

ОДНОС ПСЕУДОЕКСФОЛИЈАЦИОНОГ СИНДРОМА, ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА И СЕНИЛНЕ КАТАРАКТЕ

Жорић Л.

Клиника за очне болести, Медицински факултет Универзитета у Приштини

RELATION OF PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME, OXIDATIVE STRESS AND AGE-RELATED CATARACT

Жорић Л.

Clinic for Eye Disease, CHC Priština, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Pseudoexfoliation syndrome (PEX Sy) presents a continual challenge to the ophthalmologists because of its unknown etiopathogenesis and development of aggressive glaucoma and some complications of the cataract surgery. Contemporary hypothesis focus oxidative stress as a clue event in the ageing process, as well as in age-related cataract genesis. Frequencies of the secondary ageing diseases were investigated in 162 patients with age-related cataract and 55 age and sex matched control subjects, and some elements of the oxidative stress-antioxidation protection and the lipid peroxidation products in their serums. Similar parameters of oxidative stress were also analyzed in 80 samples of humour aqueous and corticonuclear lens' blocks, and compared according to the different secondary ageing diseases appurtenance (diabetes mellitus, atherosclerosis, obstructive pulmonary diseases etc.), also including PEX Sy. Examined influence of secondary ageing factors and PEX Sy on the age-related cataractogenesis by logistic regression showed the highest odds ratio for the PEX Sy (OR=4,516; $p<0,05$). Among investigated antioxidant elements (vitamins C and E, peroxidasis, GSH, catalase, albumin, %iMDA) in serums, catalytic activity of catalase shows significantly lower values in patients with PEX Sy ($p<0,05$). Antioxidant defense of humour aqueous, expressed as rate of induced malondialdehyde (%iMDA), and total sulfhydryle groups in the lens' corticonuclear blocks (TSH) have a lower values, whereas contents of lipid peroxides (LP) shows to a higher degree of the peroxidation in patients with PEX Sy, similar to the findings in patients with cataract and other diseases of the secondary senium. Changes on the corneal endothelium, in the anterior chamber angle, iris and lens, at the presence of the PEX Sy, in some extent respond to the hasten ageing. Findings considering the antioxidative defense and lipid peroxidation, point to possibility that, at least part of pathogenesis of ocular alterations with PEX Sy, appears due to higher oxidative stress. Lower activity of catalase may suggest to the liver function examinations, with the aim of investigation of the PEX Sy nature.

Key words: Pseudoexfoliation Syndrome. Cataract. Cataract genesis. Oxidative stress.

САЖЕТАК

Псеудоексфолијациони синдром (PEX Sy) представља стални изазов у офталмологији, како због непознате етиопатогенезе, тако и због развоја агресивног глаукома и компликација операције катаракте. Савремене хипотезе упућују на оксидациони стрес, као кључни фактор у процесу старења, па и у сенилној катарактогенези. Испитана је учесталост болести секундарног сенијума код 162 болесника са сенилном катарактом и 55 испитаника контролне групе исте полне и добне дистрибуције, и урађене су биохемијске анализе појединих елемената оксидационог стреса-антиоксидационе заштите и продуката липидне пероксидације - у серумима, очним водицама и сочивним кортиконуклеарним блоковима 80 болесника са катарактом, а њихове вредности су компарирани зависно од постајања болести секундарног сенијума (diabetes mellitus, атеросклероза, обструктивне плућне болести и др.), укључујући и PEX Sy. Логистичка регресија за параметре секундарног сенијума, уколико се ту уброји и PEX Sy, показује највиши однос преваге за PEX Sy (OR=4,516; $p<0,05$). Међу испитаним серумским параметрима антиоксидационе заштите (витамини С и Е, пероксидаза, глутатион, каталаза, албумин, % и MDA), каталитичка активност каталазе показује статистички значајно ниже вредности код болесника са сенилном катарактом и PEX Sy у односу на оне без синдрома ($p<0,05$). Антиоксидациони капацитет очне водице изражен као проценат индукованог малондиалдехида %и MDA) и укупне суфхидрилне групе сочива имају ниже вредности, а садржај липидних пероксида у катарактозним сочивима више вредности код болесника са катарактом и PEX Sy, слично налазима код болесника са другим параметрима секундарног сенијума. Промене на корнеалном ендотелу, у предњем коморном углу, на ирису и сочиву код постојања PEX Sy подсећају у извесној мери на сенилне промене у оку. Налази у испитаним параметрима антиоксидационе заштите и оксидационих процеса упућују да се барем део патогенезе промена у оку са PEX Sy одвија путем појачаног оксидационог стреса. Нижа активност серумске каталазе може да упути на испитивање јетриних функција, у циљу истраживања етиопатогенезе PEX Sy.

