



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Psödoeksfoliasyon ve aköz hümörde matriks metalloproteinaz-2 düzeyi

Pseudoexfoliation and level of matrix metalloproteinase-2 in the aqueous humor

Emine Çiloğlu¹, Nusret Özdemir², Neşe Çetin Doğan¹

¹Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, Turkey

²Özel Klinik

Cukurova Medical Journal 2019;44(3):835-839.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the metalloproteinase-2 (MMP-2) levels in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation syndrome (PES) and pseudoexfoliative glaucoma (PEG).

Materials and Methods: In this prospective study, MMP-2 levels were measured by immunoassay ELISA method in humorous aqueous samples taken from 117 eyes of 97 patients with PES, PEG, PAAG cases and cataract cases in the control group (CG). Each group was compared with the control group and each other.

Results: The mean total MMP-2 levels detected in aqueous humor were 56.69 ± 51.3 ng / ml in the CG, 97.84 ± 81.12 ng / ml in the PES group, 108.00 ± 83.7 ng / ml in the PEG group and 83.89 ± 71.68 ng / ml in the POAG group. Despite the high levels of MMP-2 in the PES, PEG and POAG groups compared with the CG, there was no statistically significant difference for mean MMP-2 levels in aqueous humor between the PES, PEG and PAAG groups.

Conclusion: In our study it was found that the mean MMP-2 levels were higher in the PE groups than both CG and POAG group. However, there was no statistically significant difference between the PE group and the POAG group. It has been concluded that the disruption of the MMP-2 turnover may be one of the important mechanisms in PEM accumulation in cases with PE and plays an important role in the IOP increase.

Keywords: Matrix metalloproteinase-2, pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, primary open-angle glaucoma

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı primer açık açılı glokom (PAAG), psödoeksfoliasyon sendromu (PES), psödoeksfoliatif glokom (PEG) hastalarında aköz hümörde matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) düzeylerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmada PES, PEG, PAAG' lu olgular ile kontrol grubunda yer alan kataraktlı olgularla birlikte toplam 97 hastanın 117 gözünden alınan humor aköz örneklerinde MMP-2 düzeyleri immünoassay ELISA yöntemi ile ölçüldü. Her grup kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hümörde aközde tespit edilen total MMP-2 seviyeleri; kontrol grubunda ortalama 56.69 ± 51.3 ng/ml, PES grubunda 97.84 ± 81.12 ng/ml, PEG grubunda 108.00 ± 83.7 ng/ml ve PAAG grubunda 83.89 ± 71.68 ng/ml idi. PES, PEG ve PAAG grubunda bulunan MMP-2 seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmasına rağmen PES, PEG ve PAAG grupları arasında humor aköz ortalama MMP-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda PE gruplarında, hem kontrol grubu hem de PAAG' lu gruba göre ortalama MMP-2 seviyelerinin yüksek olduğu bulundu. Ancak PE' lu grup ile PAAG grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak PE' lu olgularda MMP-2 döngüsündeki bozukluğun PEM birikiminde önemli mekanizmalardan biri olabileceği ve GİB artışında da önemli rol oynadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Matriks metalloproteinaz-2, psödoeksfoliasyon sendromu, psödoeksfoliatif glokom, primer açık açılı glokom.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emine Çiloğlu, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Adana, Turkey E-mail: drciloglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 28.08.2018 Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 06.09.2019

GİRİŞ

Psödoeksfoliatif glokom (PEG), lens ön kapsülü üzerinde ve pupil kenarında anormal fibriler yapıda ekfoliatif materyalin (PEM) görüldüğü sekonder açık açılı glokomdur. Psödoeksfoliasyon (PE) patogenezi ve ekfoliasyon materyalinin kesin kimyasal yapısı halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak patolojik süreç, materyalin aşırı yapımı ya da yıkım yetersizliği sonucu olduğu düşünülen, anormal fibriler matris materyalinin kronik birikimi ile karakterizedir ^{1,2}.

