

Namazova H.K., Saylova G.T.*

PSEVDOEKSFOLIATİV SİNDROM VƏ KATARAKTA OLAN GÖZLƏRDƏ BUYNUZ QIŞANIN ARXA EPİTEL QATININ, ÖN KAMERA MAYESİ İLTİHABÖNÜ SİTOKİNLƏRİN DƏYİŞİKLİKLƏRİ, MÜMKÜN KORRELYASIYA ƏLAQƏSİ

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

**Şirvan Şəhəri Diaqnostika Mərkəzi, Şirvan, Azərbaycan*

E-mail: namazovahicran@mail.ru

<https://www.doi.org/>

Giriş

Yaşlı insanların sayının artması və həyat keyfiyyətinin yüksəlməsi üçün bilavasitə vacib olan dəyişikliklər sırasında görmə orqanında yaranan psevdoeksfoliativ sindroma (PES) diqqət daha da artır. PES-nin inkişafı ilə əlaqəli dəyişikliklərin çoxfaktorlu etiologiyaya malik olduğu, patogenezinə həsr olunan çoxsaylı tədqiqatlar, alınan nəticələr müzakirələr çərçivəsində qalır və yeni axtarışlara təkan verir. PES ilə əlaqəli ədəbiyyatda fərz edilir ki, sindrom zamanı keratopatiya bir sıra faktorlar və ya onların kombinasiyası səbəbindən yaranır. Belə ki, ön kamera da hipoksik dəyişikliklər, hüceyrədənkənar matriksin yığılması, buynuz qişanın arxa epitelial qatında (AEQ) fibroplastik dəyişikliklər və ön kamerada bəzi zülalların konsentrasiyasının artması səbəbindən mümkündür [1]. Keratopatiya buynuz qişanın bütün laylarını əhatə edə bilən təsir faktorları, o cümlədən, buynuz qişanın həssaslığının azalması, mərkəzi qalınlığının incəlməsi və gözyaşı pərdəsinin sabitliyinin pozulması ilə bağlıdır. Buynuz qişanın endoteliopatiyasının inkişafı üçün bir neçə nəzəriyyə mövcuddur, o cümlədən Descemet membranında altıbucaqlı əlaqələrin pozulması, AEQ apoptozunu təşviq edən psevdoeksfoliativ materialın aşkarlanması, hemato-oftalmik baryerdə və damar endotel disfunksiyasında dəyişikliklər [1 – 3]. PES ilə əlaqəli tədqiqatlar nəticəsində məlum olmuşdur ki, ön kamera mayesi nümunələrində sitokinlərin yüksək səviyyələri aşkar edilir, fibroz matriks prosesinin inkişafında stresə səbəb olan subklinik iltihabın iştirakı təsdiq edilir [4, 5]. Bununla belə, ön kamera mayesində iltihabönü sitokinlərin buynuz qişanın AEQ-nin bəzi dəyişiklikləri ilə mümkün korrelyasiya əlaqəsinin tədqiqi aktual məsələ olaraq qalır.

Məqsəd – psevdoeksfoliativ sindrom və katarakta olan gözlərdə ön kamera mayesində iltihabönü sitokinlərin - interleykin 1 beta (IL-1 β), şiş nekrozu faktoru (TNF- α) konsentrasiyası buynuz qişanın arxa epitel qatının bəzi dəyişiklikləri ilə mümkün korrelyasiya əlaqəsini tədqiq etmək.

Material və metodlar

Bu tədqiqatın klinik materialına katarakta əməliyyatı üçün klinikaya müraciət edən və cərrahi əməliyyat üçün yerləşdirilən, 56-86 yaş arası 61 xəstənin (orta