Кључне речи: Псеудоексфолијациони синдром, Катаракта, Катарактогенеза, Оксидациони стрес.

УВОД

Примарни процес старења је генетски детерминисан и чине га инволуционе промене које се јављају са протицањем времена. Секундарно старење је убрзано, због појаве болести честих у сенијуму, а које су најчешће последице начина живота детерминисаног личним навикама, социјалним, економским, еколошким и другим факторима (1). Савремена хипотеза о старењу указује на акумулацију продуката оксидационог стреса, који смањују отпорност на интра и екстрацелуларна оштећења (2,3).

Сенилна катаракта (или, данас термилошки прикладније-"age related" cataract) је најчешћи узрок излечивог слепила код старих људи, а за њену појаву и развој окривљују се оксидациони и фотооксидациони стрес. То је прогресивно замућење сочива без познатог узрока, код људи од 45 и више година (4).

Псеудоексфолијациони синдром (PEX Sy) се јавља управо код старијих добних група, и његова учесталост расте са годинама живота. Представља сталну енигму и изазов за офталмологе, с обзиром на недовољно разјашњене порекло и састав псеудоексфолијационог материјала, бројне промене које изазива у оку, а које могу бити узрок низа периоперационих компликација екстракције катаракте (5) и развоја агресивног глаукома у очима са синдромом (6). Поред ока, псеудоексфолијације се налазе и у низу других органа и ткива старих људи (7), што упућује на системску природу синдрома.

Промене на оку са PEX Sy, попут увеопатије, ендотелопатије, ригидне зенице, слабих сочивних зонула, и поред неких специфичности због накупљања псеудоексфолијационог материјала, у суштини подсећају на израженије дегенеративне-сенилне очне промене. Налаз нешто млађе доби болесника са катарактом и PEX Sy у односу на оне са катарактом без синдрома (6), такође указује на убрзани сенијум.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

С обзиром да се сенилна катаракта и псеудоексфолијациони синдром јављају код људи старијег животног доба, као и на савремене хипотезе о сенијуму, циљ рада је испитивање утицаја псеудоексфолијационог синдрома на сенилну катарактогенезу путем испитивања учесталости синдрома код старих људи, и путем анализа низа параметара оксидационог стреса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У раду су анализирани материјали добијени од болесника хоспитализованих ради операције сенилне катаракте на Клиници за очне болести у Приштини и здравих испитаника контролне групе (амбулантни прегледи). Испитаници обе групе били су подвргнути стандардном офталмолошком прегледу, по потреби и допунским дијагностичким методама, као и интернистичком

прегледу. У евалуацији карактеристика група у односу на болести секундарног сенијума и PEX Sy коришћена је логистичка регресија.

Крв за серумске анализе узимана је у обе групе под истим условима, а сочивни материјал и очне водице добијани су од болесника са катарактом током операције-екстракапсуларне екстракције катаракте.

