



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALI YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE
PSÖDOEKSFOLİATİF GLOKOMDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFI VE OPTİK KOHERENS TOMOĞRAFI
ANJİYOĞRAFI BULGULARI

Dr. Şenay DENİZ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adem UĞURLU

ERZİNCAN

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE
PSÖDOEKSFOLİYATİF GLOKOMDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ VE OPTİK KOHERENS TOMOĞRAFİ
ANJİYOĞRAFİ BULGULARI

Dr. Şenay DENİZ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adem UĞURLU

ERZİNCAN

2025

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliatif Glokomda Optik Koherens Tomografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımcı yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21.03.2024 tarihinde, 2024-04/03 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Şenay DENİZ

Tarih:

İmza:

ÖNSÖZ

Göz hastalıkları uzmanlık eğitimi süresince, bilimsel ve cerrahi deneyimlerini paylaşan ve yol gösteren, iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emek harcayan, akademik vizyonu ile ilham veren, desteğiyle her zaman yanımda duran, tez sürecimin tüm aşamalarında sabırlı rehberliğiyle değerli katkılarda bulunan, hekimlik mesleğimde yalnızca bilimsel ve klinik katkılarıyla değil aynı zamanda etik yaklaşımı ve örnek hekimlikleriyle bana rol model olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Adem UĞURLU başta olmak üzere; uzmanlık eğitimimde emeği geçen saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yücel KARAKUT'a, eski Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem BUDAKOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Kemal BAYRAKÇEKEN'e, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÇİÇEK'e, Doç. Dr. Nurdan Gamze TAŞLI'ya, Doç. Dr. Erel İÇEL'e, değerli uzmanlarımız sayın Uzm. Dr. Yılmaz ÖZGÜREL'e, Uzm. Dr. Nurcan GÜRSOY'a, Uzm. Dr. Ahmet Mehmet SOMUNCU'ya ve eşi Uzm. Dr. Büşra PARLAK SOMUNCU'ya ve tezimin istatistik bölümüne kıymetli katkılarından dolayı değerli Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tahir HUYUT'a

Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, çalışmamdaki verilerin elde edilmesi sürecinde büyük emek harcayan ve ayrıca güzel dostluğu için başta Dr. Seyran ALPAR ve Dr. Şevket KULAÇ olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Tüm klinik hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgileri, fedakârlıkları ve destekleriyle bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; hayatıma girdiği günden beri her adımında yanımda olup beni sabrı, anlayışı ve sonsuz sevgisiyle güçlendiren; tez sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Abdulkadir Deniz'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Glokom Tanımı ve Epidemiyolojisi	7
2.2. Hümör Aköz Dinamiği	8
2.3. Glokom Patogenezi	10
2.3.1. Mekanik Teori.....	11
2.3.2. Vasküler Teori	11
2.3.3. Apoptozis Teorisi	12
2.3.4. İmmünolojik Teori	12
2.3.5. Oksidatif Stres	13
2.3.6. Nitrik Oksit	13
2.3.7. Genetik Faktörler	14
2.4. Glokom Sınıflandırılması.....	15
2.5. Primer Açık Açılı Glokom.....	17
2.5.1. Prevalans ve İnsidans.....	18
2.5.2. Primer Açık Açılı Glokomda Risk Faktörleri	19
2.5.2.1 Yaş.....	19
2.5.2.2 Irk.....	19
2.5.2.3 Aile Öyküsü	19
2.5.2.4 Cinsiyet.....	20
2.5.2.5 GİB	20
2.5.2.6 Santral Korneal Kalınlığı ve Histerezis	20

2.5.2.7 Miyopi	21
2.5.2.8 Oküler Perfüzyon Basıncı.....	22
2.5.2.9 Genetik Faktörler	22
2.5.2.10 Diğer Nedenler	23
2.6. Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliasyon Glokomu.....	23
2.6.1. Tarihçe ve Terminoloji.....	24
2.6.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	25
2.6.3. Etiyopatogenez	26
2.6.4. PEM Yapısı	27
2.6.5. Lateralite ve Cinsiyet Dağılımı.....	28
2.6.6. Genetik.....	28
2.6.7. PES'in Göz Bulguları	30
2.6.7.1. Konjonktiva	30
2.6.7.2. Kornea	30
2.6.7.3. Ön Kamara Açısı, Hümör Aköz.....	31
2.6.7.4. İris ve Pupilla.....	32
2.6.7.5. Lens	33
2.6.7.6. Siliyer Cisim ve Zonüller	35
2.6.7.7. Vitreus ve Retina	35
2.6.7.8. Optik Sinir	36
2.6.7.9. Sistemik Bulgular	37
2.7. Görüntüleme Yöntemleri	38
2.7.1.Ön Segment Görüntüleme Yöntemleri	38
2.7.1.1. Ön Segment Optik Koherens Tomografi	38
2.7.1.2. Ultrason Biyomikroskopisi.....	39
2.7.1.3. Scheimpflug Kamera Sistemleri (Pentacam).....	39
2.7.1.4. Pakimetri.....	40
2.7.1.5. İOL Master.....	40
2.7.2. Optik Sinir ve Retina Sinir Lifi Tabakası Görüntüleme Yöntemleri	41
2.7.2.1. Optik Disk Stereofotografi	41
2.7.2.2. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi)	42
2.7.2.3. Optik Koherens Tomografi	43
2.7.2.3.1 Optik Koherens Tomografide Temel Fizik Prensipleri	44
2.7.2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi.....	52
3. MATERYAL VE METOT.....	56
3.1. Olguların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri;.....	58
3.1.1. Kontrol Grubu (Grup 1).....	58
3.1.2. PES Grubu (Grup 2)	58
3.1.3. PEG Grubu (Grup 3).....	59
3.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;	59
3.2.1. Kontrol Grubu (Grup 1).....	59
3.2.2. PES Grubu (Grup 2)	60
3.2.3. PEG Grubu (Grup 3).....	60
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	61

4. BULGULAR.....	63
4.1. Olgu Parametrelerinin Yaş'a Göre Dağılımı	63
4.2. Olgu Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	64
4.3. Olgu Parametrelerinin Yöne Göre Dağılımı	64
4.4. Olgu Parametrelerinin EİDGK'ye Göre Dağılımı.....	64
4.5. Olgu Parametrelerinin GİB'e Göre Dağılımı.....	65
4.6. Olgu Parametrelerinin RSLT Kalınlığına Göre Dağılımı	66
4.7. Olgu Parametrelerinin GHK'ye Göre Dağılımı.....	67
4.8. Olgu Parametrelerinin Makula Kalınlığına Göre Dağılımı.....	68
4.9. Olgu Parametrelerinin Faz Parametrelerine Göre Dağılımı	70
4.10. Olgu Parametrelerinin YKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı	71
4.11. Olgu Parametrelerinin DKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı	73
4.12. Olgu Parametrelerinin RPKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı.....	74
4.13. Tanı/Teşhis Modeli (Hastalığın Varlığı)	75
4.13.1. GEE Modeli Bulguları (Marjinal Model: Popülasyon ortalaması koşulunda risk nedir?)	75
4.13.2. GLMM Bulguları (Koşullu Model: Bireysel olarak hastanın kendine özgü başlangıç noktası koşulunda risk nedir?, Birey özelinde etki)	77
4.14. Hastalığın Prognozunun/İlerlemesinin (PES vs. PEG) Belirlenmesi Modeli	79
4.14.1. GEE Modeli Bulguları (Marjinal Model: Popülasyon ortalaması koşulunda risk nedir?, Popülasyon genelinde etki).....	80
4.14.2. GLMM Bulguları (Koşullu Model: Bireysel olarak hastanın kendine özgü başlangıç noktası koşulunda risk nedir?)	82
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
7. KAYNAKÇA	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

µm: Mikrometre

CACNA1A: Kalsiyum voltaj kapılı kanal alt birimi alfa 1

C/D: Çukurluk/Disk oranı (Cup / Disk oranı)

CLU: Clusterin

CYP1B1: Sitokrom p450 1B1

DKP: Derin Kapiller Pleksus

DKP VD: Derin Kapiller Pleksus Vasküler Dansite

DNT: Dış Nükleer Tabaka

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FBLN-5: Fibulin-5

FD-OKT: Fourier-Domain Optik Koherens Tomografi

FFA: Fundus Fluorescein Anjiyografi

GAT: Goldmann applanasyon tonometrisi

GHK: Ganglion Hücre Kompleksi

GHT: Ganglion Hücre Tabakası

GİB: Göz İçi Basıncı

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HRT: Heidelberg Retinal Tomografi

İ-GHK: İnferior Gangliyon Hücre Kompleksi

İLM: İnternal Limitan Membran

İ-MK: İnferior Makula Kalınlığı

İNT: İnternal Nükleer Tabaka

İPT: İnternal Pleksiform Tabaka

İ-RPKP VD: İnferior Radyal Perikapiller Pleksus Vasküler Dansite

İ-RSLT: İnferior Retina Sinir Lifi Tabakası

İSYA: İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi

İ-YKP VD: İnferior Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LOXL1: Lisil oksidaz benzeri 1

mmHg: Milimetre cıva
MMP: Matriks metalloproteinaz
MYOC: Miyosilin
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
N-MK: Nazal Makula Kalınlığı
NO: Nitrik oksit
N-RSLT: Nazal Retina Sinir Lifi Tabakası
NTG: Normotansif Glokom
N-YKP VD: Nazal Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite
OHT: Oküler Hipertansiyon
OKP: Orta (veya ara) Kılcal Pleksus
OKT: Optik Koherens Tomografi
OKT-A: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OR: Odds Ratio (Odds Oranı)
Ort-DKP VD: Ortalama Derin Kapiller Pleksus Vasküler Dansite
Ort-MK: Ortalama Makula Kalınlığı
Ort-RSLT: Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası
Ort-YKP VD: Ortalama Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite
OPTN: Optineurin
OSB: Optik Sinir Başı
ÖS-OKT: Ön Segment Optik Koherens Tomografi
PAAG: Primer Açık Açılı Glokom
PAS: Periodik asit-Schiff
PEG: Psödoeksfoliatif Glokom
PEM: Psödoeksfoliatif Madde
PES: Psödoeksfoliatif Sendrom
PKAG: Primer Kapalı Açılı Glokom
POMP: Proteazom olgunlaşma proteini
PVD: Posterior Vitreus Dekolmanı
RGH: Retina Ganglion Hücresi
ROS: Reaktif oksijen türleri
RPE: Retina Pigment Epiteli
RPKP: Radyal Peripapiller Kapiller Pleksus
RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

SD-OKT: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SEMA6A: Semaforin 6A
S-GHK: Superior Gangliyon Hücre Kompleksi
SKK: Santral Kornea Kalınlığı
S-MK: Superior Makula Kalınlığı
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SNR: Sinyal/Gürültü Oranı (signal to noise ratio)
S-RPKP VD: Superior Radyal Perikapiller Pleksus Vasküler Dansite
S-RSLT: Superior Retina Sinir Lifi Tabakası
SS-OKT: Swept Source Optik Koherens Tomografi
SS/SSI: Sinyal Gücü Göstergesi (Signal Strength Indicator)
S-YKP VD: Superior Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite
TBK1: TANK bağlayıcı kinaz 1
TD-OKT: Time-Domain Optik Koherens Tomografi
T-MK: Temporal Makula Kalınlığı
T-RSLT: Temporal Retina Sinir Lifi Tabakası
TSNIT: Temporal, Superior, Nazal, İnferior, Temporal
T-YKP VD: Temporal Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite
UBM: Ultrason Biyomikroskopi
VDBP: Vitamin D Bağlayan Protein
YKP VD: Yüzeyel Kapiller Pleksus Vasküler Dansite

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kliniğimizden bir hastaya ait lens ön kapsülünde PEM birikimi

Şekil 2. Kontrol grubundan bir hastamıza ait OSB analizi ve RNFL kalınlıkları izlenen OKT çıktısı

Şekil 3. PEG grubundan bir hastamıza ait OSB analizi ve RNFL kalınlıkları izlenen OKT çıktısı

Şekil 4. Kontrol grubundan bir hastamıza ait makula kalınlıkları izlenen OKT çıktısı

Şekil 5. Kontrol grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

Şekil 6. PES grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

Şekil 7. PEG grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

Şekil 8. PES grubundan bir hastamıza ait RPKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Gruplara göre yaş değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 2:** Gruplara göre cinsiyet dağılımı karşılaştırılması
- Tablo 3:** Gruplara göre yön dağılımı karşılaştırılması
- Tablo 4:** Gruplara göre EİDGK (logMAR) değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 5:** Gruplara göre GİB değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 6:** Gruplara göre RSLT kalınlık değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 7:** Gruplara göre GHK superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 8:** Gruplara göre makula kalınlık değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 9:** Gruplara göre FAZ alan, çevre ve dairesellik indeksi değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 10:** Gruplara göre YKP VD değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 11:** Gruplara göre DKP VD değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 12:** Gruplara göre RPKP VD'nin superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 13:** GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marjinal etkileri
- Tablo 14:** PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminleri
- Tablo 15:** GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analizi
- Tablo 16:** GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analizi (Birey özelinde etki)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, psödoeksfoliasyon sendromu (PES) ve psödoeksfoliatif glokom (PEG) olgularında retina ve optik sinirin mikrovasküler yapısındaki değişikliklerin optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A) yöntemleriyle ayrıntılı olarak analiz etmek ve elde edilen yapısal ve mikrovasküler parametrelerin glokomun erken tanısı ve hastalık ayırımındaki tanısal gücünü değerlendirmektir. Böylece PES ve PEG olgularında glokomatöz hasarın daha erken ve doğru saptanmasına katkı sağlayacak görüntüleme belirteçlerinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, gözlemsel, kesitsel karşılaştırmalı klinik çalışmamıza 46 PES'li hastanın 61 gözü, 37 PEG'li hastanın 47 gözü ve 44 sağlıklı kontrol bireylerinin 88 gözü olmak üzere toplamda 127 hastanın 196 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınan bütün hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapıldı. Bu muayene kapsamında, logMAR cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) analizi, yarık lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi, Goldmann applanasyon tonometresi (GAT) ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü ve dilatasyonlu fundus muayenesi gerçekleştirildi. SD-OKT cihazı (Nidek Co Ltd) ile makula kalınlığı, retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, ganglion hücre kompleksi (GHK) kalınlığı ölçüldü. OKT-A (OKT-A; RS-3000 Advance, Nidek Co Ltd) ile retinal yüzeyel ve derin kapiller pleksus (YKP, DKP) vasküler dansiteleri (VD), foveal avasküler zon (FAZ) parametreleri ve radyal peripapiller kapiller pleksus vasküler dansite ölçümleri (RPKP-VD) yapıldı.

Bulgular: Grupların peripapiller RSLT kalınlıkları nasal kadran hariç istatistiksel olarak anlamlı şekilde en düşük PEG grubunda, en yüksek ise kontrol grubunda saptandı. ($p<0.001$) GHK kalınlığı anlamlı olarak en düşük PEG grubunda, en yüksek kontrol grubunda saptandı. ($p<0.001$) GEE ve GLMM analizlerinde İ- RSLT (İnferior Retina Sinir Lifi Tabakası), S-RSLT (Superior Retina Sinir Lifi Tabakası) ve İ-GHK (İnferior Gangliyon Hücre Kompleksi) kalınlığı istatistiksel olarak en güçlü yapısal belirteç olarak saptanmıştır. Makula kalınlığı dış halka inferior kadran, iç halka superior kadran ve santral alanı hariç diğer kadrarlarda en düşük değerler anlamlı olarak PEG'de en yüksek değerler kontrol grubunda saptandı. ($p<0.001$) FAZ alan ve çevre değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken (sırasıyla $p=0.062$, $p=0.051$); dairesellik indeksinde PEG grubunda anlamlı olarak en yüksek değerde saptandı. ($p<0.001$) YKP VD iç halka superior kadran, iç halka temporal kadran ve santral bölge hariç diğer kadrarlarda en düşük değer anlamlı olarak PEG grubunda en yüksek değer anlamlı olarak kontrol grubunda saptandı. ($p<0.001$) Ortalama DKP VD ve iç halka ortalama DKP VD

değerleri anlamlı olarak en düşük PEG grubunda, anlamlı olarak en yüksek kontrol grubunda gözlemlendi. ($p<0.001$) RPKP superior ve inferior kadran değerleri PEG grubunda anlamlı olarak en düşük değerde, kontrol grubunda anlamlı olarak en yüksek değerde saptandı ($p<0.001$). GEE ve GLMM modeli analiz sonuçlarının her ikisinde de yaş, EİDGK, GİB, İ-GHK, FAZ alan, parafoveal S-YKP VD, parafoveal İ-YKP VD, S-RSLT ve İ-RSLT değişkenleri hastalık varlığı ile anlamlı biçimde ilişkili bulundu. Buna karşılık İ-GHK, yüzeysel pleksus damar yoğunlukları (S-YKP ve İ-YKP VD) ile RSLT kalınlıklarının azalan değerleri her iki modelde de hastalık varlığı ile ilişkili bulundu. GİB, her iki modelde de PEG sınıfına geçişi artıran temel risk faktörü olarak öne çıkarken, parafoveal İ-MK, İ-GHK, S-RSLT ve İ-RSLT hem GEE hem de GLMM modellerinde ters yönlü ilişki gösterdiği tespit edildi. Benzer şekilde mikrovasküler parametrelerden parafoveal S-YKP VD, foveal YKP VD ve parafoveal ort-DKP VD değerlerinin de hastalık şiddeti ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü. Her iki modelde cinsiyet ve yaş değişkenlerinin anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamız klinik uygulamalarda PES ve PEG riskini değerlendirmek ve hastalığın progresyonunu izlemek için hem vasküler hem de yapısal biyobelirteçlerin birlikte kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır. OKT ve OKT-A tetkikleri, PES ve PEG’li gözlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin klinik olarak izlenmesini sağlayan değerli yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliasyon sendromu, psödoeksfoliasyon glokomu, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi, foveal avasküler zon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to comprehensively analyze the microvascular alterations in the retina and optic nerve of patients with pseudoexfoliation syndrome (PES) and pseudoexfoliative glaucoma (PEG) using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCT-A). Additionally, the study evaluates the diagnostic performance of structural and microvascular parameters obtained from these imaging modalities in the early detection and differential diagnosis of glaucoma. Thus, it aims to identify imaging biomarkers that may facilitate earlier and more accurate detection of glaucomatous damage in PES and PEG cases.

Materials and methods: This prospective, observational, cross-sectional comparative clinical study included a total of 196 eyes from 127 participants: 61 eyes of 46 patients with PES, 47 eyes of 37 patients with PEG, and 88 eyes of 44 healthy controls. All patients included in the study underwent a comprehensive ophthalmologic examination. This examination consisted of best-corrected visual acuity (BCVA) assessment in logMAR units, anterior segment evaluation with slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure (IOP) measurement using Goldmann applanation tonometry (GAT), and dilated fundus examination. Macular thickness, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and ganglion cell complex (GCC) thickness were measured using an SD-OCT device (Nidek Co Ltd). OCT-A imaging (RS-3000 Advance, Nidek Co Ltd) was used to assess macular superficial and deep capillary plexus (SCP and DCP) vessel densities (VD), foveal avascular zone (FAZ) parameters, and radial peripapillary capillary plexus vessel density (RPCP-VD).

Results: Peripapillary RNFL thicknesses were significantly lowest in the PEG group and highest in the control group in all quadrants except the nasal quadrant ($p < 0.001$). GCL thickness was also significantly lowest in PEG and highest in the control group ($p < 0.001$). GEE and GLMM analyses identified inferior RNFL (I-RNFL), superior RNFL (S-RNFL), and inferior GCC (I-GCC) thicknesses as the strongest structural biomarkers. Except for the outer ring inferior quadrant, the inner ring superior quadrant and the central subfield, macular thickness values in all other quadrants were significantly lowest in the PEG group and highest in the control group ($p < 0.001$). While no significant difference was observed between groups in FAZ area or perimeter ($p = 0.062$ and $p = 0.051$, respectively), the FAZ circularity index was significantly highest in the PEG group ($p < 0.001$). Except for the inner ring superior quadrant, inner ring temporal quadrant, and the central region, superficial capillary plexus vessel density (SCP-VD) values were significantly lowest in the PEG group and highest in the control group ($p < 0.001$). Mean DCP-VD and inner ring mean DCP-VD values were also significantly lowest

in PEG group and highest in controls ($p<0.001$). Peripapillary RPCP vessel densities in the superior and inferior quadrants were significantly lower in the PEG group and higher in the control group ($p<0.001$). Both the GEE and GLMM models demonstrated that age, BCVA, IOP, I-GCC, FAZ area, parafoveal superior SCP-VD, parafoveal inferior SCP-VD, S-RNFL, and I-RNFL were significantly associated with the presence of disease. Decreased values of I-GCC, SCP vessel densities (superior and inferior quadrant), and RNFL thicknesses were consistently associated with disease status in both models. IOP emerged as the primary risk factor increasing the likelihood of progression to PEG. Conversely, Parafovea I-MT, I-GCC, S-RNFL, and I-RNFL showed inverse correlations with disease in both models. Similarly, microvascular parameters including parafovea S-SCP VD, foveal SCP VD, and parafovea average-DCP VD demonstrated significant negative associations with disease severity. Sex and age were not statistically significant predictors in either model.

Conclusions: According to the results of our study, the findings highlight the importance of utilizing both vascular and structural biomarkers together in clinical practice for the diagnosis of PES/PEG, for assessing the risk of progression, and for monitoring disease advancement. OCT and OCT-A examinations represent valuable tools that enable the clinical evaluation of structural and microvascular alterations in eyes with PES and PEG.

Key Words: pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, foveal avascular zone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, optik sinir başındaki nöral ve bağ dokusu yapılarında incelme, çukurlaşma ve zayıflama ile karakterize olan ve retina sinir lifi tabakasında karakteristik morfolojik değişiklikler meydana gelen, bu değişiklikler neticesinde görme alanında progresif bir şekilde kayıp izlenen bir optik nöropatidir.(1)

Glokom genellikle ileri evrelere ulaşıncaya kadar asemptomatik seyretmekte olup, bu durum hastalığın fark edilmeksizin ilerlemesine ve gerçek hasta sayısının bildirilen prevalanstan çok daha yüksek olma olasılığına yol açabilmektedir.(2, 3) Geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen sebeplerin biri olması nedeniyle glokomun zamanında tanınması ve uygun biçimde tedavi edilmesi, toplum sağlığı açısından kritik bir önem taşımaktadır.(4)

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), kapak konjonktivası, kornea endoteli, iridokorneal açı, siliyer cisim, trabeküler ağ, pupilla kenarı, lens ön kapsülü, zonüller ve ön hyaloid yüzey gibi çeşitli oküler dokularda psödoeksfoliasyon materyalinin (PEM) üretimi ve birikimi ile karakterize ve aynı zamanda intraoküler bölgelerin yanı sıra, otopsi çalışmaları ile deri, kalp, akciğer, karaciğer, meninks ve safra kesesi gibi ekstraoküler dokularda da immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle PEM ile uyumlu agregatların varlığı gösterildiği sistemik yansımaların olabildiği bir hastalıktır.(5) Aköz hümörün drenaj yollarında PEM birikimi, dışa akımı engelleyerek çıkış direncini artırmakta ve bunun sonucunda GİB yükselerek sekonder açık açılı bir glokom formu olan psödoeksfoliasyon glokomunun (PEG) gelişimine zemin oluşturmaktadır.(6) PEG'i olan hastaların klinik seyri, primer açık açılı glokom olgularına kıyasla daha agresif ilerleme göstermekte ve bu hastalarda medikal tedaviye yanıt genellikle daha zayıf olup (tedaviye dirençli intraoküler basınç yüksekliği), cerrahi girişimlerde komplikasyon oranları daha yüksektir. Dolayısıyla, PEG'nin erken dönemde tanınması klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır.(7, 8)

Glokom için tek ve kusursuz bir referans tanı standardının bulunmaması, hastalığın erken tanısını güçleştirmektedir. Optik sinir başı muayenesi nöronal hasarın göstergelerini ortaya koyabilse de, sağlıklı bireylerde optik disk morfolojisinin geniş varyasyon göstermesi erken yapısal değişikliklerin ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır.(9) Glokomatöz optik nöropatinin tanısında altın standart yöntem olan standart otomatik perimetri, ancak retina ganglion hücrelerinin yaklaşık %30–50'si kaybedildiğinde görme alanı defektlerini ortaya koyabilmektedir.(10, 11) Geri dönüşümsüz görme alanı kayıplarının önlenmesi için retina ganglion hücresi kaybının mümkün olan en erken dönemde saptanması kritik önem taşımakta ve bu bağlamda, optik koherens tomografi (OKT) glokomla ilişkili yapısal parametrelerin kantitatif değerlendirilmesi sayesinde erken retinal gangliyon hücre kaybını belirlemede değerli

bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır.(12, 13) Son yıllarda klinik uygulamaya giren optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A), glokomun değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. OKT-A, aynı bölgeden ardışık OKT taramaları alınarak retinanın, optik sinir başının ve koryokapillarisin bir kısmının mikrovasküler yapılarının yanı sıra büyük damarlarının da görüntülenmesine olanak sağlayan, invaziv olmayan ve kontrast madde gerektirmeyen bir görüntüleme teknolojisidir.(14)

Bu çalışmanın amacı, PES ve PEG'li olgular ile normal olguların retinal mikrovasküler bulgularını OKT ve OKT-A ile karşılaştırmak ve bu hastalarda OKT ve OKT-A parametrelerinin klinik uygulamada önemini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glokom Tanımı ve Epidemiyolojisi

