinsiyete göre adiponektin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,002$). PAAG ve kontrol grubunda kadınlarda adiponektin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir ($p=0,039$, $0,045$). EG grubunda cinsiyete göre adiponektin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,235$).

Tablo 4.8. Gruplar arasında cinsiyete göre adiponektin'in dağılımı (ng/ml)
(Ortalama $\pm$ SS)

		Erkek	Kadın	P - değeri
		Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Adiponektin (ng/ml)	PAAG (n=40)	17515 $\pm$ 7334	22273 $\pm$ 6661	0,039
	EG (n=38)	17624 $\pm$ 7407	20652 $\pm$ 7788	0,235
	Kontrol (n=40)	16495 $\pm$ 7017	20842 $\pm$ 6260	0,045
	Toplam (n=118)	17229 $\pm$ 7155	21352 $\pm$ 6748	0,002

P değerleri İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testinden elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmada amacımız günümüzde AH gibi nörodejenerasyonun rol oynadığı hastalıklarda nöroprotektif etkiler ile ilişkili olduğu gösterilen SIRT1 ve adiponektinin, PAAG ve EG ile ilişkisini göstermek ve PAAG ve EG'nin henüz netlik kazanmayan patofizyolojisi, ve sistemik hastalıklarla birliktelikleri açısından literatüre ek bir katkı sağlamaktır (138, 162).

Bu amaçla PAAG ve EG'li ek sistemik hastalığı olmayan 50 yaş üstü hastalarda serumda SIRT1 ve adiponektin düzeylerine baktık ve sonuçları 50 yaş üstü sistemik ve oküler hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırdık.

Literatürde SIRT1'in glokom ile ilişkisini gösteren çalışmalar çok kısıtlı olmakla birlikte, adiponektinin glokomla ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamız literatürde EG'de serum SIRT1'in; PAAG ve EG'de serum adiponektin düzeylerinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda serum SIRT1 düzeyleri PAAG'li hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Serum adiponektin düzeylerinde EG ve PAAG'de kontrollere göre istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen 3 grupta yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktur.

Sirtuinlerin, glokom patogenezinde rol alan nöroinflamatuvar süreçleri, oksidatif stresi ve mitokondriyal hasarları azaltarak glokomda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir.

SIRT1'in RGH' ler üzerindeki nöroprotektif etkileri yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Kim ve ark. bir optik sinir transeksiyon modelinde, Resveratrol'ün, SIRT1 aktivasyonu ile RGH'leri apoptosise karşı koruyarak nöroprotektif etkisi olduğunu göstermişlerdir (128). Zuo ve ark.'ları farelerde optik sinir ezilme yaralanmasını takiben SIRT1 overekspresyonunun ve Resveratrol tedavisinin, optik sinirde RGH kaybını ve ROS birikimini azalttığını göstermiştir (129).

Glokom patogeneğinde rol oynadığı düşünölen iskemik teoriye göre, GİB' deki artış, OSB'nin bozulmuş kan dolaşımına neden olan kılcal damarlarda kompresyona neden olur. Sonuçta, optik sinirde kronik hipoksiye bağlı RGH ölümlü meydana gelir (21). Balaiya ve ark. SIRT1'in, hipoksik koşullar altında apoptozu önleyerek RGH' lerin yaşayabilirliğini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (130). Kim ve ark. Magniferin'in iskemik fare retinalarında SIRT1'i upregüle ederek RGH kaybını önlediğini göstermiştir (131). Bu iki çalışma SIRT1' in RGH'lerinde glokomda rolü olan hipoksiye karşı nöroprotektif rol oynadığını göstermektedir.

Yang ve ark. glokomatöz insan retinasında, normal retinaya göre SIRT 3 ekspresyonda 2 kat artış olduğunu ve insan glokomatöz retinasında, GFAP+ pozitif astroglanın, yaşla eşleşen non-glokomatöz kontrollerle karşılaştırıldığında artmış SIRT1, SIRT3, SIRT6 ve SIRT7 ekspresyonunu göstermişlerdir (132).

Glokomda serum SIRT1 düzeyini ilk kez Trovato ve ark. göstermiştir (163). Çalışmaya 18 PAAG'lı hasta ve yaşla eşleşen 20 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada PAAG hastalarının serum ve lenfositlerdeki SIRT1 düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın tersine PAAG hastalarının serum SIRT1 düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda literatürde ilk kez eksfoliyatif glokomda serum SIRT1 düzeyleri tespit edilmiş olup, serum SIRT1 düzeylerinde kontrollere göre istatistiksel olarak fark olmadığı görölmüştür.