yaş $72,2 \pm 0,9$), onlardan, 26 kişinin (42,6%), 35 qadının (57,3%) müayinə və müalicəsinin nəticələri daxil idi. Tədqiqata daxil edilmə meyarları aşağıdakılar idi: PES-nin fonunda katarakta diaqnozunun təsdiqlənməsi, gözün ön seqmentinin strukturlarında, büllurun kapsulasında, sinn liflərində iki mərhələli biomikroskopiya ilə psevdoeksfoliativ materialın (PEM) aşkarlanması, ultrasəs biomikroskopiyası (UBM). Bütün xəstələr lazımi oftalmoloji və laboratoriya tədqiqatlarından, yanaşı somatik patologiyanın müəyyən edilməsindən keçmişdirlər. Oftalmoloji müayinəyə görmə itiliyi (korreksiya ilə və korreksiyasız), iki mərhələli biomikroskopiya (kiçik bəbəklə, midriazla tonometriyadan sonra), qonioskopiya, UBM (UBM-plus, Accutome, ABŞ) və buynuz qısa güzgü mikroskopiyası (Tomey EM-3000 güzgü mikroskopunda, Yaponiya) daxil idi. Bütün xəstələrdən mikroiynə ilə ön kamera mayesinin aspirasiyasından sonra lokal topikal anesteziya altında intraokulyar linza (IOL) implantasiyası ilə fakoemulsifikasiyadan keçmişdirlər.

Laboratoriya müayinəsi: klinik immunologiya laboratoriyasında Stat Fax-2100 cihazında ferment immunoassayını istifadə edərək zərdabda və ön kamera mayesində IL-1 β və TNF- α konsentrasiyası ölçülüb. Tədqiqat üçün yerli sitokin statusunun şərti qiymətləndirilməsi üçün ən informativ material kimi ön kamera mayesi ($n = 61$) seçilmişdir.

Statistik məlumatların emalı Kruskal-Wallis və Mann-Whitney testləri ilə təkdəyişkənli statistika istifadə edilərək həyata keçirilib. Tədqiqat protokolu Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin Etik Komitəsi tərəfindən təsdiq edilib. Bütün xəstələrdən məlumatlı razılıq alınmışdır.

Nəticələr

Katarakta əməliyyatından əvvəl ön kamera mayesində iltihabönü sitokinlərindən – IL-1 β və TNF- α – dəyişiklikləri təhlil edilmişdir, nəzarət qrupu ilə müqayisə olunmuşdur. Belə ki, IL-1 β ön kamera mayesində $0,985 \pm 0,218$ nəzarət qrupunda isə $0,133 \pm 0,050$; TNF- α ön kamera mayesində $1,189 \pm 0,194$, nəzarət qrupunda $0,173 \pm 0,054$ olmuş, əhəmiyyətli dərəcədə nəzarət qrupundan fərqlənmişdir ($< 0,001$).

Psevdoeksfoliativ sindrom ilə əlaqəli müxtəlif dərəcəli cərrahi risk və struktur dəyişiklikləri olan xəstələrdə əməliyyatdan əvvəlki spekulyar mikroskopiya ilə buynuz qışanın AEQ hüceyrə sıxlığının göstəriciləri tədqiq olunmuşdur. PES olan xəstələrdə əhəmiyyətli dəyərlərdən müxtəlif variasiyalarla (min 2743 hüceyrə/mm², maksimum 3460 hüceyrə/mm²) orta hüceyrə sıxlığı – $2871,6 \pm 57,3$ hüceyrə/mm² olduğu göstərdi. Buynuz qışanın qalınlığı $0,523 \pm 0,006$, hüceyrənin orta sahəsi, orta hüceyrə polimorfizmi $572,8 \pm 38,9$ və altıbucaqlı hüceyrə sıxlığı (heksaqonal hüceyrə faizinin) $58,1 \pm 4,5$ müəyyən olunurdu. Bu əhəmiyyətli dəyərlərin korrelyasiya təhlili aparılmışdır. Müəyyən olunmuş buynuz qışanın AEQ dəyişiklikləri ilə ön kamera mayesində aşkarlanan sitokinlərin tədqiqi, korrelyasiya analizi göstərdi ki: göstəricilər arasında düz (bir göstərici artdıqda digəri də artır) və əks (bir göstərici artdıqda digər göstərici azalır) korrelyasiya əlaqələri müəyyən olunur. Belə ki, buynuz qısa qalınlığı göstəricisi ilə hüceyrənin orta sahəsi göstəricisi arasında düz korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur,

korrelyasiya əmsalı 0,142-dir, $p = 0,289$ ($p > 0,05$), lakin fərq statistik əhəmiyyətli olmamışdır. Hüceyrənin orta sahəsinin göstəricisi ilə ön kamera mayesində olan IL-1 β göstəricisi arasında əks korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur, korrelyasiya əmsalı -0,341-dir, $p = 0,025$ ($p < 0,05$), fərq statistik əhəmiyyətli olmuşdur. Hüceyrənin orta sahəsi göstəricisi ilə ön kamera mayesində olan TNF- α arasında əks korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur, korrelyasiya əmsalı -0,325-dir, $p = 0,033$ ($p < 0,05$), fərq statistik əhəmiyyətli olmuşdur.