Glokom, retina ganglion hücreleri ve aksonlarının ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize ve bu dejenerasyon neticesinde optik sinir başında glokoma özgü tipik morfolojik bir görünüm olan çukurlaşmaya ve görme kaybına neden olan görme alanı defektlerine yol açan, multifaktöryel özellik gösteren, kronik progresif bir optik nöropatidir.(15-17)

Hastalığın en önemli risk faktörü yüksek GİB olmakla birlikte, glokom yalnızca GİB artışı ile açıklanamaz; normal basınçlı glokom, vasküler disregülasyon ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda etyopatogenetik mekanizma da rol oynamaktadır.(16) Göz içi basıncının normal seyrettiği hastalarda bile ilerleyici optik sinir hasarının görülebildiği normotansif glokom (NTG) ve buna karşılık GİB yüksek olmasına rağmen herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel kaybın saptanmadığı oküler hipertansiyon (OHT) olgularının varlığı, glokomun tanı ve izleminde GİB'in tek başına belirleyici bir ölçüt olarak kullanılmasının yetersiz olduğunu göstermektedir. Glokomun tanısında kullanılan tek ve mutlak bir 'altın standart' bulunmamaktadır; bu nedenle tanı, klinik muayene bulguları, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmektedir.(18)

Epidemiyolojik olarak glokom, küresel ölçekte geri dönüşümsüz körlük yapan en sık nedenlerden biridir. (2, 19) Açık açılı ve açı kapanması glokomu için yapılan araştırmalar sonucu, 2010 yılında dünya genelinde yaklaşık 60 milyon kişiyi etkileyen glokomun, 2020'de 76 milyona ve 2040 yılında yaklaşık olarak 112 milyon kişiye (Asya ve Afrika popülasyonları ağırlıklı olarak) ulaşacağı tahmin edilmektedir.(2) Nüfusun artması ve yaşlanmasıyla birlikte bu oranların artacağı tahmin edilmektedir. Glokomun küresel dağılımı incelendiğinde özellikle Asya, Afrika ve Latin Amerika'da artan prevalans, bu bölgelerde nüfus yaşlanması ve sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıklarla ilişkilendirilmektedir.(2, 20)

Epidemiyolojik çalışmalar, etnik kökenin glokom prevalansı üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Afrika kökenli bireylerde primer açık açılı glokom sıklığının, Avrupalı popülasyona kıyasla yaklaşık 2,8 kat daha yüksek olduğu bildirilmiş ve buna karşılık, primer açı kapanması glokomu ve normal basınçlı glokomun Asya toplumlarında daha yaygın görüldüğü tespit edilmiştir.(2)

Glokom prevalansı, yaşın ilerlemesiyle birlikte anlamlı artış göstermekte olup 40 yaş üzerindeki erişkinlerde prevalans yaklaşık %3 civarında seyrederken, bu oran 60 yaş ve üzerinde %5'in, 70 yaş ve üzerinde ise %10'un üzerine çıkmaktadır.(2, 21)

Meta-analiz verilerine göre erkeklerde, kadınlara kıyasla yaklaşık %36 oranında daha yüksek glokom prevalansı saptanmıştır. Bu durum, hormonal faktörler, oküler anatomik farklılıklar ve yaşam süresine bağlı risk değişimleri ile ilişkilendirilmektedir.(2)

Sosyoekonomik düzeyin glokomun tanı, tedaviye erişim ve hastalık yükü üzerinde önemli etkisi vardır. Düşük sosyoekonomik düzey, düzenli göz muayenelerine erişimi kısıtladığından, hastalığın geç tanı almasına ve daha ileri evrede saptanmasına yol açabilmektedir. Ayrıca eğitim düzeyi düşük bireylerde hastalık farkındalığı da sınırlı kalmaktadır.(19)

Glokom geri dönüşsüz bir şekilde retinal gangliyon hücre hasarına neden olduğundan hastalığı tamamen çözmek mümkün olmamakla birlikte hastalığın progresyonunu önleyebilecek tedavi seçenekleri mevcuttur.(22)

2.2. Hümör Aköz Dinamiği

GİB'i belirleyen aköz hümör dinamiklerinin ayrıntılı olarak anlaşılması, glokomun etyopatogeneze ilişkin mekanizmaların aydınlatılmasına da önemli katkı sağlamaktadır. Aköz yapımı, dışa akımı ve episkleral venöz basınç arasındaki etkileşimler, yalnızca fizyolojik göz içi basınç regülasyonunu değil, aynı zamanda glokomatöz süreçlerin temelini de oluşturmaktadır.(23)

GİB'in fizyolojik düzeyde korunması, büyük ölçüde hümör aköz dinamikleri ile ilişkilidir.(16) Hümör aköz, siliyer cismin pars plicata bölgesindeki non-pigmente siliyer epitel hücreleri tarafından üretilmekte olup, bu süreç aktif iyon transportu (sekresyon), ultrafiltrasyon (basınç bağımlı) ve difüzyon mekanizmalarının kombinasyonu ile gerçekleşmektedir.(24, 25) Üretilen aköz, arka kamaradan pupiller açıklık yoluyla ön kamaraya geçer ve buradan iki ana yol üzerinden gözü terk eder (23):

1.Trabekülerağ– Schlemm kanalı (konvansiyonel yol):

Aközün %70–90'ı bu yol ile dışa akar. Trabeküler ağ, Schlemm kanalı, kollektör kanallar ve episkleral venöz sistem üzerinden sistemik venöz dolaşıma katılır.(26) Bu yol, yaşla birlikte artan direnç nedeniyle glokom gelişiminde kritik rol oynamaktadır.(16)

2.Uveoskleral yol (non-konvansiyonel yol):

Aközün %10–30'u siliyer kas lifleri arasından geçerek suprakoroidal alana ve oradan da skleral ve koroidal damarlar aracılığıyla dışa atılır ve bu yol özellikle prostaglandin analogları ile farmakolojik olarak artırılabilir.(23)

Hümör aközün çok az (<%1) bir kısmı iris stroması boyunca hareket eder ve iris kan damarları tarafından emilir.(27, 28)

Genel olarak GİB'i belirleyen üç temel dinamik bulunmaktadır. Bunlardan ilki siliyer cisim tarafından gerçekleştirilen aköz hümör yapım hızı, ikincisi trabeküler ağ–Schlemm kanalı sistemi üzerinden gerçekleşen konvansiyonel dışa akım yolundaki direnç düzeyi ve üçüncü unsur ise episkleral venöz basınç olup, dışa akım yollarındaki basınç gradyenini etkileyerek GİB regülasyonunda önemli katkı sağlamaktadır.(23, 25) Bu üç faktör arasındaki denge, fizyolojik koşullar altında GİB'in sabit tutulmasını mümkün kılarken, herhangi birinde meydana gelen patolojik değişiklikler glokom gelişiminde kritik rol oynamaktadır.

Aköz hümör dinamiklerinde bozulma, genellikle dışa akım direncindeki artışa bağlı olarak GİB'in yükselmesine neden olmakta ve yüksek GİB, optik sinir başındaki lamina kribroza üzerinde mekanik stres oluşturarak retinal ganglion hücre aksonlarının hasarlanmasına yol açmaktadır.(16, 26) Bununla birlikte, son yıllarda glokom patogenezinde yalnızca mekanik faktörlerin değil, vasküler disregülasyon, nöronal dejenerasyon ve immün mekanizmaların da rol oynadığı vurgulanmaktadır.

Dolayısıyla aköz hümör dinamiklerinin ayrıntılı anlaşılması, yalnızca fizyolojik GİB' in regülasyonunu açıklamakla kalmamakla; aynı zamanda glokomun multifaktöriyel etyopatogenezinin anlaşılmasına da önemli katkı sağlamaktadır.

Aköz hümör sekresyonu, sirkadiyen ritme bağlı olarak değişkenlik gösteren dinamik bir biyolojik süreç olup gün içerisinde üretim hızında belirgin dalgalanmalar izlenir ve gündüz saatlerinde ortalama 3 µl/dk iken, gece saatlerinde yaklaşık 1,2 µl/dk'ya düşmektedir.(23, 29) Bu nedenle uyku sırasında aköz yapımında anlamlı bir azalma söz konusudur. Normal fizyolojik koşullarda aköz yapım hızı yaklaşık 2–5 µl/dk aralığında olmakla birlikte, travma, sistemik hipotansif ilaçlar, bazı genel anestezi ajanları, intraoküler inflamasyon ve karotid oklüzyon hastalığı gibi çeşitli faktörler aköz yapımını azaltabilmektedir.(25) Bu durum, özellikle göz içi basıncı regülasyonunun bozulmasına zemin hazırlayarak, glokomatöz süreçlerin anlaşılmasında klinik açıdan önemli ipuçları sağlamaktadır.

Hümör aközün yapımı ve çıkışı arasında normal şartlarda bir denge söz konusu olup bu denge '**Goldman eşitliği**' ile sağlanmaktadır.

Goldman eşitliliği;

$$F = (P_0 - P_v) C + U$$

veya

$$P_0 = (F - U) / C + P_v$$

P_0 milimetre cıva biriminde (mmHg) GİB

F mikrolitre biriminde dakikada üretilen (qL/dk) hümmör aköz miktarını

P_v milimetre cıva biriminde episkleral venöz basıncı (mmHg)

C mikrolitre biriminde trabeküler dışa akım kolaylığı (ql/dk/mmHg)

U mikrolitre biriminde uveoskleral dışa akım hızı (ql/dk)

Bu denklemlerden anlaşıldığı üzere; GİB aköz yapımı ile doğru orantılıyken dışa akım kolaylığıyla ters orantılıdır.

Aköz hümmörün biyokimyasal kompozisyonu plazmadan belirgin farklılıklar gösterir ve plazmaya kıyasla daha hipertonic ve asidik özellikte olup, özellikle hidrojen ve klor iyonları ile askorbat açısından zenginken buna karşılık bikarbonat düzeyi görece düşüktür.(30) Ayrıca aköz hümmör, plazma proteinlerinin yalnızca yaklaşık 1/200–1/500’ü oranında çok düşük protein içeriğine sahip ve bu düşük protein düzeyi, optik ortamların saydamlığının korunmasında ve kan–aköz bariyer bütünlüğünün sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır.(30, 31)

2.3. Glokom Patogenezi

Glokom, patogenezinde retinal gangliyon hücrelerinin apoptozunun yer aldığı; ilerleyici optik atrofi ve aksonal dejenerasyonun eşlik ettiği, bunun sonucunda optik disk çukurlaşması ile görme alanında kayıpların ortaya çıktığı nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.(32) Diğer optik nöropatilerden farklı olarak glokomda meydana gelen optik sinir hasarı, yalnızca retinal gangliyon hücre aksonlarının kaybıyla sınırlı olmayıp, aynı zamanda glial doku harabiyetini de içermektedir.(32, 33) Bu durum, glokomatöz optik nöropatinin kompleks ve multifaktöriyel doğasını ortaya koymaktadır.

Yüksek GİB, lamina kribrozada (retina gangliyon hücre aksonlarının skleranın en zayıf ve sklerayı perfore ettiği bölge) sıkışma ve gerilmeye sebep olarak lamina kribrozanın

bütünlüğünde bozulmaya ve aksonal iletinin aksamasına yol açarak, beyin sapından retinal gangliyon hücrelerine iletilmesi gereken trofik faktörlerin akışını engellemektedir.(16, 34)

GİB, glokomatöz optik nöropatinin ortaya çıkışında en önemli ve en iyi tanımlanmış risk faktörüdür ve hastalığın ilerlemesiyle doğrudan ilişkili olmakla birlikte, glokomatöz optik hasarın yalnızca yüksek GİB değerlerinde görülmediği; normal GİB seviyelerinde de optik sinir hasarının gelişebildiği bilinmektedir.(16, 35) Ayrıca GİB'nın medikal veya cerrahi yöntemlerle kontrol altına alınmasına rağmen, bazı olgularda yapısal ve fonksiyonel progresyonun devam etmesi glokom etyopatogenezinde GİB dışındaki mekanizmaların da rol oynadığını göstermektedir.(36, 37) Bu faktörler arasında vasküler disregülasyon, oküler perfüzyon basıncındaki düşüklük, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, immün yanıt değişiklikleri ve glial hücre patolojileri öne çıkmaktadır.(38)

Glokomatöz optik sinir hasarının mekanizması tamamen açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, bu süreçle ilişkili farklı patofizyolojik yaklaşımlar ortaya konulmuştur.

2.3.1. Mekanik Teori

Bu kuram, ilk olarak 1858'de Müller tarafından ileri sürülmüş olup; artmış GİB başta lamina kribroza ve komşu dokular olmak üzere gözün arka kısımlarında gerilime ve hasara neden olur. Lamina kribrozanın farklı bölgelerinin mekanik gerilime eşit derecede direnç gösterememesi nedeniyle, kollajen destek yapısının daha zayıf olduğu üst ve alt kadrantlardaki sinir lifleri glokomatöz hasara daha erken duyarlı hale gelmekte ve bu durum, ilgili bölgelerle uyumlu arkuat tipte görme alanı defektlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.(39)

Bağ dokusunda incelmeye neden olan miyopi İOB'in lamina kribroza ve buradaki aksonlar üzerindeki mekanik etkinin arttırmasına neden olur.(40, 41)

2.3.2. Vasküler Teori

GİB'in azaltılmasına rağmen glokomatöz optik nöropatinin ilerleyişinin sürmesi, GİB dışındaki çeşitli mekanizmaların da bu nöropatik sürecin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Optik sinir başındaki perfüzyonun bozulması, sistemik kan basıncının düşüklüğü ve vasküler dirençteki anormallikler bu sürecin gelişiminde rol oynayan temel etkenler arasında yer almaktadır.

Oftalmik arterin ortalama basıncı ile GİB arasındaki fark olan **perfüzyon basıncı** ve vasküler direnç arasındaki ilişki optik diske gelen kan akımını düzenler.(42) Oküler kan akımı, perfüzyon basıncındaki artışla paralel olarak yükselirken, damar direncinin artmasıyla ters yönde bir değişim göstermektedir.

Sistemik hipotansiyon, migren, raynaud sendromu gibi vasküler regülasyon bozukluğuyla giden hastalıklarda oküler kan akımı azalmaktadır.(43) Bu durumlar optik sinir başında perfüzyon bozukluğuna neden olarak, aksoplazmik akımın temel enerji kaynağı olan ATP'nin azalmasına ve böylece hem lamina kribrozada yapısal deformasyona yol açmakta hem de aksonal iletimi aksatarak glokomatöz optik nöropatinin gelişimine katkıda bulunmaktadır.(44, 45)

2.3.3. Apoptozis Teorisi

Apoptozis; genlerle düzenlenen, enflamasyonun görülmediği, enerjiye gereksinim duyan programlanmış hücre ölümüdür. Glokomda retinal gangliyon hücre ölümü nekrozdan ziyade apoptozis ile gerçekleşir.

Glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanan glutamat, apoptoz mekanizmasında rol oynayan önemli eksitotoksinlerden biridir.(46) Glutamat, sinaptik iletimde temel bir nörotransmitter olmakla birlikte, patolojik düzeylerde toksik etki göstermektedir. Özellikle hücre membranında bulunan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanması, hücre içine aşırı miktarda kalsiyum (Ca^{2+}) girişini tetikler.(47) Bu iyonik dengesizlik, serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif stresi başlatır ve proteazlar ile endonükleazlar gibi yıkıcı enzimleri aktive ederek retinal gangliyon hücrelerinde apoptoz yoluyla programlanmış hücre ölümüne neden olmaktadır.(32, 46, 48)

2.3.4.İmmünolojik Teori

İmmünolojik teoride; immün mekanizmaların retinal gangliyon hücre ölümüne sebep olduğu savunulmaktadır. Glokom tanılı bireylerde yapılan çeşitli çalışmalarda; retinal gangliyon hücre tabakalarında immunoglobulin birikimlerinin gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir.

2.3.5.Oksidatif Stres

İlk olarak 1985 tarihli Oksidatif Stres adlı kitapta ‘prooksidan-antioksidan dengesinin ilkinin lehine bozulması’ olarak tanımlanan oksidatif stres kavramı; oksidatif ajanlar ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması veya intrasellüler reaktif oksijen türlerinin (ROS) normal değerlerinin üzerinde seyretmesi olarak ifade edilmektedir.(49)

Glokom olgularında lipid peroksidasyon metabolitlerinin oluşumu ve uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulması, hücre zarlarının geçirgenliğinde ve hücrelerin moleküler yapısında değişikliklere yol açar.(45) Oksidatif stres hasarı trabeküler ağ hücrelerini etkileyerek hümör aköz dışı akımına karşı direnç artışına sebep olmaktadır.(50)

ROS molekülleri (hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit gibi) DNA hasarı ve hücre hasara neden olurken diğer taraftan antioksidan savunma sistemleri hücreleri ROS’un zararlı etkilerinden korur.(49) Oksidatif stres koruyucu bir mekanizma olarak veya ROS etkisiyle antioksidan savunma sisteminde bir artış veya azalmaya sebep olabilir.(51)

2.3.6. Nitrik Oksit

Hücrel bir mediatör olan nitrik oksit (NO), hormon ya da nörotransmitter gibi davranan inorganik serbest radikal bir gazdır.

Oküler kan akımının düzenlenmesinde, hümör aköz akışının sağlanmasında ve apoptozisle retinal gangliyon hücre ölümünün kontrolü açısından önemli rol oynayan bir mediatördür.(52, 53) Hipoksik durumlarda salgılanan NO retinal gangliyon hücrelerinde perfüzyonu arttırdığı gösterilmiştir.(54) NO, trabeküler ağdaki hücrelerin tonusunu azaltarak bu bölgedeki direnci düşürür ve böylece aköz hümörün dışı akımını kolaylaştırır.

Glokom hastalarında, GİB’nin yüksekliğinin nedenlerinden biri olarak NO üretiminin düşüklüğü olarak gösterilmesinin sebebi NO üretiminden sorumlu enzimin (nitrik oksit sentaz) bu hastalarda belirgin bir şekilde azalmasıdır.(55)

İndüklenebilir nitrik oksit sentazın normal gözde bulunmayıp glokomlu gözlerin lamina kribrozasında gözlenmesi glokomlu gözlerin çok fazla miktarda NO ile karşılaştığını ve bu durumun da retinal gangliyon hücrelerinde nörotoksik olarak etki ettiği çalışmalarda gösterilmiştir.(56)

Glokom hastaların vitreusunda yüksek miktarda glutamatın tespit edildiği ve bu hastalarda retinal gangliyon hücre ölümüne neden olan apoptoziste fazla miktarda NO’in

üretimini stimüle eden NMDA membran reseptörlerinin glutamat ile aktivasyonun indüklediği gösterilmiştir.(56)

2.3.7.Genetik Faktörler

Glokom, 40 yaş öncesinde Mendeliyen geçiş gösteren erken başlangıçlı tipler ile 40 yaş sonrasında ortaya çıkan ve çok faktörlü kalıtım özellikleri taşıyan yetişkin başlangıçlı formlar olmak üzere sınıflandırılabilir.(57)

Glokom, genetik altyapısı bakımından hem monofaktöriyel (basit) hem de multifaktöriyel (karmaşık) kalıtım özellikleri gösterebilen bir hastalıktır.(58) Bazı glokom vakaları basit bir genetik temele sahip olup Mendel modeliyle kalıtılarak sadece tek bir gen kusuru neden olur.(58) Miyosilin (MYOC), TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) ve optineurin (OPTN) diğer genlerden ve çevresel faktörlerin çok az bir etkisiyle açık açılı glokoma neden olabilir.(58) Birçok genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık genetik glokom vakalarına etki eden genler, hastalığı doğrudan ortaya çıkaran değil de riski arttıran faktörler olarak etki ederler.(58)

Primer açık açılı glokom (PAAG) ve primer açı kapanması glokom (PAKG) için yimideden fazla genetik risk faktörü tanımlanmıştır.(59)

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS); PAAG, PAKG, NTG ve PES için genomik lokuslar tanımlamıştır.(60) GWAS sonucunda Avrupa, Kafkas ve Asya popülasyonlarında PAAG ve NTG için; ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFB3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2 ve TXNRD2 olmak üzere 16 gen/lokus, yetişkin başlangıçlı PAKG için; PLEKHA7, COL11A1, PCMTD1-ST18, EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2 ve DPM2-FAM102 8 gen/lokus tanımlanmıştır.(60-62)

PES ile en sık LOXL1 (lisil oksidaz benzeri 1) geni olmak üzere GWAS, CACNA1A'nın da bu sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(63)

CYP1B1 (Sitokrom p450 1B1) mutasyonu konjenital glokomda sık görülen mutasyondur.(64)

Glokomla ilişkili genlerin belirlenmesi, yeni gen temelli tedavilere yönelik biyolojik yolak ve süreçlerin tanımlanmasına olanak sağlamakla birlikte, geri dönüşümsüz görme kaybı gelişmeden önce risk altındaki bireylerin tespitini mümkün kılacak genetik testlerin geliştirilmesine de katkı sunmaktadır.(58)

2.4. Glokom Sınıflandırılması

Glokom; gonyoskopik, anatomik, biyokimyasal, genetik ve moleküler olarak çeşitli sınıflandırmaları yapılmaktadır.

Glokom, iridokorneal açı durumuna göre açık açılı ve kapalı açılı; başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ve erişkin tipi; göz içi basıncı düzeyine göre yüksek basınçlı ve normal basınçlı; altta yatan bir etyolojik nedenin bulunup bulunmamasına göre ise primer veya sekonder glokom şeklinde sınıflandırılabilir.

Amerikan Akademi Oftalmoloji grubu sınıflamasına göre glokom tipleri aşağıda gösterilmiştir.

GLOKOMUN SINIFLANDIRILMASI

I. AÇIK AÇILI GLOKOM

A. Primer

- 1.Primer Açık Açılı Glokom
- 2.Normal Tansiyonlu Glokom
- 3.Jüvenil Açık Açılı Glokom

B. Sekonder

- 1.Pseudoeksfolyasyon Glokomu
- 2.Pigmenter Glokom
- 3.Travmatik Glokom
- 4.Kortikosteroidle İlişkili Glokom
- 5.İntraoküler İnflamasyonla İlişkili Glokom
- 6.Hemolitik Glokom
- 7.Hayalet Hücreli Glokom
- 8.İntraoküler Tümörlerle İlişkili Glokom
- 9.Glokomatosiklitik Kriz (Posner-Schlossman Sendromu)
- 10.Fuchs Uveit Sendromu
- 11.Üveit-Glokom-Hifema Sendromu
- 12.Lensle İlişkili
 - a.Fakolitik Glokom
 - b.Lens Partikül Glokomu (ameliyat veya travmadan sonra kalan lens partikülü)
 - c.Fakoantijenik Glokom
- 13.Episkleral Venöz Basıncın Artmasıyla İlişkili Glokom
- 14.Siderozis, Kalkozis İlişkili Glokom
- 15.Schwartz-Matsuo Sendromu

16.Tekrarlayan Anti-VEGF İntravitreal Enjeksiyonuyla İlişkili GİB Yükselmesine Bağlı Glokom

II. AÇI KAPANMASI GLOKOMU

A. Primer

- 1.Primer Açık Kapanması Şüphesi
- 2.Primer Açık Kapanması
- 3.Primer Açık Kapanması Glokomu
- 4.Akut Primer Açık Kapanması (Akut Açık Kapanması Krizi)
- 5.Plato İris Konfigürasyonu
- 6.Plato İris Sendromu

B. Sekonder

- 1.Pupil Bloklı
 - a. Lens Kaynaklı
 - i. Fakomorfik
 - ii. Ektopik Lens
 - iii.Psödo fakik Pupiller Blok
 - iv.Mikrosferofaki
 - b. Afakik Pupiller Blok
 - c. Posterior Sineşi
2. Pupiller Bloksuz
 - a.Önden Çekme Mekanizması
 - i. Neovasküler Glokom
 - ii. İridokorneal Endotel Sendromu
 - iii. Posterior Polimorf Kornea Distrofi
 - iv. İnflamatuvar Materyalin Konsolidasyonu
 - v. Travmaya Bağlı Ön Sineşi
 - b.Arkadan İtme Mekanizması
 - i. Malign Glokom
 - ii. Üveal Efüzyon
 - iii. Siliyer Cismin Anterior Rotasyonu
 - iv. Fakomorfik
 - v. İris veya Siliyer Cisim Kistleri
 - vi. Persistan Fetal Damarlanma
 - vii. Prematüre Retinopatisi

III. KOMBİNE MEKANİZMALI GLOKOM (KARIŞIK MEKANİZMALI GLOKOM)

Açı kapanması için lazer periferik iridotomi veya kristalin lensin çıkarılması ile başarılı bir tedavi uygulanan bir gözde devam eden glokomatöz hasarın olduğu durumlarda kullanılan terimdir.

2.5. Primer Açık Açılı Glokom

PAAG, glokomun en sık görülen tipi olup ilerlemesinde en büyük risk faktörünün GİB yüksekliği olduğu (>21 mmHg), gonyoskopi ile muayenesinde iridokorneal açının açık olduğu, altta yatan oküler veya sistemik bir nedenin olmadığı, retinal gangliyon hücre apoptozisi ve buna uyan görme alanı defektinin olduğu progresif optik sinir nöropatisidir.