Günümüzde primer açık açılı glokomun nörodejeneratif bir hastalık olduğu ve patogeneğinde nöroinflamasyonun rolü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (164). Bununla birlikte etyopatogeneze kesin değildir. Sekonder bir glokom olan EG'nin patogeneğinde ise eksfoliyasyon materyalinin trabeküler ağda birikimine bağlı GİB yükselmesi nörodejeneratif süreçlerden daha ön planda düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda nöroprotektif ve antiinflamatuvar olduğu bilinen sirtuin 1'in serumdaki düzeylerinin PAAG'de kontrollere ve EG'ye göre düşük çıkması

PAAG'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu yönündeki kanıtları desteklemektedir. EG'de ise nörodejenerasyonun ön planda olmadığını düşündürmektedir.

Son yıllarda AH ve glokom arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Her iki hastalık da geri dönüşümsüz hücre ölümüne yol açan, yaşa bağlı güçlü bir insidansı olan, kronik ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Patogenezlerinde A β ve tau agregasyonu, inflamasyon, ROS üretimi, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, gibi bazı ortak özellikleri paylaştığı düşünülmektedir (165). Ayrıca sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan eksfoliasyon sendromlu hastalarda Alzheimer Hastalığının daha sık görüldüğü gözlenmiştir (55, 166). SIRT1 ile AH arasındaki ilişki günümüzde sıklıkla çalışılmakta olup literatürde glokomla SIRT1 ilişkisi hakkındaki çalışmalar çok sınırlıdır. Çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlayacaktır.

Literatürde sirtuinlerin, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, ALS gibi nörodejeneratif hastalıklar, depresyon, kanser ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (133-137, 167, 168). Bu nedenle çalışmamızda sistemik hastalık öyküsü olan katılımcılar dışlanmıştır.

Sirtuinler, kalori kısıtlaması, hücre yaşlanma, oksidatif stres, kromozom stabilitesi, hücre metabolizması, inflamasyon, apoptoz, DNA tamiri, nöroproteksiyon gibi birçok biyolojik fonksiyona sahiptir ve yaşlanma ve yaşla ilişkili hastalıklarla ilişkilidirler. Son yıllarda sirtuinlerin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve AH, Parkinson Hastalığı ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi üzerinde çalışılmaktadır (169). SIRT1, amiloid prekürsör protein (APP) işleme, nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi AH oluşumunda rol oynayan birçok fizyolojik olayı düzenler. Sirt1 esas olarak APP'leri, AH' nin amiloidojenik olmayan yolu lehine deasetillenmesiyle veya doğrudan AH patolojisinin klasik proteinleri olan β -amiloid ve Tau' yu etkileyerek AH patogenezinin katkıda bulunur (170). SIRT1 overekspresyonu, β -amiloid peptitlerin oligomerizasyonunu ve oksidatif stresi azaltır (171). AH'nin fare modellerinde SIRT1'in ADAM-10 transkripsiyon faktörünü upregüle ederek nöroprotektif etkiler gösterdiği (172) ve SIRT1

overekspresyonu olan farelerin, β -amiloid üretimini önemli ölçüde azalttığı, SIRT1'den yoksun farelerde bilişsel bozuklukların şiddetlendiği gösterilmiştir (90).

Kumar ve ark. sağlıklı bireyler (genç ve yaşlı) ile AH ve hafif bilişsel bozukluk olan hastalarda SIRT1'in serum konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. AH ve hafif bilişsel bozukluk olan hastalarda genç ve yaşlı kontrollere göre SIRT1 serum konsantrasyonunda önemli bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca serum SIRT1 düzeyinin sağlıklı yaşlı kontrollerde, genç kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğunu görmüşlerdir. Ancak hastalarda kontrol grubuna göre daha belirgin bir düşüş saptanmıştır. Araştırmacılar AH ve hafif bilişsel bozukluğun erken evrelerinde SIRT1' in prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (173). Biz çalışmamızda PAAG, EG ve kontrol hastalarında serum SIRT1 düzeyini değerlendirdik. Bizim çalışmamızda da benzer olarak serum SIRT1 düzeyi hasta grupta kontrollere göre düşük çıkmıştır. Bu sonuçlara göre SIRT1'in glokom patogenezinde koruyucu bir rol oynadığını ve SIRT1 azalmasının glokom gelişme riskini attırdığı düşünülebilir.

Sirtüinlerin yaşlanmayı önleyici önemli moleküller olduğunu ve yaşla ilişkili göz hastalıklarının önlenmesinde rol oynayabileceğini gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Birçok çalışma, SIRT1 disfonksiyonunun, katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve glokom gibi oküler hastalıklar ile bağlantılı olduğunu ve SIRT1'in upregülasyonunun çeşitli oküler hastalıklara karşı korunduğunu ortaya koymuştur.

Katarakt ile SIRT1 ilişkisi ilk kez Zheng ve ark. tarafından gösterilmiştir. Anterior lens kapsül materyalinde bakılan SIRT1 ekspresyonu, yaşlılarda gençlere göre azalmış, senil kataraktı olan 50 yaş üstü hastalarda kataraktı olmayan aynı yaştaki hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür. Bu durum SIRT1'in senil katarakt oluşumunda koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (107). Lin ve ark.'ları ise lens epitelinde SIRT1 düzeylerinin, senil kataraktı olan bireylerde yaşla beraber anlamlı olarak azaldığı göstermişlerdir. Lenste SIRT1 azalmasının yaşa bağlı katarakt oluşumunun başlaması için bir risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir (106).