Ön kamera mayesində olan TNF- α göstəricisi Heksaqonal hüceyrələrin sayı (HEX) arasında düz korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur, korrelyasiya əmsalı 0,322-dir, $p = 0,035$ ($p < 0,05$), fərq statistik əhəmiyyətli olmuşdur. Ön kamera mayesində olan TNF- α ilə hüceyrənin orta sahəsinin göstəricisi arasında əks korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur, korrelyasiya əmsalı -0,325-dir, $p = 0,033$ ($p < 0,05$), fərq statistik əhəmiyyətli olmuşdur. Bununla belə, ön kamera mayesində olan IL-1 β göstəricisi ilə ön kamera mayesində olan TNF- α arasında düz korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunmuşdur, korrelyasiya əmsalı 0,522-dir, $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), fərq statistik əhəmiyyətli olmuşdur.

Müzakirə

Beləliklə, alınan nəticələrə əsasən, PES-nin inkişafında patogenetik bir əlaqə kimi hematooftalmik baryerin pozulması, sitokinlərin yaşlı insanlarda əsas risk faktorlarından biri kimi ciddi hesab oluna bilər [6, 7]. Sitokinlərin xüsusiyyətləri çoxşaxəli olduğundan, onlar iltihabı induksiya edirlər, məhdudlaşdırırlar. Həmçinin, ön kamera mayesində sitokinlər buynuz qişanın AEQ hüceyrələrinə PES olan gözlərdə katarakta əməliyyatından sonra iltihabi ağırlaşmalar zamanı müəyyən təsir göstərərək, risk faktoru kimi önəmli hesab oluna bilər. Göz almasının strukturlarında ilkin və mütərəqqi distrofik dəyişiklikləri təyin edən molekulyar mexanizmlər nöqtəyi-nəzərindən immun faktorların rolu təsdiqlənir. Belə ki, kəskin və xroniki iltihab mediatoru olaraq, iltihab şəklində özünü göstərən qeyri-spesifik müdafiənin xəttini təmin etmək ixtidarındadırlar.

Yekun

Beləliklə, PES zamanı katarakta cərrahiyyəindən sonrakı fəsadlar baxımından potensial risk amili kimi buynuz qişanın arxa epitel qatının dəyişiklikləri ilə ön kamera mayesində IL-1 β , TNF- α sitokinlərinin göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələrinin mövcudluğu müəyyən edilmiş və əlavə təsir göstərə bilən sindromun inkişafı ilə bağlı düz və əks əlaqəli olan mümkün risk faktorları tədqiq olunmuşdur.

***Açar sözlər:** psevdoeksfoliativ sindrom, IL-1 β , TNF- α , katarakta, ön kamera mayesi, buynuz qişanın arxa epitel qatı*

Namazova H.K., Sayilova G.T.*

CHANGES IN THE CORNEAL ENDOTHELIUM AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE ANTERIOR CHAMBER FLUID IN EYES WITH PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME AND CATARACT, AND THEIR POSSIBLE CORRELATION

National Ophthalmology Centre named after Academician Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