PAAG, genellikle her iki gözü etkileyen ancak sıklıkla asimetrik seyir gösteren kronik bir optik nöropatidir.(18) Hastaların bir kısmında baş ağrısı, bulanık görme ve fotofobi gibi nonspesifik semptomlar görülebilse de, hastalık çoğunlukla sinsi bir başlangıç göstermektedir.(2) Klinik olarak en önemli özellik, uzun süreli asemptomatik seyri nedeniyle tanının genellikle geç dönemde, kalıcı görme keskinliği kaybı ve/veya görme alanı defektleri ortaya çıktıktan sonra konulabilmesidir.(65)

PAAG patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut kanıtlar hastalığın temelinde hümör aköz dinamiğindeki dengenin bozulmasının yattığını göstermektedir. Normalde GİB, aköz hümörün üretimi ile dışa akımı arasındaki hassas denge sayesinde sabit tutulur ve bu dengenin bozulması, özellikle dışa akımın azalması sonucunda GİB'in yükselmesine yol açar.(26) Güncel çalışmalar, dışa akım direncinin esas olarak trabeküler ağ ile Schlemm kanalı arasındaki jukstakanaliküler bölgede yoğunlaştığını ve burada gelişen hücresel değişiklikler ile ekstraselüler matriks birikiminin aköz dışa akımını sınırladığını ortaya koymaktadır.(66) Ancak dikkat çekici olan nokta, PAAG patogenezinin yalnızca GİB artışı ile açıklanamayacağıdır. Nitekim bazı hastalarda normal GİB değerlerine rağmen glokomatöz optik nöropati gelişmekte, bu da vasküler disfonksiyon, nöronal metabolizma bozuklukları ve genetik faktörlerin de sürece katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.(38) Dolayısıyla jukstakanaliküler tabaka patolojisi, PAAG'nin en önemli basamaklarından biri olsa da hastalığın multifaktöriyel doğası göz ardı edilmemeli ve bu bakış açısı, klinikte sadece GİB'yi düşürmeye odaklanmak yerine, nöroroprotektif ve vasküler destekleyici tedavilerin de araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.(67)

PAAG, sinsi başlangıçlı ve uzun süre asemptomatik seyreden bir optik nöropati olduğundan, erken evrede tanı koymak için tarama yaklaşımları büyük önem taşımaktadır.(65) Hastalığın ileri evrede kalıcı görme kaybına yol açması, tarama programlarının klinik ve halk sağlığı açısından değerini artırmaktadır. PAAG taramasında kullanılan başlıca yöntemler:

Göziçi Basınç Ölçümü: Goldmann applanasyon tonometrisi (GAT), PAAG taramalarında en sık kullanılan yöntemdir. Ancak yalnız başına GİB ölçümü yeterli değildir, çünkü normal basınçta da glokom gelişebilmektedir.(68)

Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası Değerlendirmesi: Oftalmoskopi, fundus fotoğrafı ve OKT gibi yöntemler kullanılarak bu bölgelerdeki yapısal değişiklikler ortaya konulabilmektedir.(69)

Görme Alanı Testleri: Perimetri ile fonksiyonel kayıplar değerlendirilebilir. Yapısal testlerle birlikte kullanıldığında tanısal doğruluk artmaktadır.(16, 70)

Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: İleri yaş, aile öyküsü, Afrika ve Asya kökenli olmak, miyopi, ince kornea kalınlığı ve sistemik vasküler hastalıklar önemli risk faktörleridir.(65)

Toplum temelli geniş çaplı tarama programları halen tartışmalı olmakla birlikte, yüksek riskli grupların (örneğin aile öyküsü olanlar ve ileri yaşta kişiler) düzenli aralıklarla taranması önerilmektedir.(2, 16) Taramalarla, hastalığın belirgin bir görme kaybı ortaya çıkmadan önce saptanmasına ve böylece erken tanı ile uygun tedavinin zamanında başlanmasına olanak sağlamaktadır.

2.5.1. Prevalans ve İnsidans

PAAG'nin prevalans (belirli bir risk grubunda hastalığı taşıyan bireylerin oranı) ve insidans (risk altındaki popülasyonda belirli bir zaman diliminde ortaya çıkan yeni olguların sayısı) oranları ırksal ve etnik farklılıklardan dolayı çok çeşitlilik göstermektedir. Siyahi bireylerde hastalığın görülme sıklığı, beyaz ırka kıyasla yaklaşık dört ila beş kat daha yüksektir.(71)

İleri yaşın, PAAG insidans ve prevalansı arttırdığı kanıtlanmıştır.(72)

2.5.2. Primer Açık Açılı Glokomda Risk Faktörleri

PAAG'de; demografik risk faktörleri olarak yaş, ırk, cinsiyet ve aile öyküsü oküler risk faktörleri olarak göz içi basıncı, miyopi, sinir lifi tabakası kalınlığı ve santral kornea kalınlığı sistemik risk faktörleri olarak da perfüzyon basıncından bahsedilebilir.

2.5.2.1 Yaş

Yaşın ilerlemesiyle birlikte PAAG prevalansı da artmaktadır.(73) Özellikle 80 yaş üzerindeki Hispanik bireyler, diğer tüm ırklara göre en yüksek prevalansa sahiptir. (2) (Şekil 2)

2.5.2.2 Irk

Yapılan nüfus temelli çalışmalar, PAAG'nin en sık olarak Siyah Afrikalılarda, Karayipler ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Afrika kökenli kişilerde yaygın görüldüğünü göstermektedir.(2) (Şekil 2)

PAAG, 60 yaş üzerindeki bireylerde, beyaz popülasyonlara kıyasla Hispanik popülasyonlarda daha sık görülmektedir.(74, 75)

2.5.2.3 Aile Öyküsü

PAAG için belirli bir kalıtım modeli kesin olarak ortaya konulamamış olsa da, ailevi glokom öyküsünün varlığı hastalığın gelişim olasılığını anlamlı ölçüde artıran önemli bir genetik yatkınlık göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Baltimore Göz Araştırması'nda primer açık açılı glokom (PAAG) için yaşa göre düzeltilmiş risk oranları (odds ratio, OR) kardeşlerde OR = 3.69, ebeveynlerde OR = 2.17 ve çocuklarda OR = 1.12 olarak bildirilmiştir. Bu bulgu, özellikle kardeşlik ilişkisinin glokom riski üzerine belirgin bir etki yaptığını göstermektedir.(76) Rotterdam Çalışması'nda ise PAAG'li olguların birinci derece akrabalarında yaşam boyu glokom geliştirme riski %22, kontrol grubunun akrabalarında ise %2.3 olarak raporlanmış; bu

fark, aile öyküsünün hem görelî hem de mutlak risk arttırıcı etkisini net bir biçimde ortaya koymaktadır.(77)

2.5.2.4 Cinsiyet

Yapılan çalışmaların bir kısmında erkeklerde daha yüksek risk (73, 78) bir kısmında kadınlarda daha yüksek risk (79) saptarken bazı çalışmalar da kadın ve erkekler arasında fark görülmediğini göstermiştir.(80)

2.5.2.5 GİB

GİB, glokom gelişiminde bilinen en güçlü risk faktörleri arasında olup aynı zamanda modifiye edilebilen tek faktör konumundadır. Yapılan çalışmalarda GİB arttıkça, artan bir glokom prevalansı ve insidansı olduğu gösterilmiştir.(81)

Glokom riskinin, GİB'nin 12 mmHg kadar düşük olanlarda bile görülmeye başlayarak GİB'nin artmasıyla birlikte arttığı gösterilmiştir.(82)

Birçok çalışma, PAAG'li bireylerde GİB'i düşürmenin görme alanı kaybı oranını düşürdüğünü göstermektedir.(83, 84) GİB'deki her 1 mmHg'lik azalmanın, görme alanı progresyonu riskinde yaklaşık yüzde 10'luk bir düşüş ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.(85)

GİB ve glokom arasında her ne kadar güçlü bir bağlantı olsa da, glokom olan bireylerde ve olmayan bireylerde GİB değeri açısından yakın benzerlikten ötürü, glokom tarama aracı olarak GİB zayıf bir faktör olarak kalmıştır. İyi bir sensitivite ve spesifite için herhangi bir GİB değeri yoktur.(76) Yapılan çalışmalar belli bir değerdeki GİB, tarama için kullanıldığında çoğu vakanın kaçırılmasına neden olduğu gösterilmiştir.

2.5.2.6 Santral Korneal Kalınlığı ve Histerezis

Santral korneal kalınlık (SKK) değerinin bireyler arasında çok fazla değişkenlik gösterir. Doughty ve Zaman, literatürde yer alan 80 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonucunda ortalama SKK'yı 545 µm olarak rapor etmiş ve bu değeri (ort ±SS, 544±34 µm) şeklinde bildirmiştir.(86) GAT ile ölçülen GİB'i etkileyen başlıca değişkenlerden biri korneanın biyomekanik özellikleri, özellikle de SKK'dır. Yapılan çalışmalarda SKK'lının ortalama 545

μm olduğunu ve bu değerden her 50 μm 'lık sapma için göz içi basıncı ölçümünde yaklaşık 3,33 mmHg düzeltme gerektirdiği raporlanmıştır.(86)

OHT çalışmasında, SKK'nın oküler hipertansiyonlu bireylerde glokom gelişimi açısından belirgin bir risk belirteci olduğu gösterilmiş; SKK'sı 555 μm 'nin altında olan gözlerde glokoma dönüşme olasılığının, SKK'sı 588 μm ve üzerinde olan gözlere kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(87)

GİB ölçümü için korneal kalınlık yanında korneanın yapısal özellikleri de etkileyebilmektedir. (Histerezis, basınca karşı verilen esneme, düzelme yanıtı) İnce SKK'ın optik çukurluk (cup) derinliğinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.(88) Başka bir araştırmada, lamina kribrozanın ince olduğu olgularda basınca bağlı posteriora doğru yer değiştirmesinin özellikle superior ve inferior segmentlerde daha belirgin gerçekleştiği ve bunun da bu bölgelerdeki sinir liflerinin daha fazla mekanik baskıya maruz kalmasına yol açabileceği rapor edilmiştir.(89)

2.5.2.7 Miyopi

Popülasyon bazlı çalışmalarda 3 dioptriden yüksek miyoplarda PAAG riskinin arttığı gösterilmiştir.(90, 91) Miyopi ile PAAG arasındaki olası mekanizmalar halen kesinlik kazanmamış olsa da birçok çalışma farklı teorilerle ikisinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Yüksek miyopik ve glokomlu gözlerin normal bireylerin gözlerine göre kortikosteroidlere daha duyarlı olduğu gösterilmiş.(92, 93) Glukokortikoidlerin trabeküler ağ üzerinde protein ekspresyonunu bozarak glukokortikoid ilişkili oküler hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir.(94) Bu nedenle, yüksek miyopisi olan ya da glokomu bulunan bireylerde trabeküler ağ hücrelerinde glukokortikoidlere karşı aşırı duyarlılık gösteren reseptörlerin bulunabileceği öne sürülmektedir.(74)

Yapılan diğer çalışmalar sonucunda, miyopik gözlerde glokoma duyarlılığının artmasında; optik diskin genişlemesi, lamina kribrozanın esneme ve incelme sonucu optik sinir başı biyomekaniğinin değişerek daha duyarlı hale gelmesi ve peripailler skleranın göz hareketleriyle çekilip lamina kribroza üzerinde stresi arttırdığı düşünülmüştür.(95, 96)

2.5.2.8 Oküler Perfüzyon Basıncı

Sistemik kan basıncı ile GİB arasındaki farkı temsil eden oküler perfüzyon basıncının, PAAG ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur.(81, 97) Optik disk morfolojisi ile sistemik kan basıncı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, antihipertansif tedavi ile diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşürüldüğü bireylerde optik sinir başında yapısal değişiklikler ortaya çıktığı; sinir lifi kaybının, cup/disk (C/D) oranındaki artışın ve nöroretinal rim alanındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir.(98) Gün içindeki ortalama oküler perfüzyon basıncındaki dalgalanmaların, hastalığın klinik şiddetiyle yakından ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır.(99) Düşük oküler perfüzyon basıncının, optik sinir kan akımı ve beslenmesini bozarak glokomatöz optik sinir hasarına neden olmaktadır.

PAAG'li hastalar ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, glokom grubunda orta serebral arter kan akımının azaldığı gösterilmiş; bu bulgu, serebrovasküler perfüzyon yetersizliğinin glokomla ilişkili olabileceğini ve vasküler yetmezliğin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemiştir.(100)

Sistemik hipotansiyona sahip bazı bireylerde göz dahil olmak üzere end-organ hasarının meydana gelmesi, oküler perfüzyon basıncının sistemik kan basıncıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.(101)

2.5.2.9 Genetik Faktörler

PAAG multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen, genetik faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. PAAG olgularının yalnızca küçük bir kısmı (~%5) tek gen mutasyonları ile ilişkilidir ve bu olgular Mendeliyen kalıtım paternine uyar; otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X'e bağlı olarak aktarılabilir ve genellikle erken başlangıçlı glokom tipleri ile görülür.(102, 103) Bunun dışında çoğu olgu, poligenik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkar ve non-Mendeliyen kalıtım sergiler.(104)

PAAG ile ilişkili genler arasında en iyi bilinenler MYOC ve OPTN olup, MYOC mutasyonları erken başlangıçlı ve yüksek göz içi basıncı ile seyreden olgularda öne çıkar; OPTN mutasyonları ise normal basınçlı glokomda daha sık görülür.(105, 106) Bunun yanında CYP1B1, TBK1, WDR36, NFT4, Caveolin 1 (CAV1) ve Caveolin 2 (CAV2) gibi genler de

farklı popülasyonlarda glokom riskini artıran önemli faktörler olarak tanımlanmıştır.(60, 107, 108)

PAAG'da genetik testler günümüzde yalnızca MYOC ve OPTN genlerindeki mutasyonların değerlendirildiği seçilmiş olgularda önerilmekte olup, bu testlerin tanısal doğruluğu artırarak hastalığın seyrine ilişkin öngörü sağlaması ve potansiyel görme kaybının önlenmesine katkıda bulunması açısından önemli prognostik araçlar olduğu bildirilmektedir.(59)

2.5.2.10 Diğer Nedenler

Sistemik arteriyel hipertansiyon, diyabet, Raynaud fenomeni, migren, obstruktif uyku apne sendromu, retinal ven oklüzyonu, düşük intrakranial basınç, tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperkolesterolemi gibi durumların vasküler disregülasyon veya oküler iskemiği tetikleyerek PAAG gelişme riskini artırabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.(17, 109)

2.6. Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliasyon Glokomu

PES, oküler ve ekstraoküler dokularda psödoeksfoliatif materyal (PEM) denilen gri-beyaz anormal fibrino-granüler protein yapıda ekstraselüler madde üretimi ve ilerleyici birikimiyle karakterize, genetik bir zemini bulunan yaşa bağlı sistemik bir durumdur.(110, 111) Glokom gelişmesinde güçlü bir faktör olan ve açık açılı glokomun sık nedenlerinden biri olan PES, sekonder glokomun da en sık sebebidir.(6) Bu sendromlu bireylerde glokom meydana gelme riski normal popülasyona göre ortalama 10 kat daha fazladır.(112) PES'le ilişkili olarak GİB yüksekliği, glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri ve görme alanında glokoma bağlı değişiklikleri olan vakalar psödoeksfoliatif glokom (PEG) olarak tanımlanmaktadır. PEG'de psödoeksfoliasyon materyalinin trabeküler ağda birikmesiyle dışa akım direncinde artış nedeniyle GİB'de yükselmeye neden olur.(6) PEG, tanı anında daha yüksek değerde olan ve gün içerisinde daha sık dalgalanma gösteren GİB, daha yüksek görme kaybı riski, tıbbi tedaviye daha dirençli olması, cerrahi komplikasyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle PAAG'nin daha kötü prognozlu bir alt tipi olarak kabul edilir.(113) PEG, açık açılı glokomun en sık sebebidir.(112, 114)

PEM, gözde özellikle lens ön kapsülü, pupilla marjini, trabeküler ağ olmak üzere siliyer cisim, iris, zonüller, ön vitreus yüzü, hümor aköz, kornea, konjonktiva, vorteks venleri,

posterior siliyer ve santral retinal arter, optik sinir kılıfı, ekstraoküler kaslar, orbita bağ dokusu ve göz kapağı derisinde bulunabilmektedir.(115, 116) Oküler dokuda biriken PEM, amiloid, laminin, kollajen, elastik lifler ve bazal membrandan oluşup aynı materyalin kalp, karaciğer, akciğerler, böbrekler, serebral meninksler, damar duvarları ve cilt gibi vücudun diğer bölgelerinde de bulunduğu gösterilmiştir ve bu da PES'in oküler belirtileri yanında sistemik belirtileri olan yaygın bir hastalık olduğunu göstermektedir.(117-119) Sistemik bir hastalık olan PES; geçici iskemik atak, angina pectoris, renal arter stenozu, sistemik hipertansiyon, aort anevrizması gibi kardiyovasküler hastalıklara, inme, nörosensöriyel işitme kaybı ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar ve serebrovasküler morbidite ile ilişkilidir.(113, 120)

2.6.1. Tarihçe ve Terminoloji

PES'e ait klinik bulgular, ilk olarak 1917'de Lindberg tarafından tanımlanmış olup pupilla kenarında ve lens kapsülünde tipik beyaz, kepek benzeri materyalin varlığı el çizimleriyle rapor edilmiştir.(6, 121) 1923'te Vogt, bu materyalin lens kapsülünden köken aldığını öne sürmüş, senil eksfoliasyon kavramını gündeme getirmiş ve açık açılı glokomla ilişkisi nedeniyle "kapsüler glokom" terimini kullanmıştır.(6, 122) İlerleyen dönemlerde Busacca, söz konusu birikimin lens kapsülündeki dejeneratif değişikliklerden ziyade, gözün başka dokularından kaynaklanan patolojik bir materyal olduğunu ileri sürmüştür.(123) Ashton ve Bertelsen'in elektron mikroskopisiyle yaptıkları incelemeler, lensin ön kapsülünün süreçten doğrudan etkilendiğini ortaya koymuş; Bertelsen ayrıca ekvator bölgesinin önündeki lens epitel hücrelerinin bu fibriller materyalin üretiminden sorumlu olabileceğini ileri sürerek durumu tanımlamak amacıyla "fibrillopathia epitheliocapsularis" terimini önermiştir.(124) Eagle ve çalışma arkadaşları bu materyali, bazal membranın anormal bir sekresyon ürünü olarak değerlendirmiş ve bu doğrultuda "bazal membran eksfoliasyon sendromu" terimini literatüre kazandırmıştır.(125)

1953 yılında patolog Dvorak-Theobald bu sendromun cam üfleyicilerde ve kızılötesi radyasyona maruz kalanlarda görülen gerçek lens kapsülü eksfoliasyondan farklı olduğunu düşünerek 'psödoeksfoliasyon' terimini kullanmayı önermiştir.(121, 126) 1956'da Sunde klinik ve histopatolojik özellikleri yansıtmak amacıyla "senil eksfoliyatif sendrom" tanımını kullanmış.(127)

Günümüzde hem eksfoliyatif hem de psödoeksfoliyatif terimi kullanılsa da psödoeksfoliasyon terimi daha sık kullanılmaktadır.

PES'in yalnızca oküler değil sistemik bir hastalık olabileceğine ilişkin ilk güçlü kanıt ise 1991'de Schlötzer-Schrehardt tarafından ortaya konmuş ve araştırmacı, okülomotor kaslar, orbital bağ dokusu, vorteks venleri dâhil olmak üzere göz dışı dokularda da PEM birikimini göstermiştir.(115) Bu bulgu, PES'in sistemik bir mikrofibrillopati olduğuna işaret ederek sendromun patogenezeine bakış açısını değiştirmiştir.

2.6.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünya genelinde yaygın bir şekilde görülen PES yaşla birlikte belirgin bir şekilde artan bir prevalans göstermektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda PES prevalansının önemli ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmiştir.(128-130) Sonuçlardaki bu değişkenlikler hem inceleme ve muayene tekniklerinin farklı olmasına hem araştırmacının PES tanımındaki farklılıklar olmasına hem de incelenen popülasyonların yaş, cinsiyet, etnik köken ve ırk dağılımındaki farklılıklar olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.(131) Pupil dilatasyonu gerçekleşmeden yapılan muayenelerde %20 oranında PES olgularının gözden kaçtığı gösterilmiştir.(130)

PES'te en önemli risk faktörü olup yaşın ilerlemesiyle insidansı artmaktadır. 40 yaşından önce nadir görülen PES, 60 yaşın üzerindeki bireylerde % 25 oranında görülmektedir.(132)

PES, dünya genelinde İskandinavya, Finlandiya, Yunanistan ve Türkiye gibi ülkelerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.(133) Tüm coğrafik popülasyonlarda %0 ile % 38 oranında değişken bir prevalansa gösteren PES, Avrupa ülkelerinde %3.6-34.2, Asya ülkelerinde %1.5-22.1, Afrika ülkelerinde %1.5-40 arasında görülmektedir.(134) PES yaygınlığı en sık olarak İskandinav ve Doğu Akdeniz ülkeleri; en az yaygınlık Doğu Asya olarak bildirilmiştir.(135)

PES prevalansı ile ilgili ülkemizde de birçok çalışma yapılmıştır Yıldırım ve çalışma arkadaşlarının Türkiye'de yürüttüğü nüfus tabanlı, randomize bir araştırmasında 40 yaş üzerindeki bireylerde PES prevalansını %5 olarak bulunmuş.(135) Yalaz ve ark. Türkiye'nin Doğu Akdeniz Bölgesinde 60 yaş üstü bireylerde %11.2 (129), Cumurcu ve ark. Orta Karadeniz Bölgesinde 45 yaş üstü bireylerde %12.2 (136), Güneş ve ark. Senil kataraktlı hastalarda %11 oranında (137), Kılıç ve ark. Sivas'ta 40 yaş üstü bireylerde %5.7 (138), Şekeroğlu ve ark. senil kataraktlı bireylerde %16.4 (139) oranında PES bulmuşlardır.