Kondo ve ark. senil kataraktı olan hastaların aköz hümör SIRT1 düzeyine bakılmıştır. Nükleer kataraktın şiddeti ile SIRT1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu göstermişlerdir. Oküler SIRT1 ifadesinin senil katarakt oluşturan faktörlere karşı savunma olarak artabileceğini önermişlerdir. (174)

Drusen' in bilinen bir bileşeni olan A β , ile indüklenen kronik inflamasyon, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişiminde anahtar rol oynar. Cao ve ark. YBMD' de A β -bağımlı retinal dejenerasyon ve inflamasyonda SIRT1'in koruyucu bir rolü olduğunu göstermişlerdir (112). Koroidal neovasküler membran oluşumu yaş tip YBMD'nin tipik bir özelliğidir. Maloney ve ark. insan koroidal neovasküler membranlarında SIRT1'in ekspresyonunun kontrollere göre RPE ve vasküler endotelyal hücrelerde daha fazla olduğu göstermişlerdir (109). Oksidatif stres, YBMD'nin patogenezinde rol oynamaktadır. Zhuge ve ark. SIRT1 overekspresyonunun, p53 asetilasyonu ve p21 birikmesinin azaltılması yoluyla oksidatif strese bağlı RPE hücre yaşlanmasına karşı koruduğu göstermişlerdir (111).

DR patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünleri gibi faktörler suçlanmaktadır (113-115). SIRT1 aktivatörlerinin, insan vasküler endotelyal hücrelerinde AGE ile indüklenen apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (175). Ayrıca SIRT1 'in, apoptoz, inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondrial hasarı azaltarak DR üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği düşünülmektedir. MMP-9, apoptotik mekanizma aktivasyonu ile retinal mitokondrilere zarar vererek DR patogenezinde rol alır. Renu ve ark. DR'de SIRT1 overekspresyonunun, retinal endotel hücrelerindeki MMP-9' un transkripsiyonunu azalttığını göstermiştir (122).

Mortuza ve ark. DM'li farelerin retinalarında SIRT1 ifadesinin azalmış olduğunu görmüştür (121).

Adiponektin, vücutta glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir endokrin hormon olarak işlev görür. Dokularda insüline duyarlaştırıcı, anti-inflamatuar, anti-oksidatif ve anti-aterojenik etkiler gösterir (12). Obezite, insülin direnci ve tip 2 DM'de plazma adiponektin düzeyleri azalmaktadır (142).

Son yıllarda adiponektinin, AH gibi nörodejenerasyonun rol oynadığı hastalıklarda nöroprotektif etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Une ve ark. Alzheimer hastalarında, hafif kognitif bozukluk olan hastalarda ve normal bireylerde BOS ve serumda APN düzeylerine bakmışlardır. Serum APN düzeyleri kontrollere göre AH ve hafif kognitif disfonksiyon olan hastalarda yüksekken, BOS'ta hafif kognitif bozukluğu olanlarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur (161). Khemka ve ark. 60 Alzheimer Hastalığı olan 60 kontrol hastasında serum APN düzeylerini değerlendirmişlerdir. Alzheimer hastalarında kontrollere göre dramatik olarak APN düzeyini yüksek bulmuşlardır (158). Ma ve ark. yaptığı bir meta-analizde de benzer şekilde Alzheimer hastalarında kontrollere göre yüksek serum APN düzeyleri saptanmıştır (159).

Bigalke ve ark.'larının yaptığı 41 Alzheimer hastası ve 37 kontrolde yapılan çalışmada, serum APN düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (176).

Teixeira ve ark. 41'i Alzheimer Hastalığı, 65'i hafif kognitif bozukluk ve 51'i kontrol olmak üzere 157 katılımcının serum APN düzeyine bakmışlardır. Diğer çalışmaların tersine AH ve hafif kognitif disfonksiyonu olan bireyler kontrollere göre serum APN düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (160).

Adiponektinin yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve prematürite retinopatisi (ROP) gibi göz hastalıkları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

YBMD'li rat modelinde rekombinant adiponektin proteininin uygulanmasının VEGF seviyelerini düşürdüğü ve koroid neovaskülarizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (147).

Kuo ve ark. 217 diyabetik retinopatili, 290 diyabetik retinopatisi olmayan 507 DM'li hastanın serum APN düzeyine bakmışlardır. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum APN düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Ayrıca serum APN düzeyi, retinopatinin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir (177).