**Shirvan City Diagnostic Centre, Shirvan, Azerbaijan*

E-mail: namazovahicran@mail.ru

<https://www.doi.org/>

Introduction

Among the changes that are directly important for the increase in the number of elderly people and the improvement of their quality of life, attention is increasingly paid to the etiopathogenesis and clinical features of pseudoexfoliative syndrome (PES) in the organ of vision. It is discussed that the changes associated with the development of PES have a multifactorial etiology. However, numerous studies devoted to the pathogenesis of PES, the results obtained remain within the framework of discussions and give impetus to new searches. In the literature related to PES, it is assumed that keratopathy during the syndrome occurs due to a number of factors or their combination. Thus, it is possible due to hypoxic changes in the anterior chamber, accumulation of extracellular matrix, fibroplastic changes in the posterior epithelial layer of the cornea (PEL), and an increase in the concentration of some proteins in the anterior chamber [1]. Keratopathy is associated with a number of factors that can affect all layers of the cornea, including decreased corneal sensitivity, central thinning, and tear film instability. Several theories have been proposed for the development of corneal endotheliopathy, including disruption of hexagonal bonds in Descemet's membrane, the presence of pseudoexfoliative material that promotes AEC apoptosis, changes in the blood-ocular barrier, and vascular endothelial dysfunction [1 – 3]. Studies during PES have shown that elevated levels of cytokines are detected in anterior chamber fluid samples, suggesting the involvement of subclinical inflammation that causes stress in the development of the fibrotic matrix process [4, 5]. However, the study of the possible correlation between inflammatory cytokines in the anterior chamber fluid and some changes in the corneal AEC remains an urgent issue.

Purpose – to investigate the possible correlation between the concentrations of pro-inflammatory cytokines – interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) – in the anterior chamber fluid and certain changes in the corneal endothelium in eyes with pseudoexfoliation syndrome and cataract.

Material and Methods

The clinical material of this study included the results of examination and treatment of 61 patients aged 56-86 years (mean age 72.2 ± 0.9), of whom 26 were men (42.6%) and 35 were women (57.3%). The inclusion criteria for the study were: confirmation of the diagnosis of cataract on the background of PES, detection of pseudoexfoliative material (PEM) in the structures of the anterior segment of the eye, the lens capsule, and synovial fibers by two-stage biomicroscopy, ultrasound biomicroscopy (UBM). All patients underwent the necessary ophthalmological and laboratory studies, and the identification of concomitant somatic pathology. The ophthalmological examination included visual acuity (with and without correction), two-stage biomicroscopy (after tonometry with a small pupil, mydriasis), gonioscopy, UBM (UBM-plus, Accutome, USA), and corneal specular microscopy (on a Tomey EM-3000 specular microscope, Japan). All patients underwent phacoemulsification with Intraocular lens (IOL) implantation under local topical anesthesia after aspiration of anterior chamber fluid with a microneedle.

Laboratory examination: IL-1 β and TNF- α were measured in serum and anterior chamber fluid using enzyme immunoassay on the Stat Fax-2100 device in the Clinical Immunology Laboratory. Anterior chamber fluid (n = 61) was selected as the most informative material for the conditional assessment of local cytokine status for the study.

Statistical data processing was carried out using univariate statistics with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Ophthalmology Centre named after Academician Zarifa Aliyeva. Informed consent was obtained from all patients.

Results

Changes in proinflammatory cytokines – IL-1 β and TNF- α – in the anterior chamber fluid before cataract surgery were analysed and compared with the control group. Thus, IL-1 β in the anterior chamber fluid was 0.985 ± 0.218 and in the control group 0.133 ± 0.050 ; TNF- α in the anterior chamber fluid was 1.189 ± 0.194 , the control group was 0.173 ± 0.054 , significantly different from the control group (< 0.001).

Preoperative corneal PEL cell density indicators were studied by specular microscopy in patients with different degrees of surgical risk and structural changes associated with PES. In patients with PES, the mean cell density (ECD) was 2871.6 ± 57.3 cells/mm² with different variations (min 2743 cells/mm², max 3460 cells/mm²). The corneal thickness was 0.523 ± 0.006 , the mean cell polymorphism (AVG) was 572.8 ± 38.9 and the hexagonal cell density (HEX) was 58.1 ± 4.5 .

Correlation analysis of significant values was conducted. The study of the changes in the PEL of the determined cornea and the cytokines detected in the anterior chamber fluid, correlation analysis showed that: direct (when one indicator increases, the other also increases) and inverse (when one indicator increases, the other indicator decreases) correlation relationships are determined between the

indicators. Thus, a direct correlation relationship was determined between the corneal thickness (CT) indicator and AVG indicator, the correlation coefficient is 0.142, $p = 0.289$ ($p > 0.05$), but the difference was not statistically significant. An inverse correlation was found between the AVG index and the IL-1 β index in the anterior chamber fluid, the correlation coefficient was -0.341, $p = 0.025$ ($p < 0.05$), the difference was statistically significant. An inverse correlation was found between the AVG index and the TNF- α index in the anterior chamber fluid, the correlation coefficient was -0.325, $p = 0.033$ ($p < 0.05$), the difference was statistically significant.