İleri yaş grubunda PES görülen bireylerde ve PES nedeniyle glokom riski altında olmaları nedeniyle önemli bir halk sorunu olarak görülmektedir.(113) Bu yüzden bu gruptaki bireylerde erken tanı ve tedavi çok önemlidir.(111)

2.6.3. Etyopatogenez

PES'in etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da patogeneizde; genetik yatkınlık, çevresel etkenler, hatalı şaperon işlevleri nedeniyle hatalı protein katlanması, iskemi, hipoksi, oksidatif stres gibi birden fazla faktörün rol aldığı multifaktöriyel bir süreç olduğu gözlemlenmiştir.(140-142)

PES'te, aköz hüümörde ve oküler dokularda oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğu ve yaşa bağılı olarak ekstrasellüler matriksin fibrotik bir bozukluğa uğradığı gözlemlenmiştir. Bu durum, anormal protein birikimine ve dokuların yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Oksidatif stresin artması, hüüresel hasarı tetikleyerek PES ve PEG gelişimine katkıda bulunabilir.(113, 143, 144)

PEM'in glikozaminoglikanlar için kullanılan histokimyasal boyalarla boyanması PES patogenezinde glikozaminoglikanların aşırı sentezi ve bozulmuş metabolik süreçlerinin de rol oynadığını desteklemektedir. (145, 146)

İnflamatuar yanıtın ana belirleyicilerinden olan IL-6 ve IL-8'in PES'li hastaların aköz hüümöründe diğere bireylere göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu yine antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10'un PES ile ilişkisi olduğu bulunmuştur.(147-149)

NO, vücutta çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan önemli bir molekül olup GİB'in düzenlenmesi ile oküler kan akımının kontrolünde kritik bir rol oynar. Literatürde bildirilen bir çalışmada, PES'li hastalarda serum NO seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermediğı, ancak PEG gelişen hastalarda NO konsantrasyonlarının belirgin şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum, NO seviyelerindeki azalmanın, PES'in glokoma ilerlemesi sürecinde vasküler düzenleyici faktörlerin rolünü işaret edebileceğini düşündürmektedir.(150-152)

PES'in gelişiminde çevresel ve sistemik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. PES'in kuzey enlemleri ve soğuk iklime sahip bölgelerde yaygın görüldüğü tespit edilmiştir.(153) İskandinav ülkeleri, İzlanda ve Baltık bölgesinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, PES'in bu bölgelerde gözlenen en yaygın göz hastalıklarından biri olduğunu ortaya koymuş fakat kuzey kutbunda yaşayan Eskimolarda PES'in nadir görülmesi genetik faktörlerin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.(154, 155) Bu durumun, genetik eğilim ile çevresel etmenlerin karşılıklı etkileşimi sonucunda geliştiğı düşünülmektedir.(156) Açık havada daha fazla zaman geçiren insanlarda daha fazla güneş ışığına maruziyetten dolayı PES gelişiminin kolaylaştığı tespit edilmiştir.(153, 157) Güneş ışığının ultraviöle (UV) bileşenlerine uzun süre maruz kalmanın gözdeki lens dokusunda oksidatif strese yol açarak katarakt gelişimini tetikleyebileceğı bu durumun anormal LOXL1 fonksiyonunun neden olduğu bozulmuş

elastogeneze katkıda bulunarak PES gelişimi için de rol oynayabileceği düşünülmektedir.(158-160)

Beslenme alışkanlığının PES üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, alkol, sigara, kafein gibi oksidatif stresi destekleyen faktörlerin PES ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(8) Selenyum gibi besin öğeleri içeren bir diyet, PES'in başlangıcını ve ilerlemesini geciktirebileceği ve yüksek oranda lif içeren sebze ve meyve tüketimi de düşük PES riski ile ilişki olduğu gösterilmiştir.(8, 161, 162)

Bazı çalışmalarda PES'li hastaların aköz hümründe Vitamin D Bağlayan Protein (VDBP) seviyelerinde değişiklikler gözlemlenmiştir. VDBP, beslenme yoluyla alınan veya güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenen D vitamininin taşınmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, D vitamini metabolizmasının PES ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(163, 164)

2.6.4. PEM Yapısı

Her biri 8-10 nanometre çapında olan mikrofibrillerden oluşan fibrillerden meydana gelen PEM'in, lens epiteli, kornea endoteli, iris, vasküler endotel hücreleri, siliyer epitel ve trabeküler endotel gibi gözün farklı bölümlerindeki hücreler tarafından üretildiği gözlemlenmiştir.(5) Filamentlerin paralel olarak dizilmesiyle oluşan fibrillerin, protein temel yapısına eklenen polisakkarit yan zincirlerle çevrili bir makromolekül niteliği taşıdığı da ifade edilmiştir.(165)

PEM makroskopik olarak ön segment yüzeylerinde beyaz depozitler olarak, ışık mikroskopisi incelemelerinde periodik asit-Schiff (PAS) pozitifliği gösteren eozinofilik, nodüler ya da fibriller yapılar olarak tanımlanmış, elektron mikroskopisinde ise düzensiz diziliimli ince fibrillerden oluştuğu ortaya konmuştur.(166, 167)

Profibrotik büyüme faktörleri (özellikle TGF- β 1) ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP'ler) arasındaki dengesizlik, fibrillerin üretiminin artmasına ve yıkımının azalmasına neden olarak patolojik materyalin dokularda birikerek PEM'in birikimine neden olur.(168, 169)

PEM'in biyokimyasal bileşenleri kesin bir şekilde ortaya konamamış olsa da eldeki veriler PEM'i oluşturan bileşenlerin; dokuların esnekliğini sağlayan elastik liflerin temel yapıtaşları olan elastin, tropoelastin, fibrillin-1, fibulin 2, vitronektin, amiloid P gibi moleküllerden; laminin, fibronektin, sindekan-3, TIMP3 ve trombospondin gibi diğer hücre dışı matriks bileşenlerinden; hücrelerarası iletişim ve matriks yapısının düzenlenmesinde rol oynayan mikrofibril-ilişkili glikoprotein (MAGP-1), latent TGF-beta bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi glikoproteinler ile proteoglikanlardan meydana gelir.(8, 166, 170-

172) Ayrıca transglutaminaz 2 gibi çapraz bağlayıcı enzimler, kompleman faktörleri (C1q ve C3), apolipoprotein E, clusterin gibi moleküllerin de PEM yapısında yer aldığı tespit edilmiştir.(170, 173)

2.6.5. Lateralite ve Cinsiyet Dağılımı

Genellikle her iki gözü de etkileyen PES, asimetrik bir tutulum gösterebilir yani bir gözde diğerine göre daha şiddetli olabilir.(174, 175) Tek taraflı PES olguları genellikle iki taraflı PES için öncü olduğundan, klinik olarak tek gözde belirtiler görülen olgular, mikroskopik olarak inceleme yapıldığında genellikle diğer gözün de konjonktiva ve diğer peribulbar dokularında PEM birikimi olduğu tespit edilmiştir.(176, 177) Başka bir çalışma tek taraflı PES olgularında diğer gözün periferik iris damarlarında immünohistokimyasal yöntemler ve ışık mikroskopisinde PEM'e benzeyen anormal birikimler görülmüştür.(178) Uzun dönem izlem verileri, başlangıçta unilateral seyir gösteren PES olgularının önemli bir bölümünde zaman içinde bilateral tutulumun ortaya çıktığını göstermektedir.(176, 179, 180)

Hem kadınları hem de erkekleri etkileyen PES, cinsiyet dağılımı konusunda farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalar kadınlarda daha sık görüldüğünü savunurken (161, 181-183), bazı çalışmalar erkeklerde daha sık görüldüğünü (184-186), bazı çalışmalar da kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğünü savunmuştur. (187-189)

2.6.6. Genetik

PES patogeneğinde genetik bileşenlerin kapsamlı rolü henüz tam olarak çözümlenmemiş olup, herediteye yönelik gerçekleştirilen çalışmalar değişken bulgular ortaya koymuştur.

PES'li ve sağlıklı gözler üzerinde yapılan son çalışmalar, PES'te en önemli genlerin ekstrasellüler matriks metabolizması ve stres tepkisi genler olduğunu ortaya koymuştur.(190) Ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımında rol oynayan fibrillin-1 ve elastik mikrofibrillerin , LTBP-1, LTBP-2, TGase-2 gibi genlerin ekspresyonunda önemli ölçüde bir artış olduğu görülmüştür.(190)

LOXL1 elastik liflerin yapımında ve stabilitesinde rol oynayan, yaşlanma sürecine eşlik eden elastikiyet kaybını azaltmaya yönelik koruyucu etkiler gösteren lizil oksidaz ailesindeki enzimlerden biri olup, LOXL1 geni hem PES hem de PEG için önemli bir genetik faktördür.(63, 191) LOXL1, PES'in erken evrelerinde psödoeksfolyasyon fibrillerinin birikimine ileri

evrelerinde ise elastik mikrofibrillerin (fibrillin gibi) birikime neden olur.(192) LOXL1'deki tek nükleotid polimorfizmlerinin PES ve PEG ile ilişkisi çalışmalarda kanıtlanmıştır.(193, 194)

Clusterin (CLU), hücrel stres durumlarında artış gösteren, yanlış katlanmış proteinlerin stres kaynaklı agregasyonunu inhibe eden bir glikoprotein olup PES'te bu proteinin gen ekspresyonunda azalma meydana geldiği tespit edilmiştir.(195) PES'te özellikle iris ve siliyer cisim dokusunda CLU proteinin azaldığı gösterilmiştir.(195)

Kalsiyum voltaj kapılı kanal alt birimi alfa 1 (CACNA1A) geninin polimorfizmi PES ile ilişkilendirilmiştir.(196) Psödoeksfoliatif materyalinin oluşmasında ve birikmesinde kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerin rol alması sebebiyle CACNA1A önem arz etmektedir.(196-198)

A3 adenoazin reseptörü, hücre içi sinyal iletiminde görev alan bir protein olup göz içi sıvısı üretimi ve GİB'in düzenlenmesinde rol oynar.(199) Optik sinir ve gözün diğer yapılarında glokom (özellikle de yüksek GİB ile seyreden olgularda) nedeniyle bir stres meydana gelir. A3 adenoazin reseptörünün, PES'li ve/veya glokomlu gözlerin non-pigmente siliyer epitel hücrelerinde normal ve psödoeksfoliasyon olmayan glokomlu gözlere göre yaklaşık 10 kat fazla arttığı gösterilmiştir ki bu da A3 reseptör geninin PEM ile ilişkili olduğunu kanıtlar niteliktedir.(199) Bu reseptörlerin işlev bozukluğunda PES'li bireylerde yüksek GİB'e ve glokom gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.(199)

Proteazom olgunlaşma proteini (POMP) geni, proteazomların olgunlaşmasında rol oynayan bir proteini kodlar. POMP geninin PES ile doğrudan ilişkisi olduğuna dair net bir kanıt olmamakla birlikte PES'in patogenezinde protein birikimi, ekstrasellüler matriks bozuklukları ve hücrel atıkların temizlenmesi süreçlerinin önemli bir rol alması nedeniyle proteazom fonksiyonlarıyla ilgili genlerin dolaylı etkisi olduğu düşünülmektedir.(200, 201)

Fibulin-5 (FBLN-5) geni, elastik liflerin oluşumu ve fonksiyonunda önemli bir rol oynayan bir proteini kodlar. PES, elastik liflerin yapısındaki bozuklukla ilişkili olduğundan bu genle ilişkilendirilmiştir.(202, 203) Yakın zamanda yapılan bir çalışma, FBLN5 genindeki belirli genetik varyantların PEG ile ilişkili olduğunu, ancak PES ile doğrudan bir bağlantı göstermediğini ortaya koymuştur.(202) Bu araştırmada, Hindistan kökenli bir hasta grubunda FBLN5 genindeki 13 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) incelenmiştir. Sonuçlar, rs17732466:G>A ve rs72705342:C>T SNP'lerinin PEG gelişiminde risk faktörleri olduğunu göstermiştir.(202) Özellikle rs72705342:C>T varyantının, gen ekspresyonunu azaltarak fonksiyonel bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.(202)

Semaforin 6A (SEMA6A) geni, hücreler arası sinyal iletiminde görev alan ve özellikle sinir sistemi gelişiminde akson yönlendirilmesinde önemli bir rol oynayan bir transmembran proteini kodlar.(204) PES'in patogenezinde, ekstrasellüler matriks metabolizması, ubiquitin-

proteazom sistemi ve kalsiyum sinyalizasyonu gibi çeşitli biyolojik süreçlerin rol oynadığından dolayı SEMA6A genindeki varyantların, bu süreçler üzerindeki etkileri nedeniyle PES gelişiminde risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir.(204)

Apolipoproteinler, lipid metabolizmasında önemli rol oynayan proteinlerdir ve PEm'in bileşenleri arasında yer alırlar.(205) Özellikle apolipoprotein E (ApoE), PES materyalinde saptanmış ve bu durum, PES ile Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında benzerlikler olduğunu düşündürmüştür.(205)

2.6.7. PES'in Göz Bulguları

2.6.7.1. Konjonktiva

Klinikte muayene ile konjonktivada PEM saptanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda konjonktiva damar endoteli bazal membranında PEM olabileceği gözlemlenmiştir.(115) PES hastalarında gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada konjonktivada biriken PEM'in yardımcı lakrimal bezlerin fonksiyonunu etkileyerek gözyaşı üretiminde azalmaya neden olabileceğini ve gözyaşı filmi bütünlüğünü bozarak kuru göz semptomlarına yol açabileceği gözlemlenmiştir.(206, 207)) Başka bir çalışma PES hastalarında Schirmer testi ve gözyaşı film kırılma zamanı (TBUT) gibi testlerle gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirme sonucu PEM'in trabeküler ağda birikerek GİB'i artırmasının yanı sıra, gözyaşı filmi stabilitesini de bozabileceğini göstermiştir.(208)

2.6.7.2. Kornea

Kornea endotel hücrelerinde ve descemet membranında PEM veya pigment birikimi gözlenebilmektedir. Psödoeksfoliasyonlu olgularda speküler mikroskopi bulguları, tutulum gösteren ve göstermeyen gözlerde endotel hücre yoğunluğunda azalma ile birlikte hücrelerin boyut ve şekil özelliklerinde belirgin morfolojik düzensizlikleri ortaya koymuş ve bu yapısal değişimlerin, iris dokusundaki perfüzyon azalması, ön kamara ortamında relatif hipoksi gelişimi ve kan-aköz bariyer bütünlüğündeki bozulmalarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.(209-212)

Kornea endoteli üzerindeki diffuz, nonspesifik küçük beyazımsı granüler birikintiler bazen Fuchs heterokromatik iridosiklitindeki inflamatuvar presipitatlarla

karıştırılabilir.(213) Pigmentasyon özellikle merkezi kornea endotelinde görülmekle beraber bazen krukenberg içiği ile karışabilecek şekilde gözlenebilmektedir. Ayrıca PES'li hastaların gonyoskopik muayenesinde açık açıyla birlikte Schwalbe hattında veya anteriorunda kahverengi pigment birikimi olan Sampaolesi çizgisi de bazen görülebilmektedir.(214, 215)

PES'li hastalarda korneal endotel hücrelerinde hücre yoğunluğunda azalma, polimegatizm ve pleomorfizm gibi morfolojik değişiklikler gözlenmiş ve bu hastalarda glokom gelişme dahi korneal endotelyal dekompanzasyonuna yatkınlık gösteren 'psödoeksfoliasyon keratopatisi' denilen bir durumun olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.(5, 6, 112, 117, 210, 216) Bu PES keratopatisi nedeniyle PES'li hastalarda katarakt cerrahisi sonrası korneal ödem daha sık görülmektedir.

PES'li hastalarda stromal keratosit hücre sayısının azaldığı, bazal epitel hücresi ve subbazal sinir yoğunluğu azalmasıyla psödoeksfolyasyonlu gözlerde korneal hassasiyetin daha düşük olduğu görülmüştür.(217, 218) PES'li hastaların korneal biyomekanik özelliklerini değerlendirildiği başka bir çalışmada, PES'li gözlerde korneal histerezis ve korneal direnç faktörünün azaldığı tespit edilmiştir.(219)

Santral korneal kalınlığı, bazı yayınlarda psödoeksfoliasyonlu gözlerde daha ince olduğu(220-222) bazı yayınlarda da bu gözlerde meydana gelen korneal fonksiyonel bozukluğa bağlı olarak daha kalın olduğu belirtilmiştir.(223)

2.6.7.3. Ön Kamara Açısı, Hümör Aköz

PES ve PEG'li hastalarda gonyoskopik olarak incelendiğinde çoğunlukla açık açı izlenmekle beraber trabeküler ağda yoğun bir pigmentasyon artışı görülür. Açı kapanmasının zonüler frajiliteye bağlı olarak lens-iris diyaframının öne yer değiştirmesi ve bu olgularda görülebilen ön ya da arka sineşilerin sebebiyle ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.(224, 225) PES'li olgularda pupilla hareketleri sırasında, normal bireylere kıyasla ön kamarada belirgin ölçüde artmış pigment dispersiyonu meydana geldiği bildirilmiştir. İris pigment epitel kaynaklı bu dispersiyonun iridolentiküler temas kaynaklı mı yoksa irisin kendisinden mi kaynaklı olduğu net olarak bilinmemektedir. Fakat psödoeksfoliasyonlu gözlerde görülen trabeküler pigmentasyon pigmenter glokom ve pigment dispersiyon sendromundan farklılık gösterir. Pigmenter glokom kadar yoğun olmayıp yamalı, düzensiz bir şekilde, daha sık olarak da altta birikim gösterir.(226) Psödoeksfoliasyonlu hastalarda bu pigment birikiminin yüksek GİB ve\veya glokomatöz hasar eşlik eden hastalarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(227) Pigment birikimi genellikle Schwalbe hattı boyunca yoğunlaşmakta, bazı

olgularda ise bu hattın anteriorunda kornea üzerinde bir veya birden fazla çizgi formunda izlenmekte olup, bu görünüm literatürde ‘Sampaolesi hattı’ olarak tanımlanmaktadır.(228) Bu belirti de PES’in erken bulgularından biridir.

PES’li hastalarda PEM’in birikimi proinflatuar sitokinlerin (TNF-a, IL-6 gibi) ve oksidatif stresin artmasına yol açarak kan-aköz bariyerinin geçirgenliğini artırır.(229) Kan-aköz bariyer bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak aköz hümörün protein içeriğinde artış meydana gelebilmekte (plazma proteinlerinin aköz hümöre sızması ve inflamasyonun artması) ve buna paralel olarak ön kamarada flare oluşumu gözlenebilmektedir.(230)

Yapılan bir çalışmada PES ve PEG hastalarının aköz hümöründe MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin arttığı, ancak endojen olarak aktif MMP-2 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu dengesizlik, anormal matriks birikimine ve kan-aköz bariyerinin bozulmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.(231)

2.6.7.4. İris ve Pupilla

PES’in erken döneminde görülebilen iris tutulumu dikkatli bir muayene ile PEM en belirgin olarak pupiller sınırdaki beyazımsı, kepek benzeri küçük noktacıklar şeklinde görülebilmektedir. Pupil sınırı dışında iris yüzeyinde ve kriptalarda da görülebilir.(232) PEM, iris stromasında, iris pigment epiteli üzerinde, dilatatör ve sfinkter kasları içinde ve iris kan damarlarında birikim gösterebilir ve bu yapıları dejenerasyona uğratabilir.(233)

Psödoeksfolyasyon, iris sfinkteri üzerindeki pigment epitelinden pigment kaybı, pupiller ruff kaybı, iris yüzeyine pigment çökmesi ve pupiller sınırın transillüminasyon defekti ile ilişkilidir.(224) Pupil hareketleri nedeniyle oluşan karakteristik ‘güve yeniği’ şeklindeki iris translüminasyonu, irisin pigment epitelinin aşınmasıyla ortaya çıkmaktadır.(206, 234)

İriste PEM birikmesiyle stroma kalınlığındaki artışa bağlı olarak rijit bir görünüm, posterior sineşi, zayıf pupil dilatasyonu gibi durumlara sebep olmaktadır.(234, 235) PES hastalardaki zayıf pupil dilatasyonu, sfinkter ve dilatatör kasların hipoksik kalması nedeniyle oluşan atrofiden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. PES’li hastalarda pupil dilatasyonunun zayıf olması nedeniyle olası cerrahi planlama ve uygulama sırasında özel önlemler alma açısından önemlidir.

PES’li hastalarda yapılan çalışmalarda, pupilla çaplarında ve reaksiyonlarında da belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. Yapılan bir araştırmada, PES ve PEG olan hastaların skotopik, mezopik ve düşük fotopik koşullardaki pupilla çaplarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu değerin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiş

ve ayrıca, pupilla kontraksiyon amplitüdünün PEG grubunda, PES ve kontrol gruplarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.(236, 237) Bu bulgular, PES'in pupilla kaslarının fonksiyonlarını etkileyerek pupilla dinamiklerinde bozulmalara neden olabileceğini göstermektedir.(237)

İris damarlarında biriken PEM, bu damarların endotel duvarında pencereleme, incelmış hatta kısmen kaybolmuş bir bazal membran, damar lümeninde daralma ve tıkanması sonucu hipoperfüzyon geliştirebilir ve ileri evrelerde vasküler yapıların tamamen dejenerasyonu ile hayalet damar oluşumuna yol açabilir.(117, 238) PES'li gözlerin ön kamaralarındaki hipoksinin sebebinin de iris damarlarındaki bu dejenerasyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Hipoksik durum, iriste kollateraller ve özellikle pupiller alanda neovasküler damarlar oluşumuna yol açabilmektedir.(239) Bu yüzden farmakolojik olarak dilate edilen posterior sineşili neovaskülarizasyon gelişen bir gözde, yüksek GİB ile birlikte mikrohifema meydana gelebilir.(233)

Iris indosiyanın yeşili anjiyografisi (ICGA) ile iris vasküler dolaşımını incelemek amacıyla yapılan çalışmalarında; hipofloresan alanlar (non-perfüze bölgeler), mikrovasküler dolaşımda yavaşlama olduğunu gösteren geç dolum süresi, vasküler tonusta bir artış ya da yapısal daralma (fibrozis, hipertrofik değişiklikler) sonucu damar kalibrasyonunda azalma, iris damarlarında dallanma açıları bozulmalar, anormal yönelmeler, düzensiz damar konturları, bazı damarlarda ani kesilmeler, dallanma kaybı veya anastomoz eksikliği gibi damar düzensizlikleri ve dallanma kusurları, damar geçirgenliğinde artış ve endotel hasarı ile ilişkili lekelenme (staining) ve geç fazda geri sızıntı tespit edilmiştir.(240)

2.6.7.5. Lens

Klinikte lensin ön kapsül yüzeyindeki PEM'in varlığı PES'i tanımlamada en tipik faktördür. PEM, preekvatoryel lens epitel hücreleri tarafından aktif bir şekilde üretilen tek lens bölgesidir.(241, 242) PES'in erken evrelerinde ön kapsül yüzeyinde elektron mikroskobu ile görülebilen PES'in öncüsü olduğu düşünülen prekapsüler mikrofibril tabakası bulunur ve bu birikim zamanla artarak klasik PES görünümünü alır.(233) Yeterli pupil dilatasyonu yapılmadığı takdirde gözden kaçabilen lensin ön yüzeyindeki PEM üç farklı bölgeden meydana gelir:

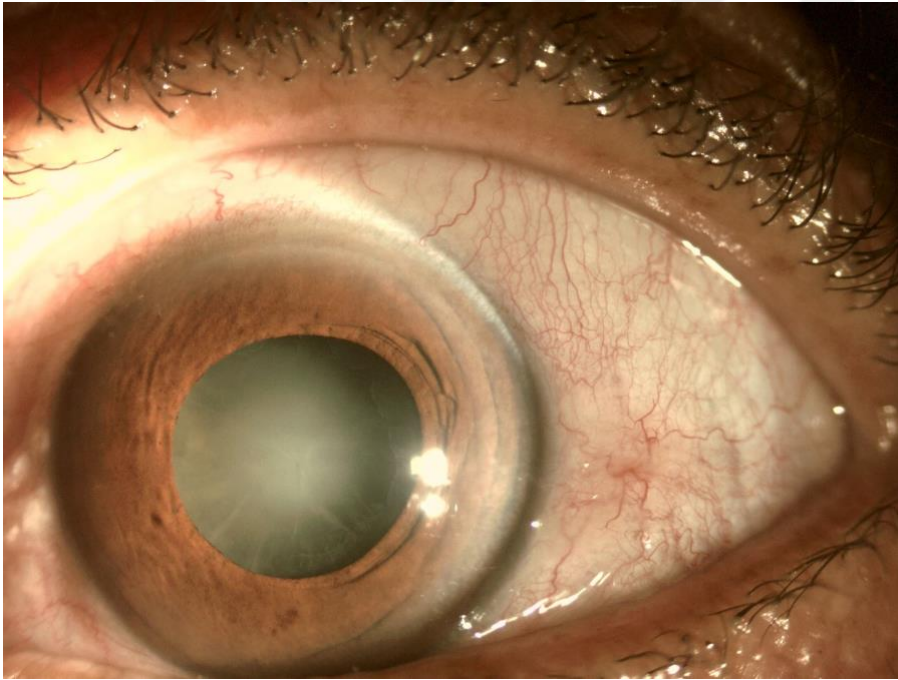
1. Santral Alan: PES'li hastaların % 20'sinde görülemeyebilen, ayırt edilmesi zor olan ve genellikle erken aşamada görülebilen bu bölge farmakolojik dilatasyon yapılmadığında tanısı yüksek olasılıkla atlanabilmektedir. Boyutu yaklaşık olarak fizyolojik pupil çapındadır.

2. Saydam (Şeffaf) Alan: Pupillanın fizyolojik hareketiyle irisin lens yüzeyine sürtünmesi sonucu kapsülün PEM'den temizlenmesiyle oluşan bölgeye denk gelmektedir.

3. Periferik Alan: Hemen hemen tüm PES'li olgularda gözlemlenen bu bölge granüler görünümündedir. Bu bölge iris hareketleri nedeniyle iris pigment epiteli tarafından biriktirilen nodüler agregatlardan meydana gelir.(5, 233, 241, 242)

PES'li gözlerde katarakt oluşumu arasında yakından ilişkili olup en sık ilişkilendirilen katarakt tipi nükleer sklerozdur.(243) PES'te katarakt gelişimi lens metabolizmasının bozulması, artmış oksidatif stres, oküler iskemi gelişimi, büyüme faktörlerinde artış veya aköz hümörde askorbik asit düzeylerinin azalması ile açıklanabilir.(5, 8, 244, 245) Bunun yanında subkapsüler katarakt ve kortikal katarakt da bu hastalarda sık görülmektedir.(246-248)

PES'li gözlerde zonüler zayıflığa bağlı olarak fakodenezis olasılığı da artmıştır.(249) Biriken PEM miktarı ile fakodenezis olasılığı artmaktadır.



Şekil 1. Kliniğimizden bir hastaya ait lens ön kapsülünde PEM birikimi

PES'li hastalarda katarakt cerrahisi planlandığında en başta pupil dilatasyonundaki zorluk olmak üzere sığ bir ön kamara, zayıf zonüller, fakodenezis, lens desantrasyonu, kapsüller frajilite gibi durumlar planlanan cerrahinin komplikasyon riskini arttırarak arka kapsül rüptürü, vitreus kaybı ve bunlara bağlı olarak göziçi lens sublüksasyonu, artmış retina dekolman riskine,

sekonder göz içi lens implantasyon ihtiyacına neden olmaktadır.(249-253) Erken postoperatif artmış GİB, uzun süreli postoperatif inflamasyon, korneal ödem, fibrinoid reaksiyon, artmış kapsül opasifikasyonu riski, posterior sineşi ve makula ödemi, kapsüler kontraksiyon ve fimozis de sıklığı artan komplikasyonlar arasındadır.(245, 250, 254, 255) Bu yüzden PES’li hastalarda cerrahi öncesi detaylı bir değerlendirme yapılarak, pupilla dilatasyonu, zonüler stabilite ve lens pozisyonu dikkatlice incelenmelidir.