Mao ve ark. 20 tip 2 DM'si olan proliferatif diyabetik retinopati hastası ve kontrol grubu olarak 20 yaşla eşleşen non-diyabetik senil kataraktı olan bireyde serum ve aköz hümörde APN düzeyini değerlendirmişlerdir. Plazma APN düzeyinde proliferatif diyabetik retinopatili bireylerde kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Aköz hümör düzeylerinde ise proliferatif diyabetik retinopatili bireylerde kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (178).

Zietz ve ark. 523 tip 2 DM'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preproliferatif / proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda retinopatisi olmayan hastalara kıyasla belirgin olarak daha yüksek APN serum düzeyleri saptamışlardır (179).

Kato ve ark. tip 2 DM'li 198 japon hasta üzerinde yaptıkları çalışmada APN seviyesinin DR olanlarda daha yüksek olduğu ve retinopatinin şiddetiyle pozitif kolerasyon gösterdiğini saptamışlardır(180).

Glokom hastalığında daha önce adiponektin düzeyi çalışılmamış olup çalışmamız literatürde ilk örnektir. Çalışmamızda PAAG ve EG'li hastaların serum adiponektin düzeyi sağlıklı yaşlı kontrollerle kıyaslanmıştır. PAAG, EG ve kontroller arasındaki serum adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda APN seviyeleri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Literatürde de benzer olarak adiponektin seviyelerinin kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

Sonuç olarak çalışmamızda PAAG hastalarında kontrollere göre serum SIRT1 düzeyi azalmış olarak saptanmıştır. EG'si olan hastalarda kontrollere göre serum SIRT1 düzeyinde istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar PAAG'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu yönündeki kanıtları arttırmakla birlikte, SIRT1'in PAAG'de koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Serum adiponektin düzeyinde ise PAAG ve EG'li hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürde ilk kez glokom ile serum adiponektin düzeyi ilişkisi gösterilmiş olup, sonuçlarımız serum adiponektin düzeyinin glokom ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, PAAG'li hastalarda serum SIRT1 düzeyi anlamlı olarak kontrollere göre düşük bulunmuştur. EG'li hastalarda kontrollere göre serum SIRT1 düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Sonuçlar, PAAG'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu yönündeki kanıtları desteklemektedir ve sekonder bir glokom olan EG'de ise nörodejenerasyonun ön planda olmadığını düşündürmektedir
- Serum adiponektin düzeyinde PAAG ve EG hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Cinsiyete göre SIRT1 konsantrasyonunda istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır.
- Cinsiyete göre adiponektin konsantrasyonuna bakıldığında kadınlarda adiponektin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields MB. Shields textbook of glaucoma: Lippincott Williams & Wilkins; 2012; 7(2): 1-425.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
3. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
4. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2017.
5. Xu C, Li J, Li Z, Mao X. Migraine as a risk factor for primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11377.
6. Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115625.
7. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72-8.
8. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):615-27 e9.

9. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3(2):176-7.
10. Mimura T, Kaji Y, Noma H, Funatsu H, Okamoto S. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res*. 2013;116:17-26.
11. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
12. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001;108(12):1875-81.
13. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and Terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127.
14. Quigley HA, Broman AT. The Number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
15. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
16. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study G. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):820-9.
17. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1533-40.

18. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106(10):2010-5.
19. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):954-9.
20. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-49.
21. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzosi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999;43 Suppl 1:S43-50.
22. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):39-73.
23. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(2):152-81.
24. Salinas-Navarro M, Alarcon-Martinez L, Valiente-Soriano FJ, Jimenez-Lopez M, Mayor-Torroglosa S, Aviles-Trigueros M, et al. Ocular hypertension impairs optic nerve axonal transport leading to progressive retinal ganglion cell degeneration. *Exp Eye Res*. 2010;90(1):168-83.
25. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):764-74.

26. Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, Morgan WH, Yu PK, Su EN. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res.* 2013;36:217-46.
27. Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, Angert M, Duong-Polk KX, Scott RT, et al. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4903-11.
28. Balaratnasingam C, Kang MH, Yu P, Chan G, Morgan WH, Cringle SJ, et al. Comparative quantitative study of astrocytes and capillary distribution in optic nerve laminar regions. *Exp Eye Res.* 2014;121:11-22.
29. Naskar R, Vorwerk CK, Dreyer EB. Concurrent downregulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(7):1940-4.
30. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, Ton H, Ruiz G, Chun T, et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2625-39.
31. Hare WA, WoldeMussie E, Weinreb RN, Ton H, Ruiz G, Wijono M, et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, II: Structural measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2640-51.
32. WoldeMussie E, Yoles E, Schwartz M, Ruiz G, Wheeler LA. Neuroprotective effect of memantine in different retinal injury models in rats. *J Glaucoma.* 2002;11(6):474-80.
33. Banerjee D, Banerjee A, Mookherjee S, Vishal M, Mukhopadhyay A, Sen A, et al. Mitochondrial genome analysis of primary open angle glaucoma patients. *PLoS One.* 2013;8(8):e70760.