Ekstraselüler fibriler materyal birikimi ile karakterize PE’te ekstraselüler matris döngüsünde (ESM) de bir patoloji olması olasıdır. Bu konuda yapılan birçok immunohistokimyasal ve kütle spektrometrisi analizlerinde; PE materyalinin, elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-1, mikrofibril-ilişkili glikoprotein (MAGP-1) ve latent TGF-beta bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik proteinler ve ayrıca proteoglikanlar, matris metalloproteinaz (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP), transglutaminaz 2 gibi çapraz-bağlayıcı enzimler, kompleman faktörleri, apolipoproteinler ve ekstraselüler şaperon clusterin içerdiğini göstermiştir ³⁻⁵.

MMP’ler, tüm ESM moleküllerini parçalayabilen ve böylece hücre biyolojik aktivitelerini etkileyebilen geniş bir endopeptidaz ailesini temsil eder. Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) patofizyolojisi tam olarak netlik kazanmasa da çevresel ve genetik faktörlerin yer aldığı sistemik bir biyokimyasal süreç olduğu düşünülmektedir.⁶

Gözyaşı film tabakasından retinaya kadar bütün göz dokularında MMP’ler çalışılmış ve rapor edilmişlerdir. MMP’lerin ve TIMP’lerin glokom da dahil olmak üzere birçok oküler patolojik süreçte önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ⁷.

İnsan trabekülümü hücre kültürlerinde ve aköz hüümörde MMP ve TIMP’lerin varlığı birçok çalışmada bildirilmiştir ⁸⁻¹⁰. In vitro ve in vivo çalışmalar, TM’deki MMP’lerin dışı akım direncini doğrudan kontrol ettiğini göstermiştir ¹¹.

Bu çalışmada, primer açık açılı glokom (PAAG), PES ve PEG bulunan gözlerde hüümör aközdeki MMP-2 konsantrasyonları arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, katarakt veya katarakt ve glokom tanısı ile operasyon planlanan hastalar prospektif olarak incelendi. Çalışma için Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, Etik Kurul onayı alındı (10-2017/9), çalışmaya dahil edilen hastalar bu konuda ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve gönüllü onam formları alındı.

Fakoemülsifikasyon tekniği ile lensektomi ve göz içi lens implantasyonu planlanan 96 hastanın 117 gözü çalışmaya alındı. Senil katarakt dışında kataraktı olanlar (travmatik, metabolik gibi), kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, daha önce herhangi bir göz operasyonu geçirmiş olanlar, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanmış hastalar, keratokonus, keratoglobus, keratokonjonktivitis sikka gibi patolojileri olanlar, üveit hastaları ve proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Görme keskinliği, GİB ölçümü, gonioskopi, biyomikroskopik muayeneyi içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Biyomikroskopik muayenede ön segment, lens ve vitreus değerlendirildi. %1 lik tropikamid ile midriyasis sağlandıktan sonra detaylı fundus muayenesi yapıldı. GİB değeri Goldmann applanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile tüm kadranslarda gonioskopik muayene yapıldı. Tüm hastalarda Shaffer evrelemesine göre evre 3-4 açık açılı mevcuttu. Operasyon planlanan gözlerle kontakt yöntemle biyometrik ölçüm yapıldı. Tüm gözlerde Tomey Bio-Pachymeter AL-3000 ile SKK ölçüldü.

Çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip olan 96 hasta 4 gruba ayrıldı. 23 hasta 28 göz kontrol grubu (KG); 30 hasta 39 göz PES grubu, 19 hasta 22 göz PEG grubu; 24 hasta 28 göz ise PAAG grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen ve antiglokomatöz kullanan hastaların tedavileri operasyondan en az sekiz hafta önce kesildi.