Pupilla dilatasyonunu artırmak için gerekirse mekanik dilatatörler veya iris ekartörleri; zonüler desteği sağlamak için kapsüler germe halkaları kullanılabilir. PES’li gözlerde katarakt cerrahisi, deneyimli cerrahlar tarafından ve gerekli ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmelidir.(256)

2.6.7.6. Siliyer Cisim ve Zonüller

PEM’nin, özellikle siliyer cismin nonpigmente epitelinde ve zonüllerin yüzeylerinde birikme eğilimi göstererek zaman içinde zonüler yapının bütünlüğünü bozduğu ve belirgin zonül hasarına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Tek taraflı PES olgularında da etkilenmeyen gözlerde yapılan muayenelerinde çoğunun zonüllerinde veya siliyer cisimlerinde PEM materyaline rastlanmıştır.(257) PEM içerisinde katepsin B, asit fosfataz ve matriks metalloproteinazlar gibi lizozomal enzimlerin immunhistokimyasal olarak tespit edilmesi zonüllerde oluşan parçalanmaya proteolitik mekanizmaların neden olduğu düşünülmektedir.(6, 113, 249) Zonüllerde, direk hasarın yanında enzimatik zonülolizis etkisiyle zonülopati ve zonüler instabilite meydana gelir.(126) PES ve PEG hastalarında oluşan bu hasar neticesinde; zonüler zayıflık, zonüler diyaliz, fakodenezis, spontan lens sublüksasyonu, iris-lens diyaframının öne gelmesi ve bu durumlar nedeniyle göz içi cerrahisinde artmış komplikasyon riski meydana gelmektedir.(117, 228, 258)

2.6.7.7. Vitreus ve Retina

Katarakt operasyonu sonrasında vitreusun ön kısmında, ön hyaloidin üzerinde ve arka kapsül üzerinde; arka kapsülün bütünlüğünün bozulduğu katarakt cerrahisi sonrası göz içi merceği arka yüzeyinde ve vitreus içinde PEM’in varlığı gösterilmiştir.(6, 175, 254, 259)

Kolobolis ve ark’nın. yapmış olduğu çalışmada, PES ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiş olup, bu birlikteliğin yaşın ilerlemesi,

nutrisyonel özellikler, solar radyasyona maruziyet ve iris pigmentasyonundaki farklılıklar gibi çevresel ve biyolojik değişkenlerle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.(128)

PES’li gözlerde vitreoretinal arayüz anomalileri ve posterior vitreus dekolmanı (PVD) insidansının incelendiği bir vaka-kontrol çalışmasında, PES’li gözlerde epiretinal membran ve incomplete PVD oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.(260)

Ayrıca PES’li olgularda katarakt cerrahisi sırasında artmış vitreus kaybı oranı ve postperatif posterior kapsül opasifikasyonu için daha sık Nd:YAG kapsülotomi ihtiyacı nedeniyle bu hastalarda retina dekolman riski yüksektir.(261)

OKT-A kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, PES’li gözlerde retinal ve koroidal mikrovasküler yapılar detaylı olarak incelenmiş ve histopatolojik analizler, PEM’in vasküler yapılarda birikerek retinal ven tıkanıklığı, iris hipoperfüzyonu, anterior segment hipoksisi, retinal arter tıkanıklığı ve neovasküler glokom gibi çeşitli patolojilere katkıda bulunabileceğini göstermiştir.(261, 262)

2.6.7.8. Optik Sinir

OHT ve PES olgularını karşılaştıran çalışmalarda, göz içi basıncı ile görme alanı parametrelerinde belirgin bir fark saptanmamasına karşın, PES’li gözlerde optik sinir başının daha soluk bir görünüm sergilediği gözlemlenmiş (263) ve PES’li gözlerin optik disk boyutunun normal bireylerle karşılaştırıldığında daha küçük olduğu bildirilmiştir.(264, 265)

PES ve PEG’li gözlerde optik sinir başı çevresindeki damar yoğunluğunun azaldığının gösterildiği çalışmalarda özellikle, peripapiller kılcal damar yoğunluğundaki düşüş, retinal sinir lifi tabakası kalınlığında incelme ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.(266) PES’li gözlerin retina sinir lifi tabakası kalınlığının sağlıklı bireylere göre bariz bir şekilde incelendiği birçok çalışma ile teyit edilmiştir(267, 268) ve PES’li hastalarda erken glokomatöz hasarın retina sinir lifi tabakası (RSLT) incelenmesiyle tespit edilebileceğini göstermiştir.(268)

Yapılan başka çalışma, PES’li gözlerde erken glokomatöz değişikliklerin mevcut olabileceğini vurgulayarak, normal GİB düzeylerine rağmen bu hastalarda optik çukurluk alanının ve C/D oranının artış gösterdiği bildirilmiştir..(269)

2.6.7.9. Sistemik Bulgular

PES, yalnızca göz içi yapılarda değil aynı zamanda sistemik dolaşım, bağ dokusu, nörolojik sistem ve vasküler yapılar üzerinde de etkili olan çok yönlü bir sendromdur. Göz dışı pek çok dokuda PEM birikimi elektron mikroskopisi ile tespit edilmiştir. PEM'in deri, akciğer, karaciğer, kalp, böbrek, mesane, safra kesesi, beyin, kan damarları, ekstraoküler kaslar, orbitanın bağ dokusu ve meninksler gibi birçok ekstraoküler dokularda gösterilmiştir.(115, 116, 270)

PES'in en yaygın sistemik hastalık ilişkisi kardiyovasküler anormalliklerdir. PEX ile vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde, PEX hastalarının koroner kalp hastalığı riskinin %61 oranında arttığı, serebrovasküler hastalık riskinin %59 artırdığı, aort anevrizması riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir.(271) PES'in koroner arter hastalığı (KAH), inme ve hipertansiyon ile ilişkisini gösteren başka bir çalışma PES'li hastalarda antihipertansif ve KAH için ilaç kullanımının daha yüksek olduğunu saptamıştır.(113)

Metiyonin metabolizmasında ortaya çıkan bir amino asit türevi olan homosistein, yüksek düzeye ulaştığında endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve bağ dokusu zayıflığı ile ilişkilendirilir. PES'li bireylerde homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu durum PES'in sistemik vasküler bileşenleriyle örtüştüğü görülmüştür.(272, 273)

PES'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, pelvik organ prolapsusu ve indirekt inguinal herni gibi non-vasküler sistemik hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, elastik lif oluşumu ve yeniden şekillenmesinde önemli bir enzim olan LOXL1'in düzensiz ekspresyonuyla açıklanabilir.(274-277)

PES'in bilişsel işlev bozukluğu ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (278, 279) ve yapılan bir çalışma PES'li hastalarda Alzheimer ile ilişkili demans görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.(279)

PES ile depresyon arasında da bir ilişki olduğu gözlemlenmiş ve bir çalışmada, PES'li bireylerde antidepresan ilaç kullanım sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur.(280)

PES'li hastalarda işitme kaybı ve denge problemleri gibi vestibülokoklear sistemle ilgili sorunların da bildirildiği çalışmalarda glokom eşlik etsin veya etmesin PES'li hastaların önemli bir kısmında, normal popülasyona kıyasla sensörinöral tipte işitme kaybının daha sık izlendiği rapor edilmiştir.(281-283)

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1.Ön Segment Görüntüleme Yöntemleri

Glokom hastalarında ön segment yapılarının doğru bir şekilde tanımlanması (ön kamara derinliği, ön kamara açısı, iris konfigürasyonu, lens pozisyonu, pigment, psödoeksfolyasyon, neovaskülarizasyon gibi patolojik bulgular) muayenenin önemli bir parçasını oluşturur. Glokom hastalarının ön segment değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması nedeniyle yarıklı lamba biyomikroskopisi ve gonyoskopi yöntemi tercih edilir. Fakat bu iki yöntemle ön segment yapılarının değerlendirilmesi gerek hekimin deneyimine bağlı olması gerek ön segment yapılarının bu iki yöntemle muayenesini zorlaştıran durumların (korneanın saydamlığının bozulması, kaybolması, ön kamara açısının değerlendirilmesine engel olabilecek hipopiyon veya hifema varlığı, pupil bloğu, plato iris konfigürasyonu veya lense ait patolojiler) olabilmesi nedeniyle objektifliği sınırlıdır. Yeni ön segment görüntüleme yöntemleri sayesinde bu tür klinik durumların değerlendirilmesinde de daha objektif ve kantitatif sonuçlar elde edilmektedir. Ön Segment Optik Koherens Tomografi (AS-OCT), Ultrason Biyomikroskopisi (UBM), Scheimpflug Kamera Sistemleri (Pentacam), Pakimetri, İOL Master ve Tarayıcı Periferik Ön Kamara Derinlik analizörü (SPAC Depth Analyzer) gibi yöntemler bu amaçla kullanılan sistemlerdir.

2.7.1.1. Ön Segment Optik Koherens Tomografi

AS-OCT, OCT'nin uyarlanmış bir biçimi olup oküler yüzey ve ön segmentteki yapıların ve hastalıklarının klinik bakımı ve bilimsel araştırması için kullanılmaktadır. Ön segment yapılarının incelenmesi, hem ön segmente özel olarak geliştirilmiş cihazlarla hem de arka segment OKT makinalarının bir kısmına ön segment modülü veya kornea anterior modül yerleştirilerek mümkün olmaktadır. AS-OCT ile 5-10 µm aksiyel ve 15-20 µm transvers rezolüsyonu ile ön segment yapıları görüntülenebilmektedir.

AS-OCT glokom hastalığında ön segment ve açı incelenmesinde önemli bir yere sahip olup, açı değerlendirilmesinde altın standart yöntemi olan gonyoskopinin aksine non-kontakt olması en büyük avantajıdır.(284) Ayrıca AS-OCT ile ön kamara derinliği, açı elemanlarının değerlendirilmesi, gonyoskopiye oranla daha objektif bir şekilde açı derecesinin değerlendirilmesi, iris kalınlığı, iris alanı, iris kurvaturu, lens vault, patolojik iris morfolojileri,

primer kapalı açılı glokomda gonyoskopi ile izlenmesi mümkün olmayan birçok parametrenin değerlendirilmesi, glokom cerrahisi sonrası non-kontakt olması sebebiyle ön segment incelenmesi (trabekülektomi cerrahisi sonrası bleb morfolojisinin değerlendirilmesi, sklera flebinin pozisyonunun belirlenmesi, ExPRESS implantı, glokom valv implantı ve MIGS için kullanılan mikroşant cihazlarının aç ve konjonktiva pozisyonunu ve lümeninin değerlendirilmesi) ve santral kornea kalınlık ölçümü yapılmaktadır.(285-291)

2.7.1.2. Ultrason Biyomikroskopisi

UBM, 35–50 MHz frekans aralığında ve yaklaşık 4–5 mm penetrasyon derinliğine sahip ses dalgalarını kullanarak, gözün 5 mm derinliğe kadar uzanan ön segment yapılarının yüksek çözünürlükle incelenmesine olanak sağlamaktadır.(292) UBM iris, arka kamara, siliyer cisim, zonüller ve lens arasındaki bağlantının incelenmesini ve bu sayede glokomun tipinin belirlenmesine yardımcı olur. Dokuları in-vivo pozisyonlarında inceleyebilme imkanı sunan UBM, iridokorneal açının değerlendirilmesinde gonyoskopi kadar değerli olduğu hatta kornea ödeminin olduğu durumlarda da uygulanabilir olması gonyoskopiden üstünlüğünü göstermektedir.

UBM ile glokom hastalarında yapılan çalışmalarda özellikle plato iris ve pupiller blok glokomlarını daha anlaşılır düzeye getirmiştir.(293-295)

2.7.1.3. Scheimpflug Kamera Sistemleri (Pentacam)

Scheimpflug prensibi, fotoğrafçılıkta yaygın olarak kullanılan geometrik bir kural olup bu kavram ilk olarak 1901 yılında Jules Carpentier tarafından tanımlanmış ve 1904 yılında Theodor Scheimpflug tarafından geliştirilmiş bir fotografik tekniktir.(296) Mercek düzlemi ve görüntü düzlemi paralel olduğunda doğrusal bir nesne mercek düzlemine paralel bir odak düzlemi oluşur ve böylece tamamen görüntü düzlemine odaklanabilir fakat nesnenin olası görüntü düzlemine paralel olmadığı bir durumda görüntünün tamamını görüntü düzlemine paralel bir düzleme odaklamak mümkün olmadığından Scheimpflug ilkesi, odak düzlemini eğerek bu sorunu çözer.

Pentacam, göz etrafında birlikte dönebilen Scheimpflug kamerasından ve bir yarık aydınlatma sisteminden (mavi LED 475 nm) oluşan kombine bir cihazdır. Scheimpflug

teknolojisini kullanan Pentacam, gözün ön segmentinin hızlı bir analizi yapılabilmektedir. 2 saniyede 50 ön segment yarık görüntüsü ve yaklaşık 500 ölçüm alınabilir.

Pentacam cihazı ile keratometri, keratokonus değerlendirme ve sınıflandırması, kornea ön ve arka elevasyon haritaları, merkezi kornea kalınlığı ve buna bağlı GİB düzeltici 4 formülle düzeltilmiş GİB değerleri, ön kamara derinliği, kornea ve ön kamara hacmi, iridokorneal açısı, pupilla çapı ve lens (ön-arka kalınlığı, katarakt yoğunluğu) hakkında bilgi verebilmektedir.(297-299)

Kantitatif ölçüm imkanı sağlaması, kullanım kolaylığı, korneaya temas gerektirmemesi, lokal anestezi gerektirmemesi, hızlı ölçüm alması, korneanın tüm lokalizasyonlarındaki kalınlığını belirlemesi ve yüksek tekrarlanabilirlikte olması en önemli avantajlarındanıdır.(300, 301)

2.7.1.4. Pakimetri

Glokomlu olguların tanı ve tedavisi açısından santral korneal kalınlık değeri önemli bir klinik belirteçtir.(302, 303) Pakimetri de kornea kalınlığı ölçümünde günümüzde altın standart bir yöntem olup optik ve ultrasonik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

Ultrasonik değerlendirme sırasında A-mod tekniği ile yaklaşık 10 MHz frekansta çalışan bir dönüştürücü kullanılmaktadır. Ultrasonik probun korneaya direkt olarak teması gerektiğinden hastaların işlem öncesinde korneal anestezi gerekmekte ve temastan dolayı korneal abrazyon ya da enfeksiyon gibi riskler bulunmaktadır. Ayrıca ultrasonik korneal pakimetrlere gözyaşı film değişikliği, korneaya fazla bası yapılması ve probun nereye yerleştirildiğine bağlı olarak farklı sonuçlar verebildiğinden işlemi gerçekleştiren teknisyenin tecrübesi, sonucun doğruluğunu etkilemektedir.(304, 305)

Optik yöntemin ise non-kontakt olması sebebiyle daha avantajlı olup korneal kalınlığın değerlendirilmesinde daha objektif sonuçlar verebilmektedir.(304, 306)

2.7.1.5. İOL Master

İOL Master, optik biyometri teknolojisini kullandığı ilk ticari cihaz olup İOL ölçümünde parsiyel koherans interferometri tekniği kullanır.(307)

Bu cihaz ile korneal radius (K) değerleri, santral korneal kalınlığı, white-to-white (WTW) uzunluğu, ön kamara derinliği, pupila çapı, lens kalınlığı ve aksiyel uzunluğu ölçülebilmektedir.(308)

2.7.2. Optik Sinir ve Retina Sinir Lifi Tabakası Görüntüleme Yöntemleri

Geri dönüşümsüz retinal ganglion hücre kaybı, optik sinir başı (OSB) çukurlaşmasının yanı sıra fokal ve difüz RSLT kaybı olarak kendini gösteren glokom, birçok hastada görme alanı kaybından önce optik sinir hasarının geliştiği gösterildiğinden OSB ve RSLT görüntüleme, glokom hastalarının tanı ve tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.(87) OSB ve RSLT'nin klinik muayenesi subjektif olduğundan ve gözlemciler arası yorum farklılıkları ortaya çıkabildiğinden, OSB hasarının objektif, kantitatif, tekrarlanabilir, güvenilir ve hızlı biçimde değerlendirilmesi glokomun erken tanısı ve hastalık progresyonunun izlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

Bu yapılara yönelik görüntüleme yöntemleri hem yapısal hem de fonksiyonel değerlendirme sağlar.

RSLT'de atrofi, nöroretinal rimde incelme, C/D oranı, optik çukurluğun artması gibi glokoma özgü erken yapısal değişiklikleri objektif ve kantitatif biçimde değerlendirebilen görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş olup Optik Disk Stereofotografi, Heildelberg Retinal Tomografi (HRT), OKT, OKT-A bunlardan en önemlilerindendir.(309)

2.7.2.1. Optik Disk Stereofotografi

Glokomun tanı ve tedavisinde klinik uygulamalarda optik sinire ait C/D oranı en fazla kullanılan parametre olup ve bunun ifadesi muayeneden muayeneye, kişiden kişiye değişiklik gösterebildiğinden bunu objektif hale getirmenin yolu fotoğraflamadır. Optik disk stereofotografi, ülkemizde pek kullanılmasa da OSB görüntülemesinde altın standart yöntem olarak yerini koruyan, OSB'nin üç boyutlu tam renkli görüntüsünü sağlayan ve klinik pratikte glokom şüpheli hastalarda yapısal hasarı objektif olarak belgelemek amaçlı en sık kullanılan basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir.(309-311) Bu yöntem sayesinde OSB'nin üç boyutlu ve iki boyutlu alan, derinlik ve hacim değişkenleri hesaplanabilir hale gelmiştir.(312)

İlerleyen dönemlerde klinikte uygulamada özellikle konfokal tarayıcı laser oftalmoskopların kullanıma girmesiyle optik disk stereografilerin kullanımı azalmıştır.

2.7.2.2. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi)

HRT, OSB ve arka segment yapılarını üç boyutlu olarak görüntüleyip ve bu görüntüler üzerinden kantitatif analiz yapılmasına imkan tanıyan konfokal lazer tarayıcı bir sistem olarak geliştirilmiş olup, 1992 yılından bu yana glokom tanısında geniş ölçekte kullanılmaktadır.(313)

Temel olarak glokomatöz gözlerde optik sinir başının değerlendirilmesi için kullanılsa da makula hastalıklarının tanısında da yararlı olan bu cihaz, optik disk ve retina yüzeyine yönlendirilen lazer ışınının bu dokulardan cihaza geri yansıyan miktarının ölçümüne dayanır. 670 nm dalga boyunda diyot lazer ışını yayarak retina yüzeyini yatay (x), dikey (y) ve optik sinire dik doğrultuda (z) ardışık kesitler halinde tarayarak, her biri 384×384 piksel olan 64 koronal düzlemden (4 mm'lik derinlik alanında, her 1 mm'lik segment için 16 kesit olacak şekilde) oluşan kesitler oluşturarak çalışır ve daha sonra bu kesitler retina ve OSB yüzey topografisinin yükseklik ölçümlerini sağlamak için yeniden birleştirilerek üç boyutlu görüntü elde edilir.(309, 314-316) Elde edilen verilerden iki ayrı harita oluşturulur: Bunlardan ilki, retina ve optik sinirin yükseklik değerlerine dayalı olarak hazırlanan topografik haritadır; bu haritada yalancı renk kodlaması kullanılarak parlak tonlar daha derin bölgeleri, koyu tonlar ise daha yüksek alanları temsil eder. İkincisi ise, optik sinir ve retina yüzeyinden yansıyan ışığın yoğunluğuna göre oluşturulan reflektans haritasıdır; burada yüksek yansımaya gösteren alanlar açık renklerle, nöroretinal rim gibi düşük yansımaya gösteren alanlar ise koyu renklerle ifade edilir ve ortaya çıkan görüntü optik disk fotoğrafına benzer bir görünüm sunar.(314, 317)

HRT'de görüntü kalitesi, mikron birimi üzerinden hesaplanan standart sapma değeri ile ifade edilip genel olarak; standart sapması 20 ile 30 μm arasında olan görüntü iyi, standart sapması 30 ile 40 μm olan görüntü kabul edilebilir ve standart sapması 40 ile 50 μm olan görüntü zayıf olmak üzere üç alt grup olarak sınıflandırılır ve klinik uygulamada, standart sapması yaklaşık 40 μm 'ye kadar olan görüntüler değerlendirilebilir kabul edilmekte; bu eşik değerin üzerindeki standart sapma değerlerine sahip görüntüler ise analiz için uygun görülmemektedir.(318)

Cihazın en güncel versiyonu olan HRT III olup, yazılımında disk alanı, rim alanı ve hacmi, çukurluk şekil indeksi, kontür çizgisi boyunca ortalama yükseklik değişimi ve ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı gibi toplam 22 adet stereometrik parametreyi içermekte ve glokom tanısında en önemli 5 parametre şu şekilde sıralanmıştır: rim alanı (mm^2), rim hacmi (mm^3), çukurluk şekil indeksi (cup shape measure), kontür yükseklik değişimi (height variation contour) (mm) ve ortalama RSLT kalınlığı (mm).(319)

Ayrıca cihaz Lineer diskriminant fonksiyonu (LDF), Moorfields Regresyon Analizi (MRA), Glokom Probabilite Skoru (GPS) gibi analiz yöntemleriyle birtakım hesaplamalarla görüntünün normal veya normal dışı olduğunu ayırt etmeye yardımcı olur.

HRT ile birlikte görme alanı testinin tek cihaz üzerinden gerçekleştirilebildiği HRT-HEP modeli geliştirilmiş ve bu sayede bu cihazla yapılan değerlendirme sonucunda, optik sinir başı ve ilişkili dokulara ait yapısal ve fonksiyonel özellikleri yansıtan kapsamlı haritalar elde edilmektedir. (319)

Yapılan çalışmalarda OSB'nin glokom normal ayırımını sağlamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre HRT daha başarılı bulunmuştur.(319)

2.7.2.3. Optik Koherens Tomografi

OKT; optik tabanlı bir görüntüleme yöntemi olup yakın-infrared ışığın düşük kohorens inferometrisini kullanarak doku hakkında histolojik kesitlere benzer bir çözünürlükte görüntüler sağlamaktadır.(320) Yaklaşık 800 nm dalga boyundaki infrared ışığın dokulara iletilmesiyle, farklı kırılma indislerine sahip bu dokulardan geri dönen sinyallerin yansıma özellikleri, gecikme süreleri ve yoğunlukları ölçülerek işlem gerçekleştirilerek makulaya sanal optik biyopsi imkanı sağladığından dolayı glokomun tanısı ve izleminde (optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasındaki değişiklikleri hasta henüz asemptomatik iken tespit ederek glokomun erken evrelerinde teşhis edilmesi), retinal hastalıkların ve çeşitli nörooftalmolojik hastalıklarda tanı, tedavi ve takibinde kullanışlı görüntüleme testi haline gelmiştir.(320, 321) OKT, retinada optik disk ve makula gibi temel yapıların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesine olanak tanınmasının yanı sıra, ön segment, retina sinir lifi tabakası, fotoreseptörler, retina pigment epiteli ve koroid gibi pek çok anatomik yapının detaylı olarak incelenmesini de mümkün kılmaktadır.

OKT tekniği ve teknolojisini ilk kez Massachusettes Teknolojisi Enstitüsü'nde fizik profesörü Dr. Fujimoto ve Huang tarafından 1991 yılında yayımlanan makalesiyle tanıtmıştır.(322) Fujimoto o dönemde femtosaniye lazerler üzerinde çalışmalar yapmaktadır. Femtosaniye lazerlerin klinik uygulamalar için hem hacimli hem de yüksek maliyetli olması nedeniyle, Huang benzer duyarlılıkta ölçüm sağlayabilen, daha kompakt ve ekonomik bir diyet lazer tabanlı interferometre geliştirmeye yönelik çalışmalar yapmış; ortaya konan ve **optik koherens domain interferometri** olarak adlandırılan bu yöntemin, retina ve diğer oküler dokuları mikron düzeyinde çözünürlükle ve noninvaziv olarak görüntüleyebilen yeni bir teknoloji olduğunu belirtmiştir.(322) Dokulardan geri yansıyan ışığın koherens özelliklerini

analiz ederek kesit görüntüleri elde etmesi nedeniyle bu yöntem **optik koherens tomografi** olarak adlandırılmıştır.

Oftalmolojideki ilk klinik uygulaması ise, Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde ön segment değerlendirmesi, retina hastalıklarının tanısı ve glokom yönetimi kapsamında gerçekleştirilmiştir.(323) OKT'nin oftalmolji dışında özellikle başta dermatoloji, kardiyovasküler ve onkoloji olmak üzere kas iskelet sistemi, diş yapılarının görüntülenmesi, üst solunum yolu şeklinin kantitatif haritalanması gibi klinik uygulamalarda kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.(324-333)

2.7.2.3.1 Optik Koherens Tomografide Temel Fizik Prensipleri

OKT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer; ultrasonografide dokuların akustik geri yansıma özellikleri ses dalgalarıyla (yaklaşık 1500 m/sn) değerlendirilirken, OKT'de dokuların optik geri yansıma özellikleri ışık dalgalarıyla (yaklaşık 300 000 km/sn) analiz edilmektedir.(334) OKT, düşük koherensli kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (superlümnesent) 840 nm diod lazer ışığının interferans prensibine dayanan, mikrometre düzeyinde çözünürlük (1-15 mikron (μm)) sunan ve böylece histolojik incelemeye benzer detaylı görüntüler elde edilmesine olanak tanıyan, non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olup aynı zamanda ultrasonografiden farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmeyen nonkontakt görüntüleme sistemidir.(334, 335)

Dokulara iletilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan 840 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme süresi ile şiddetinin ölçülmesi sayesinde, B-scan ultrasonografiye benzer ancak çok daha yüksek çözünürlükte kesit görüntüleri elde edilebilmektedir.(322) Ancak ışık hızının son derece yüksek olması nedeniyle dokulardan yansıyan gecikmenin doğrudan ölçülmesi mümkün olmadığından, bu gecikme süresi referans bir örnekten dönen sinyalle karşılaştırılarak belirlenmektedir.(322) Cihazda bulunan düşük koherensli Michelson interferometre sayesinde zaman ve uzaklık ölçümü yapabilmektedir.(322) İnterferometrede; örnek, referans, ışık kaynağı ve alıcı kolu vardır. Superluminesent diod lazer cihazı tarafından göze gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık, ışın ayırıcı tarafından yarısaydam bir aynadan geçip ikiye ayrılarak ilk yarısı oküler ortama diğer yarısı ise dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına yönlendirilmektedir. Oküler ortama giren ve farklı katmanlardan yansıyan ışın ile referans aynasından yansıyan ışınlar birbirleriyle karşılaştığında birleşir ve bu birleşme neticesinde

oluşan interferans sinyali alıcı kolu tarafından tespit edilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek farklı derinliklerdeki yapıların analizi yapılabilmektedir.(335) Referans aynanın ileri-geri hareketi sırasında algılayıcıya ulaşan sinyallerin genlikleri kaydedilerek, dokudaki yaklaşık 500 farklı noktanın optik yansıtıcılık profili derinlik eksenine karşılık gelecek biçimde eşleştirilir ve bu süreç sonucunda A-tarama verisi oluşturularak ardışık 100 A-tarama görüntüsünün 2.5 saniyede birleştirilmesiyle B-tarama görüntü elde edilir.(335)

OKT'nin birkaç türü bulunup 1990 yıllardan günümüze kadar Time-Domain OKT (TD-OKT), Spektral- Domain OKT (SD-OKT), Swept-Source OKT (SS-OKT) şeklinde türleri gelişmiştir. İlk OKT sistemlerinde (OKT 1,2,3) 'time domain' denilen teknoloji kullanılarak zaman değişkenine göre işlem yapılmıştır. Dokuların derinlik bilgisi referans koldaki aynanın mekanik hareketiyle elde edildiğinden dolayı B-tarama görüntüsünün elde edilmesi için her bir derinlik için ayrı ayrı ölçüm yapılması gerektiğinden hem zaman almakta hem de göz hareketlerinden doğan artefaktlardan etkilenmektedir.(335) TD-OKT'nin aksiyel çözünürlüğü yaklaşık olarak 8-10 μm 'dir.