34. Crish SD, Sappington RM, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):5196-201.
35. Cordeiro MF, Migdal C, Bloom P, Fitzke FW, Moss SE. Imaging apoptosis in the eye. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):545-53.
36. Liu M, Wu W, Li H, Li S, Huang LT, Yang YQ, et al. Necroptosis, a novel type of programmed cell death, contributes to early neural cells damage after spinal cord injury in adult mice. *J Spinal Cord Med*. 2015;38(6):745-53.
37. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(5):774-86.
38. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010;40(2):280-93.
39. Deng S, Wang M, Yan Z, Tian Z, Chen H, Yang X, et al. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma model. *PLoS One*. 2013;8(10):e77100.
40. Guo L, Salt TE, Luong V, Wood N, Cheung W, Maass A, et al. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(33):13444-9.
41. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):297-321.
42. Lye-Barthel M, Sun D, Jakobs TC. Morphology of astrocytes in a glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):909-17.

43. Fukuchi T, Sawaguchi S, Hara H, Shirakashi M, Iwata K. Extracellular matrix changes of the optic nerve lamina cribrosa in monkey eyes with experimentally chronic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(5):421-7.
44. Zeng HL, Shi JM. The role of microglia in the progression of glaucomatous neurodegeneration- a review. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1):143-9.
45. Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93(2):187-90.
46. Kasim B, Irkec M, Alikasifoglu M, Orhan M, Mocan MC, Aktas D. Association of LOXL1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma in a Turkish population. *Mol Vis*. 2013;19:114-20.
47. Ritch R. Systemic Associations of Exfoliation Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):45-50.
48. Ritch R. Ocular Findings in Exfoliation Syndrome. *Journal of glaucoma*. 2018;27 Suppl 1:S67-s71.
49. Sekeroglu MA, Bozkurt B, Irkec M, Ustunel S, Orhan M, Saracbası O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):551-5.
50. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(5):685-7.
51. Irkec M. Exfoliation and carotid stiffness. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(5):529-30.

52. Schumacher S, Schlotzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9253):359-60.
53. Gonen KA, Gonen T, Gumus B. Reply: Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular disease: studies must control for all cardiovascular risk factors. *Eye (Lond)*. 2013;27(11):1329.
54. Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Status of systemic oxidative stresses in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *PLoS One*. 2012;7(11):e49680.
55. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjogren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2001;79(3):283-5.
56. Ekstrom C, Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):355-8.
57. Paliobei VP, Psillas GK, Mikropoulos DG, Haidich AB, Constantinidis J, Konstas AG. Hearing Evaluation in Patients with Exfoliative and Primary Open-Angle Glaucoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(1):125-30.
58. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between Ocular Pseudoexfoliation and Sensorineural Hearing Loss. *J Ophthalmol*. 2014;2014:825936.
59. Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene*. 2005;363:15-23.
60. Gray SG, Ekstrom TJ. The human histone deacetylase family. *Exp Cell Res*. 2001;262(2):75-83.
61. Feldman JL, Dittenhafer-Reed KE, Denu JM. Sirtuin catalysis and regulation. *J Biol Chem*. 2012;287(51):42419-27.

62. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(2):793-8.
63. Bordone L, Motta MC, Picard F, Robinson A, Jhala US, Apfeld J, et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta cells. *PLoS Biol*. 2006;4(2):e31.
64. Banks AS, Kon N, Knight C, Matsumoto M, Gutierrez-Juarez R, Rossetti L, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab*. 2008;8(4):333-41.
65. Li X, Zhang S, Blander G, Tse JG, Krieger M, Guarente L. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell*. 2007;28(1):91-106.
66. Trotta PA, Moura EG, Franco JG, Lima NS, de Oliveira E, Cordeiro A, et al. Blocking leptin action one week after weaning reverts most of the programming caused by neonatal hyperleptinemia in the adult rat. *Horm Metab Res*. 2011;43(3):171-7.
67. Picard F, Guarente L. Molecular links between aging and adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 1:S36-9.
68. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab*. 2007;6(4):307-19.
69. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De Oliveira R, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004;429(6993):771-6.
70. Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature*. 2008;451(7178):587-90.
71. Kim JE, Chen J, Lou Z. DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature*. 2008;451(7178):583-6.

72. Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, et al. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell*. 2008;14(4):312-23.
73. Yuan J, Minter-Dykhouse K, Lou Z. A c-Myc-SIRT1 feedback loop regulates cell growth and transformation. *J Cell Biol*. 2009;185(2):203-11.
74. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:253-95.
75. Li K, Casta A, Wang R, Lozada E, Fan W, Kane S, et al. Regulation of WRN protein cellular localization and enzymatic activities by SIRT1-mediated deacetylation. *J Biol Chem*. 2008;283(12):7590-8.
76. Sinclair DA, Mills K, Guarente L. Molecular mechanisms of yeast aging. *Trends Biochem Sci*. 1998;23(4):131-4.
77. Palladino F, Laroche T, Gilson E, Axelrod A, Pillus L, Gasser SM. SIR3 and SIR4 proteins are required for the positioning and integrity of yeast telomeres. *Cell*. 1993;75(3):543-55.
78. Guarente L, Picard F. Calorie restriction--the SIR2 connection. *Cell*. 2005;120(4):473-82.
79. Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, Manis JP, Gu Y, Patel P, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10794-9.
80. Bordone L, Cohen D, Robinson A, Motta MC, van Veen E, Czopik A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell*. 2007;6(6):759-67.
81. Hsu YJ, Hsu SC, Hsu CP, Chen YH, Chang YL, Sadoshima J, et al. Sirtuin 1 protects the aging heart from contractile dysfunction mediated through the inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in cardiac-specific Sirtuin 1 knockout mouse model. *Int J Cardiol*. 2017;228:543-52.

82. Prola A, Pires Da Silva J, Guilbert A, Lecru L, Piquereau J, Ribeiro M, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced cell death through eIF2alpha deacetylation. *Cell Death Differ*. 2017;24(2):343-56.
83. Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*. 2004;116(4):551-63.
84. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004;303(5666):2011-5.
85. Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science*. 2004;305(5686):1010-3.
86. Chen D, Steele AD, Hutter G, Bruno J, Govindarajan A, Easlon E, et al. The role of calorie restriction and SIRT1 in prion-mediated neurodegeneration. *Exp Gerontol*. 2008;43(12):1086-93.
87. Cornelius C, Trovato Salinaro A, Scuto M, Fronte V, Cambria MT, Pennisi M, et al. Cellular stress response, sirtuins and UCP proteins in Alzheimer disease: role of vitagenes. *Immun Ageing*. 2013;10(1):41.
88. Herskovits AZ, Guarente L. Sirtuin deacetylases in neurodegenerative diseases of aging. *Cell Res*. 2013;23(6):746-58.
89. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1.
90. Bonda DJ, Lee HG, Camins A, Pallas M, Casadesus G, Smith MA, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2011;10(3):275-9.

91. Donmez G, Arun A, Chung CY, McLean PJ, Lindquist S, Guarente L. SIRT1 protects against alpha-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*. 2012;32(1):124-32.
92. Jiang M, Wang J, Fu J, Du L, Jeong H, West T, et al. Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nat Med*. 2011;18(1):153-8.
93. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):861-70.
94. Yoshizaki T, Milne JC, Imamura T, Schenk S, Sonoda N, Babendure JL, et al. SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes. *Mol Cell Biol*. 2009;29(5):1363-74.
95. Schug TT, Xu Q, Gao H, Peres-da-Silva A, Draper DW, Fessler MB, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*. 2010;30(19):4712-21.
96. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschop MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(28):9793-8.
97. Zhao S, Li T, Li J, Lu Q, Han C, Wang N, et al. miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway. *Diabetologia*. 2016;59(3):644-54.
98. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(37):14855-60.

99. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(5):571-9.
100. McBurney MW, Yang X, Jardine K, Hixon M, Boekelheide K, Webb JR, et al. The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol Cell Biol.* 2003;23(1):38-54.
101. Kamel C, Abrol M, Jardine K, He X, McBurney MW. SirT1 fails to affect p53-mediated biological functions. *Aging Cell.* 2006;5(1):81-8.
102. Jalliffa C, Ameqrane I, Dansault A, Leemput J, Vieira V, Lacassagne E, et al. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3562-72.
103. Maloney SC, Anteckka E, Odashiro AN, Fernandes BF, Doyle M, Lim LA, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 in Developing and Adult Retinas. *Stem Cells Int.* 2012;2012:908183.
104. Zheng T, Lu Y. SIRT1 Protects Human Lens Epithelial Cells Against Oxidative Stress by Inhibiting p53-Dependent Apoptosis. *Curr Eye Res.* 2016;41(8):1068-75.
105. Zheng Y, Liu Y, Ge J, Wang X, Liu L, Bu Z, et al. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. *Mol Vis.* 2010;16:1467-74.
106. Lin TJ, Peng CH, Chiou SH, Liu JH, Lin Chung W, Tsai CY, et al. Severity of lens opacity, age, and correlation of the level of silent information regulator T1 expression in age-related cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(7):1270-4.
107. Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans. *Curr Eye Res.* 2011;36(5):449-55.