Operasyona alınan 96 hastaya FAKO-GİL implantasyonu uygulandı. Fakoemülsifikasyon işlemi sırasında 15 derece bıçak ile yan girişler açıldı. Ön kamaraya viskoelastik madde verilmeden önce 30 gauge ön kamaraya iğnesi ile girilerek 100µml aköz hüümör örneği alınıp eppendorf tüplerine konuldu. Örnekler alınırken konjonktiva, kornea, iris, lens kapsülü ve lense hiç temas olmamasına özen gösterildi. Toplanan örnekler bekletilmeden -70 santigrad derecede dondurulup, analiz edilinceye

kadar aynı derecede muhafaza edildi. Alınan aköz hümor örnekleri 1:5 dilue edildi. MMP-2 düzeyleri (Uscn life science&technology) ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Sayı	Yaş (yıl)	SKK (µm)	GİB(mmHg)
Katarakt kontrol	23	59.52±9.20	543.75±45.47	13.14±1.73
PES	30	72.17±7.61	527.64±34.78	14.46±2.42
PEG	19	65.89±8.31	527.14±39.30	23.64±7.81
PAAG	24	59.96±12.47	533.54±41.96	21.68±7.74

PES:psödoeksfolyasyon sendromu,PEG: Psödoeksfolyatif glokom, PAAG:primer açık açılı glokom, SKK:Santral korneal kalınlık, GİB: Göz içi basınç

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (cinsiyet, grup gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise (yaş, SKK gibi) ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

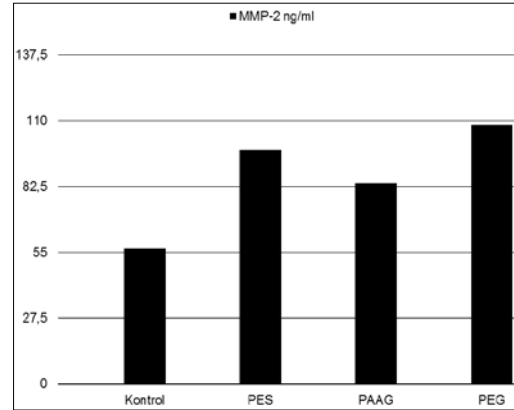
Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 39 'u kadın, 57'si erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları, KG'de; 59.52±9.209 yıl, PES grubunda; 72.17±7.612yıl, PEG grubunda; 65.89±8.313 yıl, PAAG grubunda; 59.96±12.474 yıl olarak bulundu. PES ve PEG hastalarının yaş ortalamaları diğer grupların yaş ortalamalarından anlamlı derecede yüksekti.(p<0,001). Ortalama SKK değerleri; KG'de 543.75±45.47µm, PES'li gözlerde; 527.64±34.78 µm, PEG'li gözlerde 527.14±39.35 µm, PAAG 'lı gözlerde ise;533.54±41.96 µm olarak bulundu. PES ve PEG'li hastalarda SKK değerleri daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı.(p=0,475).Ortalama GİB değerleri; KG'de 13.14±1.737 mmHg, PES'li hastalarda 14.46±2.426 mmHg, PEG'li hastalarda 23.64±7.81 mmHg ve PAAG'lı hastalarda 21.68±7.741 mmHg olarak saptandı. Hem PEG hem de PAAG hastalarının GİB değerleri normal KG hastalarına

göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p<0.001). Aynı zamanda PES'li hastalarda da normal KG ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı GİB değerleri saptandı (p=0.003). PEG'li hastaların ve PAAG hastalarının ortalama GİB değerleri arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0.433). PES, PEG ve PAAG grubu KG ile karşılaştırıldığında GİB değerleri anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). (Tablo 1).

Tablo 2. Tüm gruplarda aköz hümorede ortalama MMP-2 (ng/ml) düzeyleri

Grup	MMP-2 (ng/ml)
Katarakt kontrol	56.69±51.3
PES	97.84±81.12
PEG	108.00±83.7
PAAG	83.89±71.68

PES:psödoeksfolyasyon sendromu,PEG: Psödoeksfolyatif glokom, PAAG:primer açık açılı glokom, MMP-2:matris metalloproteinaz-2