Fourier-Domain OKT (FD-OKT), SD-OKT ve SS-OKT olmak üzere iki alt kategoriye ayrılır. FD-OKT'de, tek bir ışın alıcısından yararlanmak yerine, örnek ve referans kollarından geri dönen ışığın oluşturduğu interferans desenindeki spektral modülasyonları kaydeden bir spektrometre kullanılarak tüm derinlik bilgileri aynı anda toplanıp Fourier dönüşümü ile analiz edilir. FD-OKT'de TD-OKT'de hareketli referans kolunun aksine sabit bir referans kolu ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi almak için kullanılan yüksek kapasiteli spektrometre sayesinde, saniyede sadece 400 A-tarama yapan TD-OKT'ye karşı saniyede 26000 A-tarama yapabilmektedir. İkinci önemli üstünlüğü çözünürlük (5 μm) olan FD-OKT'nin bu avantajları sayesinde daha hızlı veri toplama, daha düşük sinyal-gürültü oranı ve minimum düzeye indirilmiş hareket artefaktları ile yüksek çözünürlükte daha kaliteli görüntü elde edilmiştir.(336)

OKT'de görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde, ilk jenerasyon cihazlarda sinyal-gürültü oranı [signal-to-noise ratio (SNR)] temel ölçüt olarak kullanılmışken, daha sonraki Fourier-domain sistemlerde bu amaçla sinyal gücünü yansıtan bir gösterge olan signal strength indicator (SS/SSI) değerinden yararlanılmıştır. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olarak değerlendirilebilmesi için SNR değerinin cihaz markasına göre değişmekle birlikte genellikle 30 dB ve üzerinde; SSI oranının da yine cihaz markasına göre değişerek bu değerin 6 (yani 6/10) ve üzerinde olması gerekmektedir.(322, 337, 338)

Yeni bir teknoloji olan 1050 nm dalga boyuna sahip SS-OKT'de saniyede 100000 A-tarama ve 2 μm 'ye kadar düşürülmüş çözünürlük sayesinde daha derin dokuların görüntülenmesine olanak tanımıştır.

Ultrasonografide görüntüleme, dokulardan geri dönen ekolar üzerinden değerlendirilirken; OKT'de esas alınan parametre reflektivitedir. Işığın yoğun biçimde geri yansıtan yapılar OKT'de kuvvetli sinyal oluşturur ve hiperreflektif olarak tanımlanır (retina pigment epiteli gibi). Buna karşılık, ışığı zayıf şekilde geri yansıtan dokular, vitreus gibi, düşük sinyal verir ve hiporeflektif olarak görülür.

OKT'de oluşan görüntü, retina tabakalarının birbirinden farklı optik yansıtıcılık özellikleri sonucunda ortaya çıkan sinyal farklılıklarına dayanmaktadır. Retinanın çeşitli tabakalarından yansıyan ışığın gecikme süresi, yoğunluğu ve sinyal amplitütlerinin analiz edilmesiyle, bu tabakalar B-ultrasonografide olduğu gibi beyazdan siyaha uzanan bir gri skala üzerinde temsil edilebildiği gibi, maviden kırmızıya doğru değişen yalancı renk kodlamalarıyla da görselleştirilebilir. Düşük yansıtıcılığa sahip aköz hümör ve vitreus gibi yapılar siyah tonlarda görünürken, orta düzeyde yansıtıcı fotoreseptör tabakası gri tonlarla ifade edilir; yüksek yansıtıcılık gösteren RSLT ile retina pigment epiteli (RPE) ise beyaz renge yakın parlak sinyaller olarak kaydedilir.

OKT renkli görüntülerinde yüksek reflektiviteye sahip tabakalar (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı renk tonlarıyla gösterilirken; düşük reflektivite gösteren yapılar (örneğin vitreus, retina dış nükleer tabakası) ya da ışığı absorbe eden yapılar (kan damarları, hemorajiler gibi) mavi-siyah tonlarında yansıtılmaktadır. Bu iki uç değer arasında reflektiviteye sahip katmanlar ise kırmızıdan maviye uzanan ara gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedir.

OKT yazılımı, retina kalınlık analiz protokolü kapsamında otomatik olarak ortalama foveal kalınlığı ve buna ait standart sapma değerini hesaplamaktadır. Bu ölçüm, her bir A-mod kesitinde yüksek reflektivite gösteren iki anatomik sınır arasındaki mesafenin belirlenmesi esasına dayanmaktadır. İç retina sınırı olarak vitreoretinal ara yüzey, dış retina sınırı olarak ise retina pigment epiteli ile fotoreseptör dış segmentleri arasındaki kompleks kabul edilmektedir. Elde edilen lineer taramalar kullanılarak topografik maküla haritası oluşturulmaktadır. Maküla değerlendirmesi, merkezi foveadan geçen ve 30°'lik açılarla yerleştirilmiş, her biri 6 mm uzunluğunda altı radyal tarama ile gerçekleştirilmektedir. Bu taramalar, protokole bağlı olarak standart modda (512 A-tarama/görüntü) ya da hızlı modda (128 A-tarama/görüntü) uygulanabilmektedir. Nihai olarak, retina kalınlığının nicel değerlendirilmesi bu radyal kesitlerin segmentasyonu ile elde edilen, dokuz alt bölgeye ayrılmış renk kodlu topografik harita aracılığıyla sağlanmaktadır.(339)

Glokom tanı ve izleminde yaygın biçimde kullanılan OKT, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasındaki yapısal değişiklikleri, klinik bulguların ortaya çıkmasından önce ortaya

koyarak, hastalığın erken dönemde tanımlanmasına olanak sunmaktadır.(340-343) Glokom kaynaklı yapısal hasarın tanımlanmasında OKT'nin kullandığı ana ölçütler:

- a. Peripapiller RSLT ölçümü
- b. Ganglion hücre kompleksi (GHK) kalınlığı
- c. Optik sinir başı analizi
- d. Makula analizi

a. Peripapiller RSLT Ölçümü

OKT ile değerlendirilen RSLT kalınlığı, glokomun erken tanısında kritik bir biyomarkırdır. Yapılan çalışmalarda, RSLT incelmesinin optik sinir başı değişiklikleri ve görme alanı defektlerinden daha önce geliştiği ve bu nedenle hastalığın asemptomatik evrede saptanmasına imkan sağladığı gösterilmiştir.(342, 343) Bu bağlamda, glokomdan şüphelenilen hastalarda RSLT kalınlığının değerlendirilmesi, yalnızca erken tanıya katkı sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda glokomatöz hasarın progresyonunun güvenilir biçimde ortaya konulmasına da olanak tanımaktadır.

Yapılan güvenilirlik çalışmalarında, RSLT analizi optik diski çevreleyen (Bruch membran açıklığı merkezlenerek) 3.4 mm çapında dairesel kesitin en tutarlı sonuçları sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca bu yöntem, büyük optik disklerde ve peripapiller atrofi bulunan olgularda daha uygun değerlendirme imkânı sunduğundan, standart ölçüm protokolü olarak kullanılmaktadır. (344, 345)

RSLT kalınlığının doğru değerlendirilebilmesi, ölçüm sırasında tarama çemberinin optik disk merkezine uygun biçimde yerleştirilmesine bağlıdır. Temel olarak RSLT kalınlığı, tarama çemberinin disk kenarına uzaklığı ile ters ilişkilidir. Nitekim çemberin süperior yönde kayması, süperior kadranda ölçümlerin gerçekte olduğundan daha ince, inferior kadranda ise disk kenarına yaklaşma nedeniyle daha kalın raporlanmasına yol açmaktadır.(346)

RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacına gerek duyulmadan otomatik bilgisayar algoritması ile hesaplanmaktadır. RSLT kalınlık ölçümleri, yaşa uygun normatif veri tabanı ile karşılaştırılarak grafik halinde sunulmaktadır. Bu analiz sonucunda temporal, superior, nazal, inferior ve tekrar temporal kadrantları içeren “TSNIT” grafiği elde edilir. Ölçülen değerler, hem sayısal hem de grafiksel olarak normatif değerlerle karşılaştırılır ve renk skalası kullanılarak sınıflandırılır. Buna göre RSLT kalınlığındaki azalma, beyazdan başlayarak yeşil, sarı ve kırmızıya doğru ilerleyen renk kodlarıyla ifade edilmektedir.

SD-OKT sistemleri peripapiller RSLT kalınlıklarını ortalama, dört kadrant (temporal, superior, nazal, inferior) ve 12–16 sektörel ölçüm halinde sunmaktadır. Glokomatöz gözleri

sağlıklı gözlerden ayırt etmede en yüksek tanısal performansı gösteren RSLT parametrelerinin, inferior temporal saat 7 bölgesi, üst temporal kadran, inferior kadran ve ortalama RSLT kalınlığı olduğu bildirilmiştir.(347) Normal gözlerde RSLT dağılımı genellikle “ISNT kuralı”na uygun olup, inferior kadran en kalın, temporal kadran ise en ince bölgedir ve tipik “çift hörgüç” görünümü izlenir ve bu kurala uyumsuzluk glokomatöz hasarın önemli bir göstergesi olabilir.(70, 348, 349)

Normal bireylerde ortalama RSLT kalınlığı yaklaşık 105 µm olup, literatürde 80–115 µm arasında değişen değerler rapor edilmiştir.(350) Glokomatöz gözlerde bu kalınlık ortalama 30 µm düzeyine kadar azalabilmektedir. Ancak ileri evre glokomda gliyozis, artakalan bağ dokusu ve vasküler elemanların varlığı nedeniyle bu eşik değerin altına düşüş gözlenmemektedir. “Taban etkisi” olarak bilinen bu durum nedeniyle, hastalığın ileri safhalarında RSLT ölçümlerinin tanısal güvenilirliği azalmakta, buna karşın 10/2 görme alanı testinin izlemde daha güvenilir olduğu öne çıkmaktadır.(70, 343, 351)

b.Ganglion Hücre Kompleksi

İnsan retinasında gangliyon hücrelerinin toplam sayısı her bir gözde yaklaşık 1–1,2 milyon olarak tahmin edilmektedir. Bu hücrelerin yoğunluğu, retinal topografiye göre belirgin farklılık göstermektedir. Santral retinada gangliyon hücre yoğunluğu mm² başına 800–1000 hücre civarında iken, periferik retina bölgelerinde bu değer mm² başına 4–10 hücreye kadar azalmaktadır.(352) Tabaka kalınlığı açısından değerlendirildiğinde ise, perifoveal bölgede gangliyon hücre tabakası 4–6 hücre katmanından oluşmakta; retinal periferde ise incelerek yaklaşık iki hücre kalınlığında bir tabaka görünümünü almaktadır.(353)

Retina ganglion hücre kompleksi 3 tabakadan oluşur:

1. Ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lif tabakası (RSLT)
2. Ganglion hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre tabakası (GHT)
3. Ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç pleksiform tabaka (IPT)

Glokomda meydana gelen gangliyon hücre kaybı sonucunda gangliyon hücre kompleksi tabakasında belirgin bir incelme gözlenmektedir. GHK, glokomatöz hasarın erken evrede saptanmasında, hastalığın ilerleyici seyrinin değerlendirilmesinde ve ileri evre olguların takibinde kullanılan önemli yapısal biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir.(12)

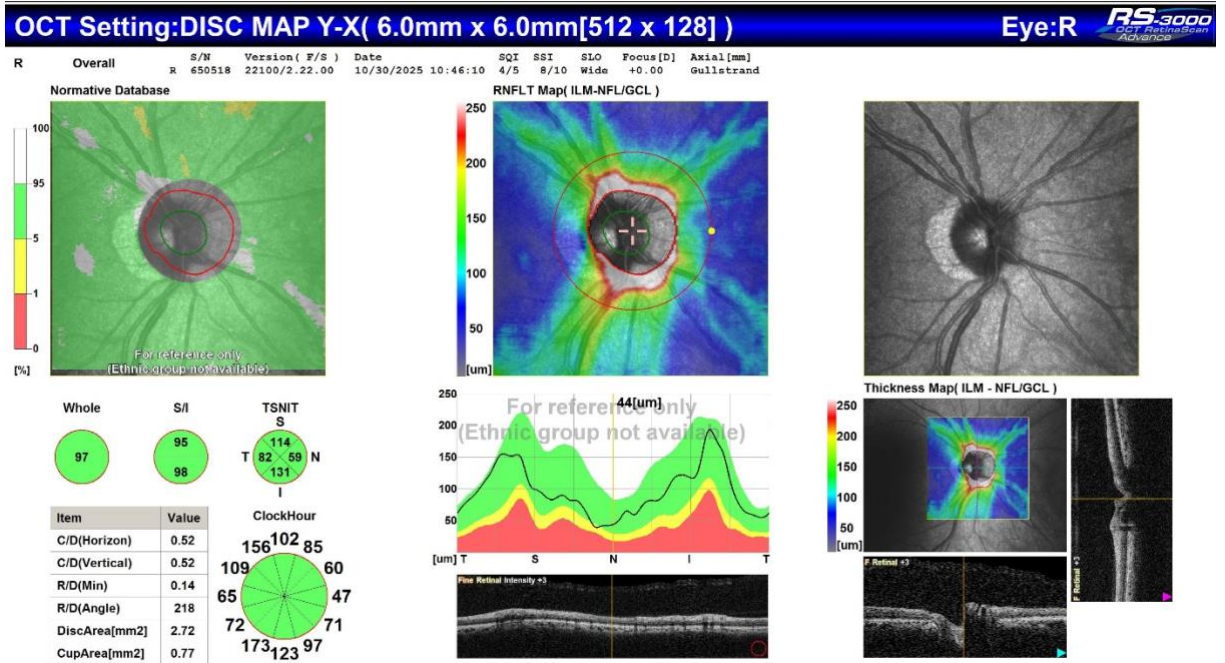
RSLT analizi, optik sinir başını çevreleyen peripapiller bölgede yapılmakta olup glokom hasarının izlenmesinde uzun süredir kullanılmakta ancak ileri glokom olgularında, RSLT kalınlığının 30 µm civarında “taban etkisine” ulaşması nedeniyle progresyon takibindeki duyarlılığı azalmaktadır. GHK analizi ise maküla bölgesinde, gangliyon hücre tabakası, iç

pleksiform tabaka ve RSLT'yi içeren kompleksin değerlendirilmesine dayanması ve glokomatöz hasarın maküler bölgede erken dönemde başlaması, GHK ölçümlerini özellikle erken evre glokomun tanısında daha duyarlı hale getirmektedir.(354, 355) Ayrıca GHK kalınlığındaki değişimlerin RNFL'ye kıyasla daha erken dönemde ortaya çıkması, hastalık progresyonunun takibinde ek bir avantaj sağlamaktadır.(12, 356)

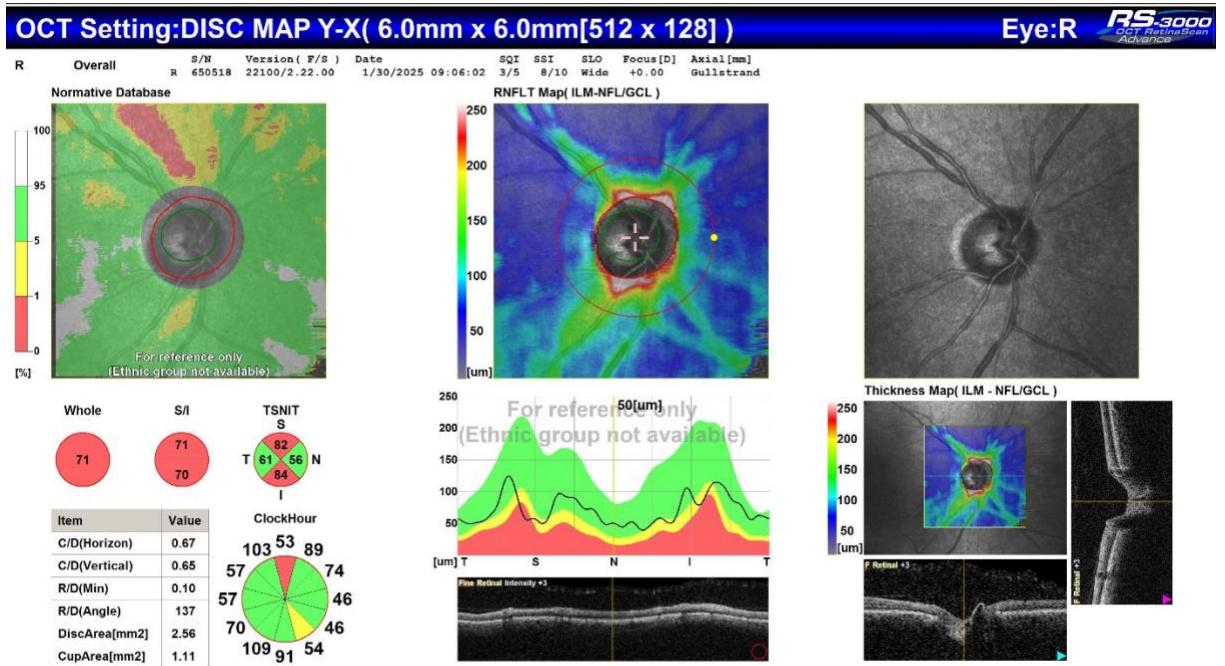
b. Optik sinir başı analizi

OSB ve çukur topografisi, optik sinir merkezinden geçen 30°'lik açılarla elde edilen 6 radyal kesit aracılığıyla değerlendirilebilmektedir.(69) OKT yazılım algoritmaları, retina pigment epiteli, koryokapillaris ve fotoreseptör tabakasının distal sınırlarını optik disk kenarı için referans noktası olarak kabul eder ve bu anatomik temele dayanarak disk sınırlarını otomatik olarak tanımlar.(357) Retina pigment epitel düzleminin yaklaşık 150 µm yukarısından geçen referans hattının altında kalan alan, optik disk çukurluğu olarak tanımlanmakta ve bu tanımlama, optik sinir başı morfolojisinin nicel olarak değerlendirilmesine imkan tanır. Bu şekilde optik sinir başına ilişkin temel parametreler olan C/D oranı, rim alanı, rim hacmi, çukurluk alanı ve çukurluk hacmi otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Bu yöntem, özellikle disk kenarının tanımlanmasında güçlük oluşturan anomaliler (ör. tilted disk, magalopapilla, optik disk druzen) gibi durumlarda önemli bir avantaj sağlamaktadır.(358, 359) Böylece, klasik oftalmoskopik değerlendirmelerde sınırlı kalabilen morfolojik ayrıntılar, yüksek çözünürlüklü ve kantitatif bir analizle ortaya konulabilmektedir.

Çeşitli çalışmalar, erken evre glokom tanısında RSLT ve maküler parametrelerin, OSB ölçümlerine kıyasla daha yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, klinik değerlendirmelerde OSB parametrelerinin tek başına kullanılmasından ziyade RSLT ve maküler parametrelerle birlikte analiz edilmesi önerilmektedir.(360, 361)



Şekil 2. Kontrol grubundan bir hastamıza ait OSB analizi ve RNFL kalınlıkları izlenen OKT çıktısı



Şekil 3. PEG grubundan bir hastamıza ait OSB analizi ve RNFL kalınlıkları izlenen OKT çıktısı

d. Makula analizi

Makula, ortalama 150–200 µm kalınlığında olan ve arka kutup merkezine yerleşmiş bir retinal bölge olarak tanımlanıp bu bölgenin merkezinde, fovea ve foveolanın yer aldığı hafif çöküntü bulunur ve çapı yaklaşık 1200 µm olarak ölçülmektedir.(362)

Makula kalınlık analizinde, OKT ile taramanın fovea merkezine doğru santralize edilmesi büyük önem taşır. Normal görme keskinliğine sahip bireylerde, bu işlem genellikle hastanın internal fiksasyon ışığına odaklanması ile kolaylıkla sağlanırken koryoretinal patolojiye sahip hastalarda görme keskinliği azalabilir ve makulanın anatomik bütünlüğü bozulduğundan, foveal santralizasyonun sağlanması bazen güçleşebilmektedir.(363, 364)

OKT yazılımı, retina kalınlığını değerlendirirken her bir aksiyel (A-mod) taramada görece yüksek yansıtıcılık gösteren iki referans nokta arasındaki mesafeyi hesaplar; bu çerçevede iç retina sınırı vitreoretinal ara yüzey, dış retina sınırı ise fotoreseptör tabakası ile retina pigment epiteli olarak kabul edilir ve bu iki sınır arasındaki mesafe ölçülerek retina kalınlığı belirlenir.(363, 365, 366)

Dış retina sınırını oluşturan yüksek reflektif tabaka, iki ayrı bileşenden meydana gelir:

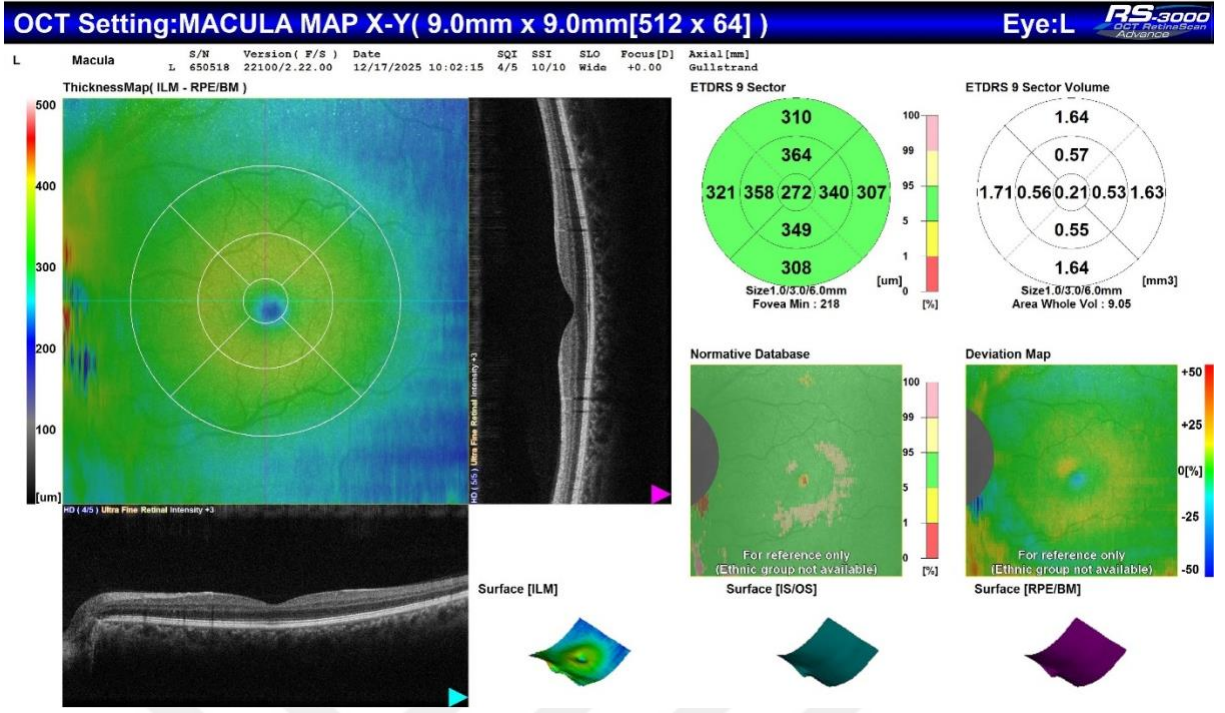
1.İç kısmı: Daha ince olup, fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin birleşiminden oluşur.

2.Dış kısmı: Daha kalın bir yapı olup, fotoreseptör–koryokapillaris kompleksini içerir ve retina kalınlığının önemli bir bölümünü oluşturur.