Концентрација витамина С одређивана је у серуму методом са 2,4-динитрофенилхидразином (8). Концентрација витамина Е одређивана је флуорометријском методом (9). Концентрација глутатиона (GSH) одређивана је у реакцији са Елмановим реагенсом (10), каталитичка активност каталазе (К) по методи Коџука и сараданика (11), а пероксидазна активност серума (Р) у систему аминоксипирин и фенола (12). Концентрација малондиалдехида (MDA) одређивана је по методи Ledwaziv i sar. (13), а реакција је настављана инкубацијом са феро солима (индуковани MDA- iMDA). Процент гвожђем индукованог MDA (% iMDA) одређиван је на основу претходно добијених вредности MDA и iMDA. Иста метода коришћена је за одређивање % iMDA очне водице (0,1ml), а концентрација укупних, протеинских и непротеинских сулфхидрилних група (TSH) методом са Елмановим реагенсом, без депротенизације узорка. Пероксиди липида (LP) кортикостероидних блокова сочива одређивани су методом са Феркиленол оранж реагенсом (14). Добијени резултати статистички су анализирани мултиваријантним и униваријантним методама (MANOVA и ANOVA).

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Просечна старост клиничке групе била је 65,1 година а контролне 62,4 године. У контролној групи било је 32 мушкараца и 23 жене, а у клиничкој 107 мушкараца и 55 жена. Међу испитаницима клиничке групе евидентирано је 29 са псеудоексфолијационим синдромом и свега двоје у контролној групи.

Испитујући утицај болести секундарног сенијума - diabetes mellitus tip II, атеросклерозна миокардиопатија, обструктивни бронхитис, хипертензија, а укључујући и псеудоексфолијациони синдром као могући параметар, на основу њихове учесталости у клиничкој и контролној групи, добијена је статистички значајна логистичка регресија ($p=0,0044$). Логистичка регресија показује да је највећи ризик за појаву катаракте присутан код испитаника са PEX Sy., где је однос преваге (OR) 4,526, затим код дијабетичара, хроничних плућних болесника и осталих. Статистичка значајност односа преваге за PEX Sy износи $p=0,049$ (табела.1).

Пацијенти са катарактом и псеудоексфолијационим синдромом показују статистички значајно ниже вредности каталитичке активности каталазе ($p < 0,05$) у односу на оне са катарактом, без PEX Sy (табела.2). Остали наведени анализирани серумски параметри оксидационог стреса не показују статистички значајне разлике (табела.2), иако је евидентна нешто већа потрошња витамина С (D/A) и ниже вредности витамина Е.

Табела 1. - Вредности односа преваге (OP) у клиничкој и контролној групи у односу на псеудоексфолијациони синдром и друге болести секундарног сенијума.

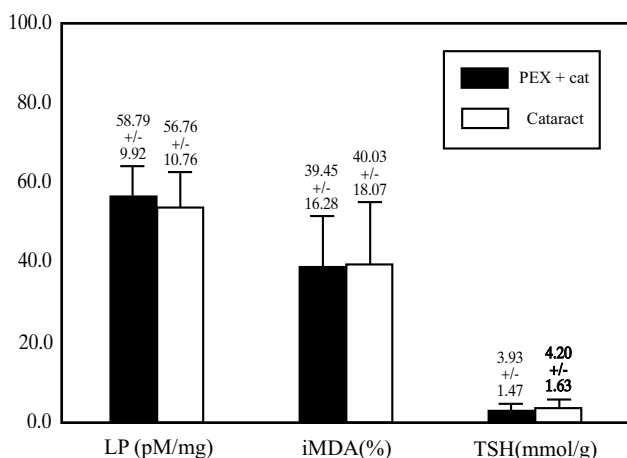
Варијабла	B	OR
Дијабетес	0.915	2.506
Хипертензија	0.589	1.807
Atheroscl. мср.	0.543	1.725
Bronchitis obs.	0.714	2.048
PEX Sy.	1.501	4.516

*p<0.05

Табела 2. - Средње вредности и стандардне девијације испитиваних серумских параметара оксидационог стреса код болесника са катарактом, зависно од постојања псеудоексфолијационог синдрома.