108. Chen Z, Zhai Y, Zhang W, Teng Y, Yao K. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (SIRT1) Gene are Associated With age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2238.
109. Maloney SC, Anteckla E, Granner T, Fernandes B, Lim LA, Orellana ME, et al. Expression of SIRT1 in choroidal neovascular membranes. *Retina*. 2013;33(4):862-6.
110. Balaiya S, Khetpal V, Chalam KV. Hypoxia initiates sirtuin1-mediated vascular endothelial growth factor activation in choroidal endothelial cells through hypoxia inducible factor-2alpha. *Mol Vis*. 2012;18:114-20.
111. Zhuge CC, Xu JY, Zhang J, Li W, Li P, Li Z, et al. Fullerenol protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced premature senescence via activating SIRT1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4628-38.
112. Cao L, Liu C, Wang F, Wang H. SIRT1 negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF-kappaB pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(8):659-69.
113. Cheung CM, Vania M, Ang M, Chee SP, Li J. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis*. 2012;18:830-7.
114. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70.
115. Chen M, Curtis TM, Stitt AW. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Curr Med Chem*. 2013;20(26):3234-40.
116. de Moraes G, Layton CJ. Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(9):838-52.

117. Kowluru RA, Koppolu P, Chakrabarti S, Chen S. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res.* 2003;37(11):1169-80.
118. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(39):15888-93.
119. Xu H, Cai M, Zhang X. Effect of the blockade of the IL-23-Th17-IL-17A pathway on streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(9):1485-92.
120. Liu S, Lin YU, Liu X. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):257-62.
121. Mortuza R, Chen S, Feng B, Sen S, Chakrabarti S. High glucose induced alteration of SIRT1s in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. *PLoS One.* 2013;8(1):e54514.
122. Kowluru RA, Santos JM, Zhong Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):5653-60.
123. Quinn TA, Dutt M, Shindler KS. Optic neuritis and retinal ganglion cell loss in a chronic murine model of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2011;2:50.
124. Shindler KS, Ventura E, Rex TS, Elliott P, Rostami A. SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3602-9.
125. Fonseca-Kelly Z, Nassrallah M, Uribe J, Khan RS, Dine K, Dutt M, et al. Resveratrol neuroprotection in a chronic mouse model of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2012;3:84.

126. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Elliott P, Fitzgerald DC, Rostami A. Oral resveratrol reduces neuronal damage in a model of multiple sclerosis. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2010;30(4):328-39.
127. Khan RS, Fonseca-Kelly Z, Callinan C, Zuo L, Sachdeva MM, Shindler KS. SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells. *Front Cell Neurosci*. 2012;6:63.
128. Kim SH, Park JH, Kim YJ, Park KH. The neuroprotective effect of resveratrol on retinal ganglion cells after optic nerve transection. *Mol Vis*. 2013;19:1667-76.
129. Zuo L, Khan RS, Lee V, Dine K, Wu W, Shindler KS. SIRT1 promotes RGC survival and delays loss of function following optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):5097-102.
130. Balaiya S, Ferguson LR, Chalam KV. Evaluation of sirtuin role in neuroprotection of retinal ganglion cells in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4315-22.
131. Kim SJ, Sung MS, Heo H, Lee JH, Park SW. Mangiferin Protects Retinal Ganglion Cells in Ischemic Mouse Retina via SIRT1. *Curr Eye Res*. 2016;41(6):844-55.
132. Yang X, Cai J, Powell DW, Paladugu H, Kuehn MH, Tezel G. Up-regulation of sirtuins in the glaucomatous human retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(13):2398-.
133. Yi X, Feng G, Zhou Y, Jiang X. Sirtuin 1 activation and cardioprotective role: Thy eternal summer shall not fade. *Int J Cardiol*. 2017;247:29.
134. Tang BL. Sirtuins as modifiers of Parkinson's disease pathology. *J Neurosci Res*. 2017;95(4):930-42.

135. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Embo j*. 2007;26(13):3169-79.
136. Covington JD, Bajpeyi S. The sirtuins: Markers of metabolic health. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):79-91.
137. O'Callaghan C, Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell*. 2017;16(6):1208-18.
138. Rizzi L, Roriz-Cruz M. Sirtuin 1 and Alzheimer's disease: An up-to-date review. *Neuropeptides*. 2018;71:54-60.
139. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
140. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008;8(1):7-46.
141. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3815-9.
142. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-92.
143. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13(3):332-9.

144. Shrestha A, Park PH. Globular adiponectin attenuates LPS-induced reactive oxygen species production in HepG2 cells via FoxO3A and HO-1 signaling. *Life Sci.* 2016;148:71-9.
145. Park PH, Huang H, McMullen MR, Mandal P, Sun L, Nagy LE. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor- α production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem.* 2008;283(40):26850-8.
146. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-9.
147. Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Bora NS, Bora PS. Inhibitory role of adiponectin peptide I on rat choroidal neovascularization. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(8):1264-72.
148. Cao G, Chen Y, Zhang J, Liu Y, Zhang M, Zhang K, et al. Effects of adiponectin polymorphisms on the risk of advanced age-related macular degeneration. *Biomarkers.* 2015;20(4):266-70.
149. Kaarniranta K, Paananen J, Nevalainen T, Sorri I, Seitsonen S, Immonen I, et al. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) variant is associated with advanced age-related macular degeneration in Finnish population. *Neurosci Lett.* 2012;513(2):233-7.
150. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia.* 2005;48(6):1088-92.
151. Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2014;5(3):333-9.