OKT görüntülemesinde, 6×6 mm’lik alanda enlemesine makula taraması yapılır ve 5 µm aksiyel çözünürlükte 256 seri paralel B-scan görüntüsü elde edilir. Bu tarama ile her bölgedeki retina kalınlığı ölçülerek makulanın topografik haritası oluşturulur.(367)

Topografik analizde, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) alan şablonu kullanılır.(368) ETDRS şablonu; foveayı temsil eden 1 mm çapındaki santral daire ile bunun etrafında yer alan 3 mm çapındaki iç halka ve 6 mm çapındaki dış halkadan oluşmakta olup, iç ve dış halkalar süperior, nazal, inferior ve temporal olmak üzere dört kadrana ayrılmaktadır. Bu sayede makular alan, toplamda dokuz bölgeye ayrılır: fovea (santral), iç temporal, iç süperior, iç nazal, iç inferior, dış temporal, dış süperior, dış nazal ve dış inferior.(369) Her kadrana için ayrı ayrı ölçümler yapılır ve ortalama makular kalınlık, fovea dışındaki sekiz kadranın ortalaması alınarak hesaplanır.(367)

OKT ile gerçekleştirilen çalışmalarda, glokomlu gözler sağlıklı kontrol gözlerle karşılaştırıldığında total makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın ortaya çıktığı bildirilmiştir.(343, 370, 371)



Şekil 4. Kontrol grubundan bir hastamıza ait makula kalınlığı izlenen OKT çıktısı

2.7.2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

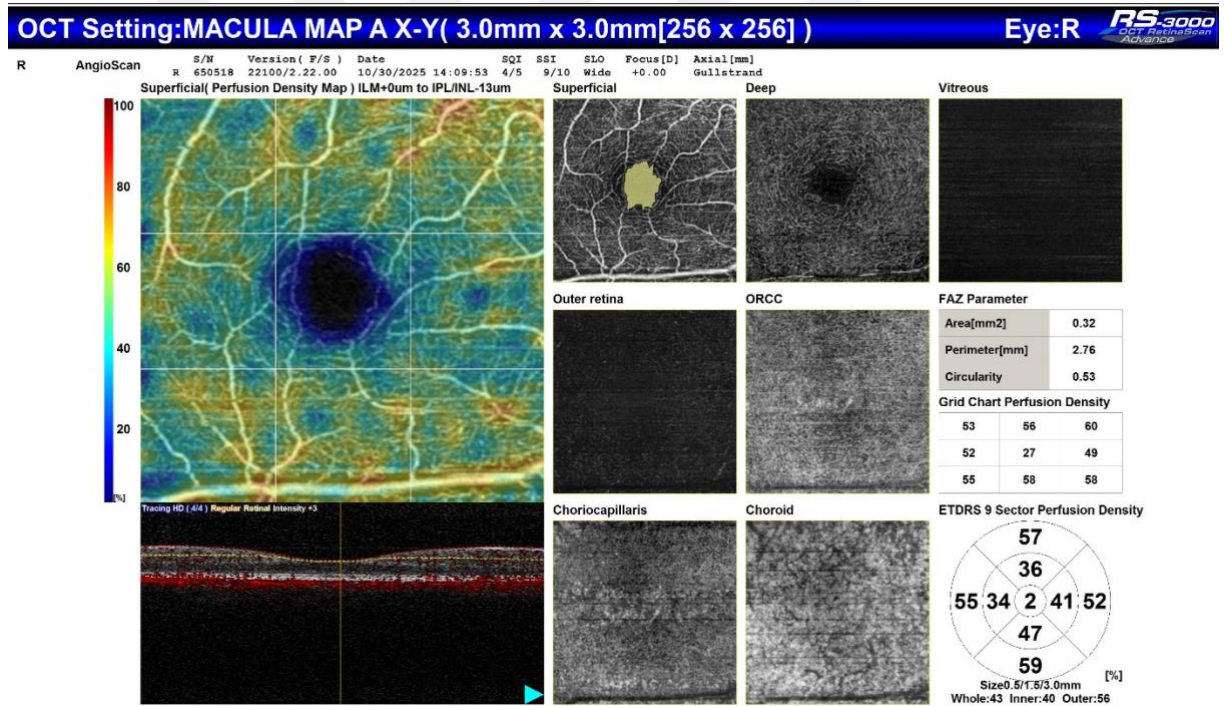
OKT-A, retina ve koroid dolaşımının üç boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlayan hızlı, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, aynı anatomik düzlemde elde edilen ardışık B-scan görüntülerindeki sinyal değişimlerini, özellikle eritrosit hareketine bağlı kontrast farklılıklarını analiz ederek kan akımına ilişkin detaylı haritalar oluşturmaktadır.(372) Konvansiyonel anjiyografik yöntemlerden farklı olarak kontrast madde kullanımına gerek duyulmaması, OKT-A'nın tekrar edilebilirliğini artırmakta ve mikrovasküler yapıların non-invaziv biçimde görselleştirilmesine imkan vermektedir.(373, 374) Böylece retinal ve koroidal mikrosirkülasyonun değerlendirilmesinde güvenilir ve yüksek çözünürlüklü bir alternatif olarak klinik uygulamalarda önemli bir rol üstlenmektedir.

OKT-A ile retinal mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi temelde üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada, OKT aracılığıyla hareket kontrastı saptanmaktadır. İkinci aşamada, aynı retinal bölgeden ardışık B-scan görüntüleri elde edilmekte ve bu kesitler arasındaki sinyal farklılıkları analiz edilmektedir. Son aşamada ise, elde edilen bu farklılıkların

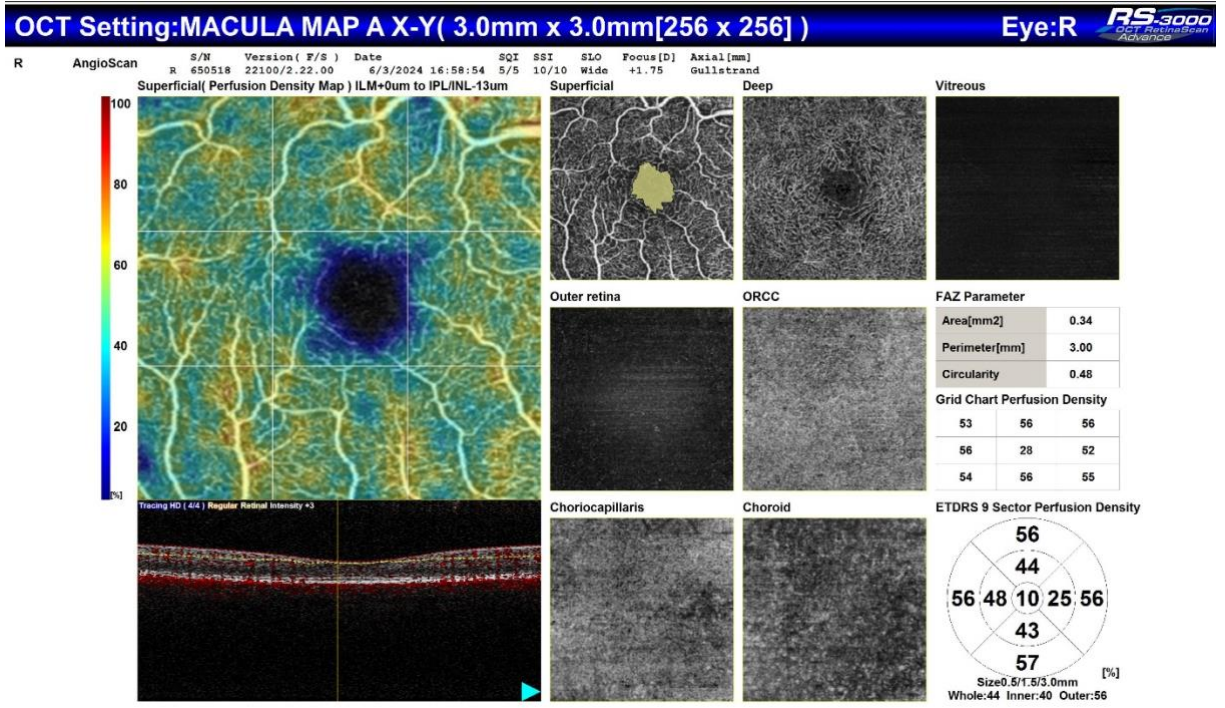
bilgisayar yazılımları tarafından işlenmesi sonucunda incelenen bölgeye ait retinal damar yapısı üç boyutlu olarak ortaya konulmaktadır.(372, 373)

Retina ve koroidin vasküler ağlarının üç boyutlu olarak görselleştirilmesi, OKT-A analizlerinde tabaka segmentasyonu ile gerçekleştirilmekte ve segmentasyon sırasında, yapısal bütünlüğü tanımlayan belirli referans hatları temel alınmaktadır.(372, 373) Bu referans noktaları arasında internal limitan membran (ILM), iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı (DPT dış sınırı) ve Bruch membranı yer almaktadır.(375) Bu anatomik referanslar sayesinde yüzeysel, orta ve derin kapiller pleksuslar ile koryokapillaris ve daha derin koroidal vasküler yapılar ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir.(376)

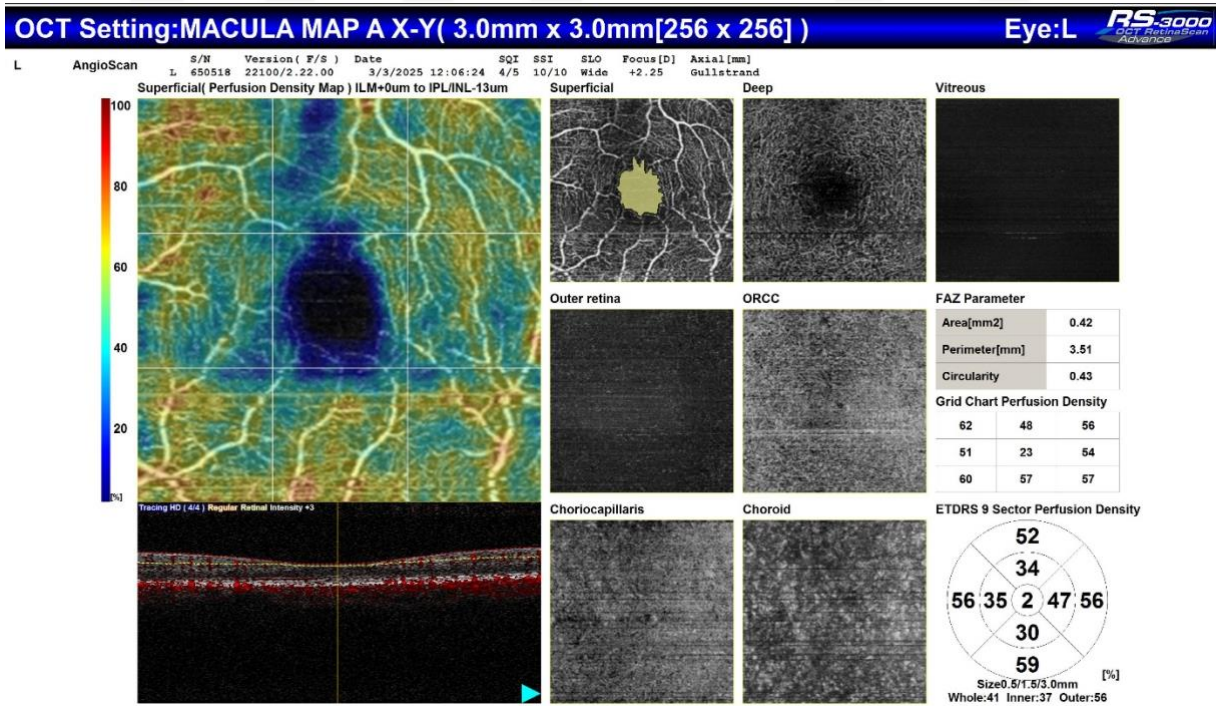
OKTA cihazları kullanılarak retinal vasküler ağ şu bölümlere ayrılır: yüzeysel kılcal pleksus (YKP), orta (veya ara) kılcal pleksus (OKP), derin kılcal pleksus (DKP) ve RSLT'ye paralel uzanan radyal peripapiller kapiller pleksus (RPPK) (376-378)



Şekil 5. Kontrol grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı



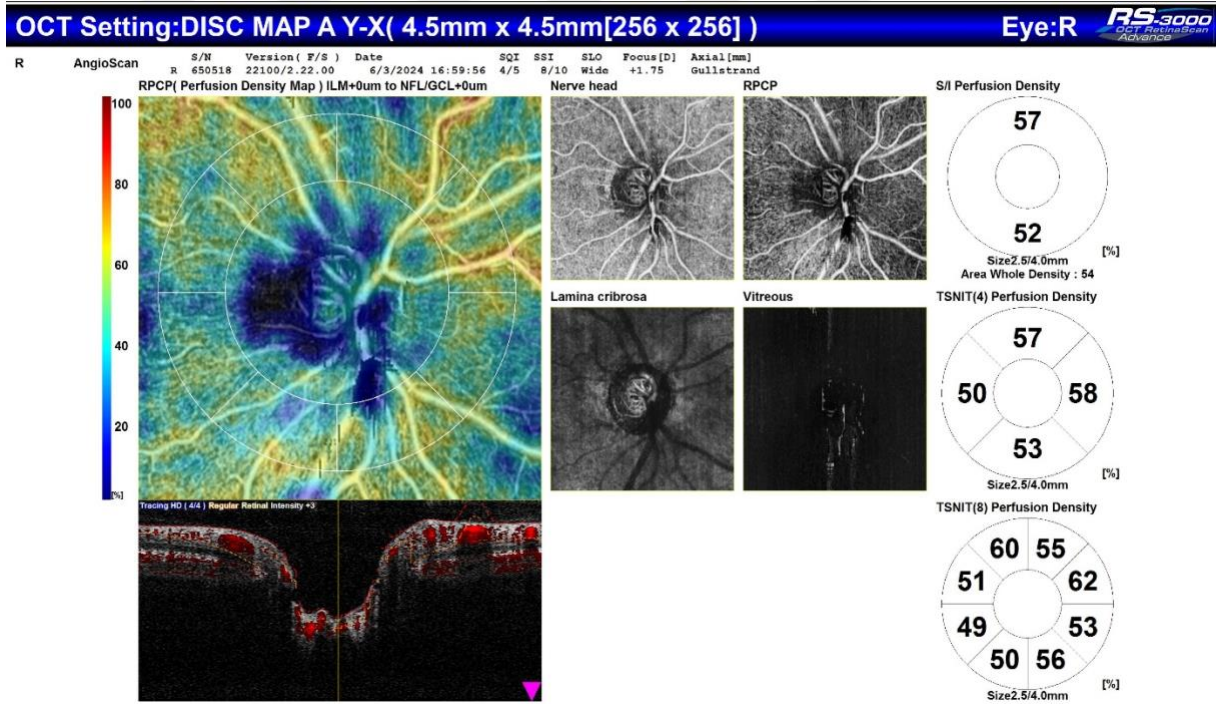
Şekil 6. PES grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı



Şekil 7. PEG grubundan bir hastamıza ait FAZ parametreleri ve YKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

OKTA görüntüleri, damarlardaki eritrosit akışının algılanmasına dayandığından hastanın göz hareketleri ve fiksasyon yeteneğindeki yetersizliklere oldukça duyarlıdır; bu nedenle, oluşabilecek hareket artefaktlarını azaltmak ve daha net görüntüler elde etmek amacıyla hareket düzeltme algoritmaları veya göz takip sistemleri kullanılmaktadır.(372, 379)

Görüntülemenin alternatif bir yöntemi olan fundus floresein anjiyografisi (FFA) klinik uygulamada uzun bir süredir kullanılmakta fakat, FFA'da segmentasyon özelliği olmadığından sadece yüzeysel vasküler pleksusu görüntüleyebilirken, OKT-A ayrıca radyal peripapiller kapiller ağın, ara ve derin kapiller pleksusların görüntüleme imkanı sunar.(380, 381) Ayrıca, FFA'dan farklı olarak herhangi bir intravenöz kontrast madde gerektirmeyip işlemin noninvaziv olması, hızlı tarama hızı, yüksek görüntü çözünürlüğü ve taramalar arası tekrarlanabilirliği diğer avantajlarıdır.



Şekil 8. PES grubundan bir hastamıza ait RPKP VD'si izlenen OKT-A çıktısı

OKT-A teknolojisi ile peripapiller ve maküler mikrovasküler yapıların da incelenmesi mümkün olmuş, böylece glokomun patofizyolojisi ve vasküler teorisi üzerine önemli veriler sağlanmıştır.(372, 382)

3. MATERYAL VE METOT

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Polikliniğine Mart 2024- Mart 2025 tarihleri arasında başvuran PES ve PEG tanılı hastalar çalışmaya alındı. 46 PES'li hastanın 61 gözü, 37 PEG'li hastanın 47 gözü ve rutin göz muayenesi normal olan 44 sağlıklı olgunun 88 gözü kontrol grubunu olmak üzere toplamda 127 olgunun 196 gözü dahil edildi. Çalışma kriterlerini her iki gözüyle karşılayan olguların her iki gözü, yalnızca bir gözü kriterlere uyan olguların ise yalnızca ilgili gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışma başlamadan önce tüm katılımcılara, araştırmanın amacı ve uygulanacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi sunuldu. Çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki bildirgesi protokollerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma için üç göz grubu oluşturulmuştur. Bunlar PES grubu, PEG grubu ve kontrol grubudur.

İris yüzeyinde, pupilla kenarında, lens ön kapsülünde veya diğer intraoküler yapılarda karakteristik PEM'in tespit edildiği olgular PES olarak sınıflandırılmıştır. PEM'in varlığına ilave olarak; göz içi basıncının 21 mmHg ve üzerinde olan veya 21 mmHg altında tutulabilmesi için antiglokomatöz tedavi gereksiniminin olduğu olgular, fokal veya diffüz nöroretinal rim incelmeleri, vertikal C/D oranının $\geq 0,7$ olması, iki göz arasında 0,2'den fazla C/D asimetrisinin bulunması, glokomatöz görme alanı defektlerinin, retinal sinir lifi tabakası kayıplarının tespit edildiği olgular ise PEG olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya alınan bütün hastaların sistemik ve oküler açıdan ayrıntılı anamnezi alındı. Ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapıldı. Otofektometri ölçümleri ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EİDGK) analizi yapılmış olup, olguların EİDGK değeri, Snellen eşelinde elde edilen değerlerin Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR) sistemine dönüştürülmesiyle hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde görme keskinliği logMAR cinsinden kullanılmıştır. Yarıık lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi, Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü ve dilatasyonlu fundus muayenesi (90 dioptri lens, Volk, ABD) dahil olmak üzere oftalmolojik muayene gerçekleştirildi.

Maküler ve peripapiller kalınlıklar, SD-OCT cihazı (Nidek Co Ltd) kullanılarak ölçüldü. SD-OCT görüntülerini değerlendirmek için Nidek RS-3000 Advance OCT sistemi kullanıldı. RSLT, GHK ve makulanın ortalama kalınlıkları da SD-OCT analizi ile belirlendi. Ortalama, üst, alt, temporal ve nazal kadrantlar için RSLT ölçümleri, optik sinir başının merkezinde bulunan $6 \times 6 \text{ mm}^2$ 'lik bir halkadan gerçekleştirildi ve kaydedildi. $6 \times 6 \text{ mm}^2$ 'lik maküler haritasından, ETDRS tarafından tanımlanan 9 bölgeden maküler kalınlıklar ölçülerek foveal

(merkezi makula), iç temporal, iç süperior, iç nazal, iç inferior, dış temporal, dış süperior, dış nazal ve dış inferior şeklinde değerlendirildi. GHK kalınlığı superior ve inferior ayrı ayrı elde edildiğinden her iki parametre incelendi.

Makulanın yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi (YKP-DD) ve derin kapiller pleksus damar dansitelerinin (DKP-DD) damar yoğunlukları, FAZ ve optik disk için RPKP damar yoğunlukları, OKT-A taraması (OKT-A; RS-3000 Advance, Nidek Co Ltd) kullanılarak nicel olarak değerlendirildi. Nidek'in RS-3000 Advance sistemine ait güncellenmiş AngioScan yazılımı (sürüm 1.8.0; Navis, Gamagori, Japonya) OKT-A görüntülerinin değerlendirilmesinde kullanıldı. Bu yazılım, makula ve peripapiller damar yoğunluklarını ve FAZ değerini otomatik olarak hesaplamaktadır. Fovea, OKT-A cihazının dahili fiksasyon lambası kullanılarak odaklandı ve her biri 256 B-taramadan oluşan $3 \times 3 \text{ mm}^2$ makula küpleri oluşturuldu. Retina peripapiller kapiller pleksusu için taramalar, optik sinir başı merkezli $2.4 \times 4 \text{ mm}^2$ 'lik bir disk haritasını içermektedir. Nidek RS-3000 Advance cihazının güncellenmiş yazılımında bulunan 'Tüm Katmanlar (ALL Layers) projeksiyon artefaktı giderme' fonksiyonu, taramalarda oluşan projeksiyon kaynaklı yansıma artefaktlarının etkin şekilde elimine edilmesini sağlamaktadır. Maküler OKT-A taramalarından, FAZ dairesellik indeksi (FAZ Dİ) (1'e yakın değerler daha yüksek daireselliği gösterir), alanı ve çevresi ile global YKP ve DKP VD'leri ayrıca dış ve iç yüzeyel kapiller pleksus halkaları, derin kapiller pleksus halkaları ve 9 ETDRS bölgesinin damar yoğunlukları değerlendirildi.

SD-OCT ve OCT-A ölçümleri, %1'lik tropikamid göz damlası (Tropamid, Bilim İlaç Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ile pupil dilatasyonu yapıldıktan sonra deneyimli bir göz hekimi tarafından gerçekleştirildi. Bütün OKT ve OKT-A çekimleri, OKT ve OKT-A çekimlerinde tecrübeli bir kişi tarafından yapıldı. Sinyal gücü indeksi kalitesinin $<6/10$ olduğu durumlarda tarama tekrarlandı.

FAZ ($3 \times 3 \text{ mm}^2$ OKT-A ölçüm alanı ile) ve YKP VD ile DKP VD'leri ölçüldü. Otomatik segmentasyon işlemi, yüzeyel retina tabakası için ILM'den iç nükleer tabakanın (INT) $13 \mu\text{m}$ altına kadar; derin retina tabakası için ise INT'nin $8 \mu\text{m}$ altından dış nükleer tabakanın (DNT) $13 \mu\text{m}$ altına kadar olan en face görüntü düzlemini belirlemek amacıyla yapıldı. Damar yoğunlukları, seçilen bölgede akan kan damarlarının doldurduğu alan yüzdesi olarak hesaplandı. Peripapiller bölgenin OKT-A taramalarından, RPKP'nin superior ve inferior sektör damar yoğunlukları elde edildi. Çalışmada tüm damar yoğunluğu değerleri otomatik olarak OKT-A cihazı tarafından hesaplandı. Segmentasyon algoritması da cihaz tarafından otomatik olarak seçildi.