Şekil 1. Tüm gruplarda aköz hümorede ortalama MMP-2 (ng/ml) düzeyleri

Her bir grup için aköz hümorede tespit edilen total MMP-2 seviyeleri; KG'de ortalama 56.69±51.3 ng/ml, PES grubunda 97.84±81.12 ng/ml, PEG grubunda 108.00±83.7 ng/ml ve PAAG grubunda 83.89±71,68 ng/ml bulundu. En yüksek ortalama MMP-2 değerleri PEG 'li hastalarda saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,105).(Tablo 2) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Ekstraselüler matris (ESM) yapınması primer olarak MMP olarak bilinen endojen enzimler tarafından kontrol edilmektedir. Normal aköz hümorede MMP'lerin kaynağı tam olarak

bilinmemektedir. Ancak büyük oranda kornea endoteli ya da trabeküler ağ gibi çevre doku ve hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. PAAG ve PEG'de hümeor aközdeki MMP ve TIMP seviyesindeki artışın ön segment dokularından kaynaklanabileceği gibi, bozulmuş kan aköz bariyeri nedeniyle de olabileceği bildirilmiştir¹².

MMP'ler, transkripsiyon, sekresyon ve öncüllerinin proteolitik aktivasyon seviyelerinde düzenlenir. MMP'lerin trabeküler hücreler tarafından lokal olarak sentezlendikleri gösterilmiştir^{13,14}. Aköz hümeor ve trabeküler ağda MMP ve TIMP'lerin varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çoğunlukla zimografik ve immunoblat tekniklerinin kullanıldığı bu çalışmalarda, aköz hümeor ve trabeküler ağda MMP ve inhibitörlerinin kantitatif değerleri ve birbirlerine oranları tartışılmıştır^{9-10,15-17}.

Yapılan çalışmalarda normal gözlerde aköz hümeorde MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 varlığı gösterilmiş ve saptanan majör MMP'nin MMP-2 (Jelatinaz A) olduğu bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Schlötzer-Schrehardt ve ark⁹ yaptıkları çalışmalarında ise aköz hümeordeki MMP ve TIMP'leri geniş bir spektrumda ele almışlardır. Zymografi, immunoblat ve ELISA tekniklerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında; birçok MMP ve TIMP' in aköz hümeordeki varlıkları, aktiviteleri ve kantitatif konsantrasyonları tespit edilmiştir. MMP-1 düzeyi tüm gruplarda saptanamayacak kadar az bulunurken, MMP-2; 18,6 ng/ml ila 232,4 ng/ml arasında değişen miktarlarda tüm gruplarda gösterilmiştir⁹. PE' li hastalarda, glokomlu veya glokomsuz tümünde normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total MMP-2 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandığı bildirilmiştir⁹. Biz de çalışmamızda PAAG, PES ve PEG bulunan gözlerde ve kontrol grubunda aköz hümeorda bulunan MMP-2 konsantrasyonları arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. PE' li gözlerde MMP-2 düzeyini daha yüksek olarak saptadık.

İn vivo ve in vitro çalışmalarda trabeküler ağda bulunan MMP'lerin dışı akım direncini direkt olarak kontrol ettiği gösterilmiştir. Trabeküler ağ ve çevre dokulardaki ESM bozukluklarının PAAG, PES, PEG gelişimine neden olduğu bildirilmiştir¹¹. MMP'ler, normal matris yeniden biçimlendirme işlemlerinde önemli bir rol oynar. MMP'lerin ve TIMP'lerin anormal ekspresyonu veya MMP'ler ile TIMP'ler arasındaki proteolitik dengede bozulmalar, enflamatuar hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve fibrotik koşullar

dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumla ilişkilendirilmiştir^{18,19}.