A direct correlation was found between the TNF- α level in the anterior chamber fluid and the number of HEX, the correlation coefficient was 0.322, $p = 0.035$ ($p < 0.05$), the difference was statistically significant. An inverse correlation was found between the TNF- α level in the anterior chamber fluid and the AVG level, the correlation coefficient was -0.325, $p = 0.033$ ($p < 0.05$), the difference was statistically significant. However, a direct correlation was found between the IL-1 β indicator in the anterior chamber fluid and TNF α in the anterior chamber fluid, the correlation coefficient was 0.522, $p = 0.0001$ ($p < 0.05$), the difference was statistically significant.

Discussion

Thus, based on the results obtained, disruption of the blood-ophthalmic barrier as a pathogenetic link in the development of PES, cytokines can be considered as one of the main risk factors in the elderly [6, 7]. Since the properties of cytokines are multifaceted, they induce, regulate, and limit inflammation. Also, cytokines in the anterior chamber fluid can have a certain effect on the PEL cells of the cornea during inflammatory exacerbations after cataract surgery in eyes with PES, and can be considered an important risk factor. Dystrophic changes in the structures of the eyeball are not characteristic only for PES, but with it they tend to develop more widely and more clearly. From the point of view of the molecular mechanisms that determine the initial and progressive dystrophic changes in the structures of the eyeball, the role of immune factors is confirmed. Thus, as mediators of acute and chronic inflammation, they are able to provide a line of non-specific defense, which manifests itself in the form of inflammation.

Conclusion

Thus, in PES, the presence of correlations between changes in the corneal endothelium and the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) in the anterior chamber fluid has been established as a potential risk factor for postoperative complications following cataract surgery. Additionally, possible risk factors directly and inversely associated with the progression of the syndrome and capable of exerting additional effects have been investigated.

Keywords: *pseudoexfoliative syndrome, IL-1 β , TNF- α , cataract, anterior chamber fluid, posterior corneal epithelium*

ƏDƏBİYYAT | REFERENCES

1. Schlötzer-Schrehardt, U.M. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome / U.M.Schlötzer-Schrehardt, S.Dörfler, G.O.Naumann // *Arch. Ophthalmol.*, – 1993. 111(5), – p. 666-674. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090050100038>
2. Naumann, G.O. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: A clinicopathologic study / G.O.Naumann, U.Schlötzer-Schrehardt // *Ophthalmology*, – 2000. 107(6), – p. 1111-1124. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00087-7)
3. Demirdögen, B.C. Evaluation of oxidative stress and paraoxonase phenotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma / B.C.Demirdögen, O.M.Ceylan, İşikoğlu [et al.] // *Clin. Lab.*, – 2014. 60(1), – p. 79-86. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2013.121229>
4. Takai, Y. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor in Eyes with Primary Open-Angle Glaucoma, Exfoliation Glaucoma, and Cataract / Y.Takai, M.Tanito, A.Ohira // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2012. 53(1), – p. 241-247. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8434>
5. Zenkel, M. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma / M.Zenkel, P.Lewczuk, A.Junemann [et al.] // *Am. J. Pathol.*, – 2010. 176(6), – p. 2868-2879. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090914>
6. Namazova, H.K. Risk factors for potential complications of cataract surgery in the eyes with varying degrees of pseudoexfoliative syndrome development / H.K.Namazova, G.T.Sailova // *Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı*, – 2023. 1(44), – p. 77-83. <https://www.oftalmologiya.az/journal/articles/2023/44/79-86.pdf>
7. Namazova, H.K. Changes in corneal endothelium and risk factors for surgical treatment of cataracts in the presence of pseudoexfoliation syndrome / H.K.Namazova, G.T.Sailova // *J. Life Sci. Biomed.*, – 2023. 78(1), – p. 31-37. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8004184>