152. Letra L, Rodrigues T, Matafome P, Santana I, Seica R. Adiponectin and sporadic Alzheimer's disease: Clinical and molecular links. *Front Neuroendocrinol.* 2017.
153. Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, et al. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *PLoS One.* 2012;7(12):e52354.
154. Song J, Kang SM, Kim E, Kim CH, Song HT, Lee JE. Adiponectin receptor-mediated signaling ameliorates cerebral cell damage and regulates the neurogenesis of neural stem cells at high glucose concentrations: an in vivo and in vitro study. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1844.
155. Qiu G, Wan R, Hu J, Mattson MP, Spangler E, Liu S, et al. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity. *Age (Dordr).* 2011;33(2):155-65.
156. Ali T, Yoon GH, Shah SA, Lee HY, Kim MO. Osmotin attenuates amyloid beta-induced memory impairment, tau phosphorylation and neurodegeneration in the mouse hippocampus. *Sci Rep.* 2015;5:11708.
157. Ng RC, Cheng OY, Jian M, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, et al. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener.* 2016;11(1):71.
158. Khemka VK, Bagchi D, Bandyopadhyay K, Bir A, Chattopadhyay M, Biswas A, et al. Altered serum levels of adipokines and insulin in probable Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(2):525-33.
159. Ma J, Zhang W, Wang HF, Wang ZX, Jiang T, Tan MS, et al. Peripheral Blood Adipokines and Insulin Levels in Patients with Alzheimer's Disease: A Replication Study and Meta-Analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(3):223-33.

160. Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, et al. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):115-21.
161. Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohnui T, Furukawa K, et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2011;18(7):1006-9.
162. Ng RC, Chan KH. Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
163. Trovato Salinaro A, Cornelius C, Koverech G, Koverech A, Scuto M, Lodato F, et al. Cellular stress response, redox status, and vitagenes in glaucoma: a systemic oxidant disorder linked to Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2014;5:129.
164. Soto I, Howell GR. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8).
165. Criscuolo C, Fabiani C, Cerri E, Domenici L. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease and Glaucoma: From Common Degenerative Mechanisms Toward Neuroprotection. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:53.
166. 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.
167. Lu G, Li J, Zhang H, Zhao X, Yan LJ, Yang X. Role and Possible Mechanisms of Sirt1 in Depression. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:8596903.
168. Rizzi L, Roriz-Cruz M. Sirtuin 1 and Alzheimer's disease: An up-to-date review. *Neuropeptides.* 2018.

169. Jesko H, Wencel P, Strosznajder RP, Strosznajder JB. Sirtuins and Their Roles in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. *Neurochem Res.* 2017;42(3):876-90.
170. Wencel PL, Lukiw WJ, Strosznajder JB, Strosznajder RP. Inhibition of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Enhances Gene Expression of Selected Sirtuins and APP Cleaving Enzymes in Amyloid Beta Cytotoxicity. *Mol Neurobiol.* 2018;55(6):4612-23.
171. Wang J, Fivecoat H, Ho L, Pan Y, Ling E, Pasinetti GM. The role of Sirt1: at the crossroad between promotion of longevity and protection against Alzheimer's disease neuropathology. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1804(8):1690-4.
172. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell.* 2010;142(2):320-32.
173. Kumar R, Chatterjee P, Sharma PK, Singh AK, Gupta A, Gill K, et al. Sirtuin1: a promising serum protein marker for early detection of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013;8(4):e61560.
174. Kondo A, Goto M, Mimura T, Matsubara M. Silent information regulator T1 in aqueous humor of patients with cataract. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:307-12.
175. Li P, Zhang L, Zhou C, Lin N, Liu A. Sirt 1 activator inhibits the AGE-induced apoptosis and p53 acetylation in human vascular endothelial cells. *J Toxicol Sci.* 2015;40(5):615-24.
176. Bigalke B, Schreitmuller B, Sopova K, Paul A, Stransky E, Gawaz M, et al. Adipocytokines and CD34 progenitor cells in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6(5):e20286.

177. Kuo JZ, Guo X, Klein R, Klein BE, Genter P, Roll K, et al. Adiponectin, Insulin Sensitivity and Diabetic Retinopathy in Latinos With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3348-55.
178. Mao D, Peng H, Li Q, Wang J, Li P, Hu K, et al. Aqueous humor and plasma adiponectin levels in proliferative diabetic retinopathy patients. *Curr Eye Res*. 2012;37(9):803-8.
179. Zietz B, Buechler C, Kobuch K, Neumeier M, Scholmerich J, Schaffler A. Serum levels of adiponectin are associated with diabetic retinopathy and with adiponectin gene mutations in Caucasian patients with diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(9):532-6.
180. Kato K, Osawa H, Ochi M, Kusunoki Y, Ebisui O, Ohno K, et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):442-9.