PAAG'da, birçok çalışmada, toplam MMP-2 ve MMP-3 düzeyleri ile TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerinin genel olarak yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, PES ve PEG'de, aköz hümeorde toplam MMP-2, toplam MMP-3, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri, kontrollerden alınan örneklerle kıyasla önemli ölçüde yükselmiştir^{9,10}. Kara ve ark.²⁰ yapmış oldukları çalışmalarında; PES, PEG, katarakt grubunda serum ve aköz hümeorde MMP-2, TIMP-2 ve TGF-beta1 düzeylerini karşılaştırmışlar. Aköz hümeor MMP-2 konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptamaz iken, PES grubunda serum MMP-2 düzeyini katarakt grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptamışlardır. Djordjevic-Jocic²¹ ve ark serum düzeyleri ile karşılaştırmaksızın, aköz hümeorde MMP-2, TIMP-2 ve TGF-β1 düzeylerine bakmışlar ve en yüksek konsantrasyonu PEG grubunda tespit etmişlerdir. Bu moleküllerin aköz düzeyleri arasında önemli bir korelasyon olduğunu, PEG grubunda açıldaki pigmentasyon derecesi ile de korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi; sadece MMP-2 düzeyine bakılıp, diğer MMP düzeylerine ve bunların doku inhibitörlerinin düzeylerine bakılmamasıdır.

Çalışmamızda da; PE' de özellikle PEG hasta grubunda, ortalama MMP-2 seviyelerinin artmış olduğu görüldü. PES grubunda da kontrol grubu ve PAAG grubu ile karşılaştırıldığında yüksek seviyelerde MMP-2 saptandı. Sonuç olarak PE'lu olgularda MMP-2 döngüsündeki bozukluğun PEM birikiminde önemli mekanizmalardan biri olabileceği ve GİB artışında MMP-2 döngüsündeki bozukluğun önemli rol oynadığı kanısına varıldı.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: EÇ, NÇD, NÖ; Veri toplama: NÇD, EÇ; Veri analizi ve yorumlama: EÇ, NÇD; Yazı taslağı: EÇ, NÇD; İçeriğin eleştirel incelenmesi: NÖ; Son onay ve sorumluluk: EÇ, NÖ, NÇD; Teknik ve malzeme desteği: NÖ; Süpervizyon: EÇ, NÇD, NÖ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : EÇ, NÇD, NÖ; Data acquisition: NÇD, EÇ; Data analysis and interpretation: EÇ, NÇD; Drafting manuscript: EÇ, NÖ, NÇD; Critical revision of manuscript: NÖ; Final approval and accountability: EÇ, NÖ, NÇD; Technical or material support: NÖ; Supervision: EÇ, NÇD, NÖ; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Morphology of exfoliation syndrome. In *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. ((Eds G Holló, AG Konstas):35-42. Savona, Italy, European Glaucoma Society, 2012.
2. Schweitzer C. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41:78-90.
3. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 2002;34:165-71.
4. Ritch R, Schöltzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Survey Ophthalmol*. 2001;45:265-315.
5. Garweg JG, Zandi S, Pfister IB, Skowronska M, Gerhardt C. Comparison of cytokine profiles in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *PLoS One*. 2017;12:e0182571.
6. Grzybowski A, Kanclerz P, Ritch R. The history of exfoliation syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8:55-61.
7. Clark AF. New discoveries on the roles of matrix metalloproteinases in ocular cell biology and pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2514-6.
8. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;113:447-52.
9. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1117-25.
10. Määttä M, Tervahartiala T, Harju M, Airaksinen J, Autio-Harmanen H, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2005;14:64-9.
11. Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, Conger DM, Alexander JP, Fisk AS et al. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2649-58.
12. Ando H, Twining SS, Yue BY JT. MMPs and proteinase inhibitors in the human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:3541-8.
13. Woessner JF Jr. The family of matrix metalloproteinases. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;732:11-21.
14. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491-4.
15. Kee C, Son S, Ahn BH. The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:51-5.
16. Digirolamo N, Verma MJ, Mc Cluskey PJ, Lloyd A, Wakefield D. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Curr Eye Res*. 1996;15:1060-8.
17. Kuchle M, Nguyen N, Hannapel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 1995;27:136-42.
18. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NH. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:654-66.
19. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*. 2001;357:359-60.
20. Kara S, Yıldırım N, Özer A, Çolak Ö, Şahin A. Matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, and transforming growth factor beta 1 in the aqueous humor and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:305-9.
21. Djordjević-Jocić J, Zlatanović G, Veselinović D, Jovanović P, Djordjević V, Zvezdanović L et al. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69:231-6.