Параметар	Има PEX Sy	Нема PEX Sy
Vitamin C	52.21+/-13.42	50.44+/-13.26
Dehidroaskorbat	35.14+/-8.09	34.44+/-8.15
Askorbat	17.07+/-6.92	16.04+/-7.25
D/A	2.47+/-1.42	2.62+/-1.60
Vitamin E	22.18+/-4.21	22.22+/-4.36
Albumin	38.55+/-3.27	38.65+/-3.71
Peroksidaza	61.79+/-40.32	62.81+/-29.56
Glutation	15.59+/-4.80	13.99+/-5.96
Katalaza	17.82+/-14.83	24.73+/-15.23
MDA	3.21+/-2.13	4.11+/-2.51
iMDA	6.22+/-3.22	6.86+/-2.73
%iMDA	49.31+/-18.68	47.48+/-20.93

*p<0.05



Графикон 1. - Појачани оксидациони стрес у сочиву и очној водици код постојања PEX Sy.

У локалном компартману регистроване су повишене вредности оксидационог стреса код постојања катаракте и псеудоексфолијационог синдрома, у односу на

катаракту без синдрома (граф.1). Концентрације липидних пероксида у кортиконуклеарним сочивним блоковима су веће (LP-58,79+/-9,92 - код постојања Sy и 56,76 +/-10,76 pM/mg - код оних без Sy), а укупне сулфхидрилне групе које штите сочиво од оксидационог стреса и % iMDA очне водице, од које зависи метаболизам сочива, показују ниже вредности од узорака код којих није евидентиран синдром (% iMDA-39,45+/-16,28 код Sy и 40,03+/-18,07 без Sy; TSH-3,93+/-1,47 код Sy и 4,20+/-1,63 mmol/g - без Sy).

Оксидациони стрес је евидентан не само у интензитету липидне пероксидације, већи кроз смањену антиоксидациону заштиту. Налаз је сличан резултатима који су добијени код других болести секундарног сенијума (15).

ДИСКУСИЈА

Мали број аутора запажа високу учесталост псеудоексфолијационог синдрома код својих болесника са сенилном катарактом (16). Осим тога, такве набљудање нису повезане са проучавањем катарактогенезе. Недовољно интересовање истраживача у овој области се донекле може објаснити познатом географски неравномерном дистрибуцијом синдрома (17), што, уз његову неразјашњену етиопатогенезу, свакако отежава доношење закључака.

До сада је у литератури наглашаван једино повећани ризик псеудоексфолијационог синдрома за развој глаукома, али не и за развој сенилне катаракте.

Серумски параметри антиоксидационог статуса у обе испитане групе показују вредности које упућују на његову појачану активност, што је, вероватно, последица активације у одговору на појачани оксидациони стрес везан за процесе старења.

Интересантан је налаз статистички значајно ниже каталитичке активности каталазе у серуму болесника са катарактом и псеудоексфолијационом синдромом у односу на остале болеснике са катарактом. Активност каталазе је иначе нешто виша у целој контролној групи, у односу на клиничку (15). Каталаза учествује у алкохолној редукцији и редукцији формијата, мада та улога припада првенствено њеној пероксидазној активности. Активност каталазе се мења у различитим стањима, и може бити одраз стања хепатоцита (11).

Такође је регистрована појачана потрошња витамина С (D/A) и нешто ниже вредности витамина Е. Иако неки други испитивани параметри серумског антиоксидационог статуса код болесника са катарактом и синдромом, штавише, уопште не показују снижену активност, односно концентрацију у односу на вредности код осталих испитаника, добијени резултати свакако представљају одраз сниженог антиоксидационог капацитета код постојања PEX Sy.

Евидентиране промене у параметрима антиоксидационе заштите са једне, и пероксидације са друге стране у очном сочиву и очној водици болесника са катарактом и псеудоексфолијационим синдромом, такође потврђују већи интензитет оксидационог стреса, мада не у

таквој мери као код дијабетичара (15). Болесници са синдромом и катарактом припадају истој добној групи као и остали са катарактом. Заступљеност појединих типова и пигментације катаракти код болесника са синдромом не одступа од налаза у целој испитаној популацији (18).

Појачани оксидациони стресс у локалном компартману, у оку, свакако је у извесној мери специфичнији налаз од промена у серумским параметрима оксидационог стреса, и захтева даље истраживање.

ЗАКЉУЧАК

Приказана вредност односа преваге код болесника са псеудоексфолијационим синдромом и катарактом и његова статистичка значајност, указују да је псеудоексфолијациони синдром потенцијално значајан фактор секундарног сенијума, посебно у области сенилне катарактогенезе.

Код болесника са сенилном катарактом и псеудоексфолијационим синдромом поједини серумски параметри антиоксидационе заштите показују ниже вредности у односу на остале испитанике, а међу анализираним параметрима каталитичка активност каталазе показује статистички значајно ниже вредности. Наведени налази свакако представљају одраз појачаног оксидационог стреса у овој групи болесника.

Налази добијени испитивањем очне воде и очног сочива, попут већпоменутих, потврђују концепт о улози оксидационог стреса у процесима старења и сенилној катарактогенези, при чему постојање псеудоексфолијационог синдрома додатни појачава оксидациони стресс, односно убрзава процес развоја катаракте.

Резултати говоре и у прилог велике разноврсности и сложености система оксидационог стреса и његових основних, међусобно динамично зависних компоненти - оксидационог и антиоксидационог процеса, али и о вероватним специфичностима антиоксидационе заштите у појединим компартманима организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hazzard WR. Geriatric medicine. In: Harrison's principles of internal medicine. Vol.I. Mc Grow Hill Book Company, New York 1987:447–50.

2. Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH. Antioxidants and age-related eye diseases. Current and future perspectives. *Ann Epidemiol* 1996; 6(1):60–6

3. Jovičić A, Đorđević D, Marić D, Raičević R. Noviji podaci o reaktivnim oksidativnim materijama i njihovoj ulozi u biološkim sistemima. *Vojnosanitetski pregled* 1995; 52(6):579–84

4. Hankinson SE. The epidemiology of age-related cataract. In: Albert & Jakobiec. Principles and practice of ophthalmology. Basic sciences. WB Saunders Comp. Philadelphia 1994: 1255–66.

5. Žorić L. Pseudoeksfolijacioni sindrom i operacione komplikacije ekstrakcije katarakte. *Anali* 1997; 5:128–30.

6. Žorić L, Žorić D.: Exfoliation syndrome in our patients with age-related cataract. Program and abstract book. 2nd International Glaucoma Symposium. Jerusalem, Israel 1998:168.

7. Ringvold A. On the occurrence of pseudo-exfoliation material in extrabulbar tissue from patients with pseudo-exfoliation syndrome of the eye. *Acta Ophthalmologica* 1972; 8: 394–99.

8. Mc Corwick DB. Vitamins. In: Tetz NW. Textbook of clinical chemistry. WB Saunders Comp. Philadelphia 1986:927

9. Štraus B. Medicinska biokemija. JUMENA, Zagreb, 1988.

10. Dacie JV, Lewis SM. Estimation of reduced glutathione (GSH). *Practical hematology*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1985:168–80.

11. Koroljuk MA, Ivanova LI, Maiorova JG, Tokarev VE. Metod opredelenia aktivnosti katalazi. *Lab Delo* 1988; 1:16–9

12. Majkić Singh N. Klinička enzimizologija. AID Praktikum. Beograd 1993.

13. Ledwazyw A, Michalak B, Stepień A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986; 155:275–84.

14. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous-xylenol orange assay in cowuction with threephosphine. *Anal Biochem* 1994; 220:403–9.

15. Žorić L, Marković M. Some parameters of oxidative stress in the cataractous lens corticonuclear block and humour aqueous. XIII Congress of the European Society of Ophthalmology. Istanbul, Turkey 2001; Final program and abstract book:224.

16. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurhu D. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol Copenh* 1992; 70(2):209–13.

17. Cashwell LF, Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern US population. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:335–6.

18. Žorić L, Žorić D, Mirković M, Radisavčević M, Bulajić S. Pseudoeksfolijacioni sindrom i senilna katarakta. III Kongres oftalmologa Srbije. Novi Sad 1997:9.