3.1. Olguların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri;

3.1.1. Kontrol Grubu (Grup 1)

- 40-80 yaş aralığında olan
- Biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi normal olan
- Ön segment yapılarında veya diğer intraoküler yapılarda PEM bulunmayan
- GİB 21 mmHg altında olan
- Belirgin lens kesafeti olmayan
- Refraksiyon kusurlarında sferik değerin (–4) ile (+4) diyoptri arasında olan, afaki ve ambliyopisi olmayan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış C/D oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunmayan
- GHK ve RSLT kalınlık analizinde glokomatöz hasar olmayan
- Çalışmada değerlendirilen parametreleri etkileyebilecek herhangi bir sistemik ya da oküler hastalığı bulunmayan olgular

3.1.2. PES Grubu (Grup 2)

- 40-80 yaş aralığında olan
- Ön segment yapılarında veya diğer intraoküler yapılarda PEM bulunan
- GİB 21 mmHg altında olan
- Belirgin lens kesafeti olmayan
- Refraksiyon kusurlarında sferik değerin (–4) ile (+4) diyoptri arasında olan, afaki ve ambliyopisi olmayan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış C/D oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunmayan
- GHK ve RSLT kalınlık analizinde glokomatöz hasar olmayan
- Çalışmada değerlendirilen parametreleri etkileyebilecek herhangi bir sistemik ya da oküler hastalığı bulunmayan olgular

3.1.3. PEG Grubu (Grup 3)

- 40-80 yaş aralığında olan
- Ön segment yapılarında veya diğer intraoküler yapılarda PEM bulunan
- GİB 21 mmHg üzerinde olan veya antiglokomatöz ilaçla 21 mmHg altında tutulan
- Belirgin lens kesafeti olmayan
- Refraksiyon kusurlarında sferik değerin (–4) ile (+4) diyoptri arasında olan, afaki ve ambliyopisi olmayan
- Glokomatöz optik disk hasarı (artmış C/D oranı, nöroretinal rimde çentikleşme, çukurlaşma) bulunan
- GHK ve RSLT kalınlık analizinde glokomatöz hasar olan
- Çalışmada değerlendirilen parametreleri etkileyebilecek herhangi bir sistemik ya da oküler hastalığı bulunmayan olgular

3.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

3.2.1. Kontrol Grubu (Grup 1)

- OKT ve OKT-A tetkikinin düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması (SSI <6)
- Rutin oftalmolojik muayeneyi kısıtlayacak düzeyde ortam opasitelerinin varlığı (Korneal opasite ve skar, yoğun katarakt, vitreus hemorajisi)
- PES, PEG, PAAG veya herhangi bir glokom mevcudiyeti
- Herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olması
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıkların olması
- Yakın zamanda enfektif hastalık geçirmiş/geçirmekte olması
- Aktif ya da inaktif üveit öyküsünün olması
- Oküler ve/veya kraniyal travma öyküsü olması
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir glokomatöz veya nonglokomatöz optik nöropati öyküsünün olması
- Göz içi kitle öyküsü
- 4 dioptriden fazla miyopi veya hipermetropi ile 1 dioptriden fazla astigmatizma varlığı

- Organik veya fonksiyonel ambliyopi hastaları
- Gebelik

3.2.2. PES Grubu (Grup 2)

- OKT ve OKT-A tetkikinın düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması (SSI <6)
- Rutin oftalmolojik muayeneyi kısıtlayacak düzeyde ortam opasitelerinin varlığı (Korneal opasite ve skar, yoğun katarakt, vitreus hemorajisi)
- Herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olması
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıkların olması
- Yakın zamanda enfektif hastalık geçirmiş/geçirmekte olması
- Aktif ya da inaktif üveit öyküsünün olması
- Oküler ve/veya kraniyal travma öyküsü olması
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir glokomatöz veya nonglokomatöz optik nöropati öyküsünün olması
- Göz içi kitle öyküsü
- 4 dioptriden fazla miyopi veya hipermetropi ile 1 dioptriden fazla astigmatizma varlığı
- Organik veya fonksiyonel ambliyopi hastaları
- Gebelik

3.2.3. PEG Grubu (Grup 3)

- OKT ve OKTA tetkikinın düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması (SSI <6)
- Rutin oftalmolojik muayeneyi kısıtlayacak düzeyde ortam opasitelerinin varlığı (Korneal opasite ve skar, yoğun katarakt, vitreus hemorajisi)
- Herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olması
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıkların olması
- Yakın zamanda enfektif hastalık geçirmiş/geçirmekte olması
- Aktif ya da inaktif üveit öyküsünün olması
- Oküler ve/veya kraniyal travma öyküsü olması

-Yaşa bağı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması

-Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir nonglokomatöz optik nöropati öyküsünün olması

-Göz içi kitle öyküsü

-4 dioptriden fazla miyopi veya hipermetropi ile 1 dioptriden fazla astigmatizma varlığı

-Organik veya fonksiyonel ambliyopi hastaları

-Gebelik

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile incelenirken, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Parametrik testlerin varsayımlarının karşılanma durumuna göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan ve çeyreklikler verildi. Kontrol ve hasta grupları arasında tüm parametre değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA ya da Kruskal-Wallis analizleri kullanıldı. Alt gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları incelemek için Tukey HSD veya Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Alt gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma sonuçları tablolarda küçük harflerle simgelenmiştir. Ortak harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, ortak harfle gösterilmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmada, PES/PEG varlığını (hastalığın tanısını) ve hastalığın ilerleme düzeyini (şiddetini) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla, aynı hastanın sağ ve sol gözüne ait bağımlı ölçümlerde oluşan bağımlılığı ve hasta düzeyindeki kümelenmeyi hesaba katan iki tamamlayıcı istatistiksel yaklaşım kullanılmıştır: Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri (GEE) ve Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Modeller (GLMM). Her iki yöntemin uygulanmasından önce yapılan rastgele etkiler analizi, toplam varyasyonun önemli bir bölümünün hasta düzeyindeki kümelenmeden kaynaklandığını göstermiştir. Hesaplanan Gözlem İçi Korelasyon (ICC) değerinin %47.9 bulunması, gözler arası ölçümlerin bağımsız olmadığını ve bireyler arası heterojenliğin belirgin olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu nedenle karma modellerin kullanımı istatistiksel olarak zorunlu hâle gelmiştir. GLMM, çalışmada yer alan göz ölçümlerinin aynı hastaya ait olması nedeniyle oluşan bağımlı yapıyı dikkate almak amacıyla uygulanmıştır. Bu doğrultuda model, iç-içe geçmiş (nested) veri yapısını yakalamak için “Hasta ID” değişkenine rasgele kesişim (random intercept) eklenerek kurulmuştur. Böylece hem popülasyon düzeyindeki sabit etkiler hem de bireyler arası biyolojik farklılıklardan

kaynaklanan varyasyon eşzamanlı olarak modellenmiştir. Bu analizlerde “çoklu bağlantı” problemi, VIF ve değişkenler arası korelasyon katsayıları incelenerek giderilmiştir. VIF değeri 5’in altında olan değişkenler modele dâhil edilmiş; aralarında $r > 0.50$ korelasyon bulunan değişkenler ise çoklu doğrusal bağlantıyı önlemek amacıyla modelden çıkarılmıştır. Analiz sürecinde GEE modeli binom dağılım ve logit bağlantı fonksiyonu ile kurulmuş, exchangeable korelasyon yapısı altında göz içi bağımlılık dikkate alınmış ve robust (sandwich) standart hatalarla güvenilir popülasyon-ortalama (marjinal) etkiler elde edilmiştir. Buna karşılık GLMM, hasta düzeyindeki rastgele kesişimleri modele dâhil ederek birey-özelinde koşullu etkileri (koşullu odds oranları) hesaplamış, böylece aynı değişkenlerin hem popülasyon düzeyinde hem de birey düzeyinde nasıl işlediğine ilişkin tamamlayıcı bilgi sunmuştur. Bu iki yaklaşımın birlikte kullanılması, hem marjinal hem de koşullu etkilerin karşılaştırılabilir ve klinik olarak daha kapsamlı bir biçimde yorumlanmasını sağlamıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (sürüm 26.0, SPSS Inc, Chicago) paket programı kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 46 PES'li hastanın 61 gözü, 37 PEG'li hastanın 47 gözü ve 44 sağlıklı kontrol hastanın 88 gözü olmak üzere toplamda 127 olgunun 196 gözü dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların bir kısmının bir gözü PES olup diğer gözü PEG veya sağlıklı olabilmekteydi.

Olgu parametreleri yaş, cinsiyet, yön, EİDGK(logMAR), GİB ortalamaları, RSLT kalınlığı, makula kalınlığı, GHK, FAZ parametreleri, YKP VD, DKP VD ve RPKP VD parametrelerine göre istatistiksel olarak analiz edildi. Bu analiz sonuçları ise aşağıdaki başlıklar altında toplandı.

Hastaların gözlerinin % 44.92'u (n=88) kontrol grubunda iken, %31.1'i (n=61) PES grubunda ve % 24'ü (n=47) ise PEG grubundadır.

4.1. Olgu Parametrelerinin Yaşa Göre Dağılımı

Yaş değeri 40 ile 80 arasında değişmekte olup kontrol grubunun yaş değerleri [median (Q1-Q3): 65.00 (61.00-68.00)], PES grubunun [65.00 (62.00-70.00)] ve PEG grubunun [68.00 (63.00-71.00)]. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0,068)

Gruplara göre yaş değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Gruplara göre yaş değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*P
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Yaş	65.0	61.0	68.0	65.0	62.0	70.0	68.0	63.0	71.0	0.068

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir.

4.2. Olgu Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Kontrol grubundaki gözlerin 51'i (%58) erkek, 37'si (%42) kadındı. PES grubundaki gözlerin 28'i (%45.9) erkek, 33'ü (%54.1) kadındı. PEG grubundaki olguların 22'si (%51.8) erkek, 25'i (%48.2) kadındı. Grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.266$).

Gruplara göre cinsiyet dağılımı karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı karşılaştırılması

	Kontrol	PES	PEG	Total	*p
Cinsiyet	Kadın 37 (42.0%)	33 (54.1%)	25 (53.2%)	95 (48.5%)	0.266
	Erkek 51 (58.0%)	28 (45.9%)	22 (46.8%)	101 (51.5%)	

4.3. Olgu Parametrelerinin Yöne Göre Dağılımı

Hastaların gözlerinin %52'si ($n=102$) sağ gözden , %48'i ($n=94$) ise sol gözden ölçüm alınmıştır. Kontrol grubunun % 50 'si ($n:44$), PES grubunun % 54.1'i ($n:33$) ve PEG grubunun %53.2'si ($n:25$) sağ gözden oluşmaktadır. Gruplar arasında göz yönleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,871$)

Gruplara göre yön dağılımı karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 3)

Tablo 3: Gruplara göre yön dağılımı karşılaştırılması

	Kontrol	PES	PEG	Total	*p
Yön	Sağ 44 (50.0%)	33 (54.1%)	25 (53.2%)	102 (52.0%)	0.871
	Sol 44 (50.0%)	28 (45.9%)	22 (46.8%)	94 (48.0%)	

4.4. Olgu Parametrelerinin EİDGK'ye Göre Dağılımı

Tablo 4'te gösterildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre kontrol grubunun EİDGK'si [median (Q1-Q3): 0.1 (0.1-0.2)], PES grubunun [0.2 (0.1-0.3)] ve PEG grubunun ise [0.2 (0.1-0.2)]'dir. Kontrol grubunun EİDGK değeri PES ve PEG gruplarından istatistiksel

olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$) PES ve PEG grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplara göre EİDGK değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Gruplara göre EİDGK değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
EİDGK	0.1 ^a	0.1	0.2	0.2 ^b	0.1	0.3	0.2 ^b	0.1	0.2	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

4.5. Olgu Parametrelerinin GİB'e Göre Dağılımı

Tablo 5'te belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre, kontrol grubunun GİB değeri [median (Q1-Q3): 12 (10-13)], PES grubunun [16 (14-18)] ve PEG grubunun ise [19 (16-22)]'dir. PEG grubunun GİB değeri kontrol ve PES gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca PES grubunda GİB değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. ($p<0.001$)

Gruplara göre GİB değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5: Gruplara göre GİB değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
GİB	12.0 ^a	10.0	13.0	16.0 ^b	14.0	18.0	19.0 ^c	16.0	22.0	<.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. GİB: Göz içi basıncı

4.6. Olgu Parametrelerinin RSLT Kalınlığına Göre Dağılımı

Tablo 6’da belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre Ort-RSLT (Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası) kalınlık değerlerinde PEG grubunun [median (Q1-Q3) 81.00 (73.00-85.00)]; kontrol [104.50 (95.50-112.50)] ve PES [90.00 (84.00-97.00)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

S-RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun [95.00 (79.00-103.00)]; kontrol [127.50 (113.00-142.00)] ve PES [107.00 (95.00-121.00)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

N-RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun [67 (56-79)] kontrol grubundan [75.5 (63.5-86)] grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanırken PES [70 (62-80)] grubuyla anlamlı bir fark saptanmamıştır. PES ve PEG grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.008$)

İ-RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun [93.00 (83.00-98.00)]; kontrol [137.50 (126.50-149.00)] ve PES [115.00 (99.00-125.00)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

T-RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun [62.00 (59.00-65.00)]; kontrol [73.50 (62.00-81.00)] ve PES [66.00 (57.00-74.00)] gruplarından anlamlı şekilde ince olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmamıştır. ($p<0.001$)

Gruplara göre RSLT kalınlık değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6: Gruplara göre RSLT kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

	kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q2	Median	Q1	Q2	Median	Q1	Q2	
Ort-RSLT	104.5 ^a	95.5	112.5	90 ^b	84	97	81 ^c	73	85	0.001
S-RSLT	127.5 ^a	113	142	107 ^b	95	121	95 ^c	79	103	0.001
N-RSLT	75.5 ^a	63.5	86	70 ^{ab}	62	80	67 ^b	56	79	0.008
İ-RSLT	137.5 ^a	126.5	149	115 ^b	99	125	93 ^c	83	98	0.001
T-RSLT	73.5 ^a	62	81	66 ^b	57	74	62 ^c	59	65	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. Ort: Ortalama, S: Superior, N: Nazal, İ: İnferior, T: Temporal, RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

4.7. Olgu Parametrelerinin GHK'ye Göre Dağılımı

Tablo 7'de belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre, S-GHK değerlerinin PEG grubunda [87 (75-92)], kontrol [108.5 (103.5-114.5)] ve PES [97 (85-103)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

İ-GHK değerlerinin PEG grubunda [85 (68-90)], kontrol [108.5 (101.5-113.5)] ve PES [93 (84-100)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Gruplara göre GHK superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7: Gruplara göre GHK superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
S-GHK	108.5 ^a	103.5	114.5	97 ^b	85	103	87 ^c	75	92	0.001
İ-GHK	108.5 ^a	101.5	113.5	93 ^b	84	100	85 ^c	68	90	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. S: Superior, İ: İnférieur, GHK: Gangliyon Hücre Kompleksi

4.8. Olgu Parametrelerinin Makula Kalınlığına Göre Dağılımı

Tablo 8’de belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre Ort-MK (Ortalama makula kalınlığı) PEG grubunda [median (Q1-Q3): 311.0 (295.0-320.0)]; kontrol [334.0 (323.5-341.5)] ve PES [320.0 (303.0-332.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Dış Ort-MK değeri PEG grubunda [312.0 (292.0-320.0)]; kontrol [327.0 (320.0-337.5)] ve PES [320.0 (303.0-332.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

İç Ort-MK değeri PEG grubunda [314.0 (302.0-328.0)]; kontrol [339.5 (328.0-350.0)] ve PES [330.0 (315.0-342.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Dış S-MK değeri PEG grubunda [308.00 (294.00-314.00)]; kontrol [327.00 (317.00-337.00)] ve PES [317.00 (296.00-333.00)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Dış N-MK değeri PEG grubunda [315.00 (305.00-324.00)]; kontrol [336.00 (330.00-346.00)] ve PES [325.00 (310.00-340.00)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Dış İ-MK değeri PEG grubunun [316.00 (288.00-335.00)] PES grubuyla [326.00 (310.00-334.00)] arasında anlamlı bir fark görülmezken kontrol grubundan [323.00 (318.00-

339.00)] anlamlı şekilde daha ince saptanmıştır. ($p<0.001$) PES grubu ve kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.024$)

Dış T-MK değeri PEG grubunda [302.00 (283.00-307.00)]; kontrol [318.00 (310.50-344.00)] ve PES [310.00 (296.00-323.00)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

İç S-MK değeri PEG grubu [325.00 (302.50-339.00)] ile PES grubu [335.00 (322.00-347.00)] arasında anlamlı bir fark saptanmadı. PEG ve PES gruplarının ikisi de kontrol grubundan [345.00 (333.50-356.50)] anlamlı şekilde daha ince saptandı. ($p<0.001$)

İç N-MK değeri PEG grubunda [312.00 (307.00-316.00)]; kontrol [342.50 (334.50-356.00)] ve PES [337.00 (318.00-347.00)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

İç İ-MK değeri PEG grubunda [308.0 (302.0-311.0)]; kontrol [340.5 (331.5-351.0)] ve PES [332.0 (315.0-345.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p=0.024$)

İç T-MK değeri PEG grubunda [306.0 (295.0-309.0)]; kontrol [328.0 (316.5-338.5)] ve PES [321.0 (304.0-330.0)], gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Foveal MK değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.878$).

Gruplara göre makula kalınlık değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Gruplara göre makula kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Ort-MK	334.0 ^a	323.5	341.5	326.0 ^b	310.0	336.0	311.0 ^c	295.0	320.0	0.001
Dış Ort-MK	327.0 ^a	320.0	337.5	320.0 ^b	303.0	332.0	312.0 ^c	292.0	320.0	0.001
İç Ort-MK	339.5 ^a	328.0	350.0	330.0 ^b	315.0	342.0	314.0 ^c	302.0	328.0	0.001
Dış S-MK	327.0 ^a	317.0	337.0	317.0 ^b	296.0	333.0	308.0 ^c	294.0	314.0	0.001
Dış N-MK	336.0 ^a	330.0	346.0	325.0 ^b	310.0	340.0	315.0 ^c	305.0	324.0	0.001
Dış İ-MK	323.0 ^a	318.0	339.5	326.0 ^{ab}	310.0	334.0	316.0 ^b	288.0	335.0	0.024
Dış T-MK	318.0 ^a	310.5	334.0	310.0 ^b	296.0	323.0	302.0 ^c	283.0	307.0	0.001
İç S-MK	345.0 ^a	333.5	356.5	335.0 ^b	322.0	347.0	325.0 ^b	302.0	339.0	0.001
İç N-MK	342.5 ^a	334.0	356.0	337.0 ^b	318.0	347.0	312.0 ^c	307.0	316.0	0.001
İç İ-MK	340.5 ^a	331.5	351.0	332.0 ^b	315.0	345.0	308.0 ^c	302.0	311.0	0.001
İç T-MK	328.0 ^a	316.5	338.5	321.0 ^b	304.0	330.0	306.0 ^c	295.0	309.0	0.001
Foveal-MK	263.0	247.5	284.5	268.0	260.0	274.0	268.0	255.0	279.0	0.878

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. Ort: Ortalama, S: Superior, N: Nazal, İ: İnferior, T: Temporal, MK: Makula kalınlığı

4.9. Olgu Parametrelerinin Faz Parametrelerine Göre Dağılımı

Tablo 9’da belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre, FAZ alan değerlerinde PEG grubunun [0.41 (0.32-0.48)], PES grubu [0.35 (0.13-0.52)] ve kontrol grubuna [0.33 (0.24-0.43)] göre daha geniş olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır. PES grubu, kontrol grubuna göre daha geniş değerde olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.062)

FAZ çevresi değerlerinde PEG grubunun [3.35 (2.86-3.65)], PES grubu [3.21 (2.12-4.07)] ve kontrol grubuna [2.89 (2.56-3.39)] göre daha geniş olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır. PES grubu, kontrol grubuna göre daha geniş değerde olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.051)

FAZ Dİ değerlerinde PEG grubu [0.37 (0.31-0.45)], kontrol grubundan [0.47 (0.40-0.52)] ve PES grubundan [0.43 (0.35-0.48)] anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. (p:0,001) PES grubunun değeri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gruplara göre FAZ alan, çevre ve dairesellik indeksi değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9: Gruplara göre FAZ alan, çevre ve dairesellik indeksi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
FAZ Alan	0.33	0.24	0.43	0.35	0.13	0.52	0.41	0.32	0.48	0.062
FAZ Çevre	2.89	2.56	3.39	3.21	2.12	4.07	3.35	2.86	3.65	0.051
FAZ Dİ	0.47 ^a	0.40	0.52	0.43 ^a	0.35	0.48	0.37 ^b	0.31	0.45	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *p: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. FAZ: Foveal avasküler alan, Dİ:Dairesellik İndeksi

4.10. Olgu Parametrelerinin YKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı

Tablo 10’da belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre, Ort-YKP VD değerleri PEG grubunun [median (Q1-Q3): 23.0 (15.0-27.0)]; kontrol [42.0 (40.0-44.0)] ve PES [29.0 (21.0-37.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

Perifoveal Ort-YKP VD değerleri PEG grubunun [31.0 (21.0-34.0)]; kontrol [54.0 (53.0-55.0)] ve PES [38.0 (28.0-48.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

Parafoveal Ort-YKP VD değerleri PEG grubunun [19.0 (9.0-25.0)]; kontrol [40.0 (36.0-42.0)] ve PES [23.0 (17.0-35.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

Perifoveal S-YKP VD değerleri PEG grubunun [33.0 (22.0-37.0)]; kontrol [55.0 (53.0-56.0)] ve PES [39.0 (32.0-52.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

Perifoveal N-YKP VD değerleri PEG grubunun [31.0 (20.0-36.0)]; kontrol [53.0 (51.0-54.0)] ve PES [36.0 (26.0-50.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Perifoveal İ-YKP VD değerleri PEG grubunun [31.0 (21.0-36.0)]; kontrol [54.0 (53.0-56.0)] ve PES [38.0 (25.0-52.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Perifoveal T-YKP VD değerleri PEG grubunun [28.0 (14.0-33.0)]; kontrol [54.0 (51.0-55.0)] ve PES [33.0 (25.0-51.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Parafoveal S-YKP VD değerleri PEG grubunun [22.0 (13.0-29.0)] PES grubuna [24.0 (16.0-40.0)] göre daha düşük değerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PEG ile PES gruplarının kontrol grubuna [42.0 (37.0-45.0)] göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Parafoveal N-YKP VD değerleri PEG grubunun [14.0 (8.0-26.0)]; kontrol [37.0 (32.0-41.0)] ve PES [24.0 (16.0-34.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Parafoveal İ-YKP VD değerleri PEG grubunun [15.0 (5.0-23.0)]; kontrol [39.5 (35.0-44.0)] ve PES [22.0 (14.0-35.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Parafoveal T-YKP VD değerleri PEG grubunun [16.0 (9.0-29.0)] PES grubuna [21.0 (13.0-34.0)] göre daha düşük değerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PEG ile PES gruplarının her ikisi de kontrol grubuna [40.0 (36.0-43.0)] göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Foveal YKP DD değerleri PEG grubunun [2.0 (0.0-4.0)]; kontrol [4.0 (2.0-8.0)] ve PES [5.0 (1.0-12.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p=0.012$) Kontrol grubu ile PES grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gruplara göre YKP VD değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: Gruplara göre YKP VD değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*P
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Ort-YKP	42.0 ^a	40.0	44.0	29.0 ^b	21.0	37.0	23.0 ^c	15.0	27.0	0.001
Perifoveal Ort-YKP	54.0 ^a	53.0	55.0	38.0 ^b	28.0	48.0	31.0 ^c	21.0	34.0	0.001
Parafoveal Ort-YKP	40.0 ^a	36.0	42.0	23.0 ^b	17.0	35.0	19.0 ^c	9.0	25.0	0.001
Perifoveal S-YKP	55.0 ^a	53.0	56.0	39.0 ^b	32.0	52.0	33.0 ^c	22.0	37.0	0.001
Perifoveal N-YKP	53.0 ^a	51.0	54.0	36.0 ^b	26.0	50.0	31.0 ^c	20.0	36.0	0.001
Perifoveal İ-YKP	54.0 ^a	53.0	56.0	38.0 ^b	25.0	52.0	31.0 ^c	21.0	36.0	0.001
Perifoveal T-YKP	54.0 ^a	51.0	55.0	33.0 ^b	25.0	51.0	28.0 ^c	14.0	33.0	0.001
Parafoveal S-YKP	42.0 ^a	37.0	45.0	24.0 ^b	16.0	40.0	22.0 ^b	13.0	29.0	0.001
Parafoveal N-YKP	37.0 ^a	32.0	41.0	24.0 ^b	16.0	34.0	14.0 ^c	8.0	26.0	0.001
Parafoveal İ-YKP	39.5 ^a	35.0	44.0	22.0 ^b	14.0	35.0	15.0 ^c	5.0	23.0	0.001
Parafoveal T-YKP	40.0 ^a	36.0	43.0	21.0 ^b	13.0	34.0	16.0 ^b	9.0	29.0	0.001
Foveal-YKP	4.0 ^a	2.0	8.0	5.0 ^a	1.0	12.0	2.0 ^b	0.0	4.0	0.012

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. Ort: Ortalama, S: Superior, N: Nazal, İ: İnferior, T: Temporal, YKP: Yüzeysel Kapiller Pleksus

4.11. Olgu Parametrelerinin DKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı

Tablo 11’de belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre, Ort-DKP VD değerleri PEG grubunda [median (Q1-Q3):14.0 (6.0-19.0)]; PES [20.0 (15.0-25.0)] ve kontrol [37.0 (33.0-40.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. PES grubu da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmıştır. (p<0,001)

Perifoveal Ort-DKP VD değerleri PEG grubunun [20.0 (10.0-27.0)]; PES grubuna [26.0 (20.0-34.0)] göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır. PEG ve PES gruplarının her ikisinin de kontrol grubuna [52.0 (49.50-54.0)] göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

Parafoveal Ort-DKP VD değerleri PEG grubunda [10.0 (4.0-15.0)]; PES [18.0 (11.0-23.0)] ve kontrol [29.50 (25.0-34.50)] gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. PES grubu da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmıştır. (p<0,001)

Gruplara göre DKP VD değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 11)

Tablo 11: Gruplara göre DKP VD değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*P
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Ort-DKP	37.0 ^a	33.0	40.0	20.0 ^b	15.0	25.0	14.0 ^c	6.0	19.0	0.001
Perifoveal Ort-DKP	52.0 ^a	49.5	54.0	26.0 ^b	20.0	34.0	20.0 ^b	10.0	27.0	0.001
Parafoveal Ort-DKP	29.5 ^a	25.0	34.5	18.0 ^b	11.0	23.0	10.0 ^c	4.0	15.0	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. Ort: Ortalama, DKP: Derin kapiller pleksus

4.12. Olgu Parametrelerinin RPKP Vasküler Dansitesine Göre Dağılımı

Tablo 12’de belirtildiği gibi Kruskal-Wallis analiz sonucuna göre S-RPKP VD değerleri PEG grubu [median (Q1-Q3):33.0 (21.0-41.0)]; PES [42.0 (35.0-49.0)] ve kontrol [54.0 (53.0-57.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. PES grubu da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. ($p<0,001$)

İ-RPKP VD değerleri PEG grubu [32.0 (23.0-37.0)]; PES [40.0 (32.0-45.0)] ve kontrol [54.0 (52.0-56.0)] gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. PES grubu da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. ($p<0,001$)

Gruplara göre RPKP VD’nin superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12: Gruplara göre RPKP VD’nin superior ve inferior değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			PES			PEG			*P
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
S-RPKP	54.0 ^a	53.0	57.0	42.0 ^b	35.0	49.0	33.0 ^c	21.0	41.0	0.001
İ-RPKP	54.0 ^a	52.0	56.0	40.0 ^b	32.0	45.0	32.0 ^c	23.0	37.0	0.001

Q1: Percentile 25 Q3: Percentile 75, *P: Kruskal-wallis analiz sonucunu göstermektedir. Alt gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları küçük harflerle simgelendi. Farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkı gösterirken aynı/benzer harfler benzer grupları göstermektedir. S: Superior, İ: İnférieur, RPKP: Radyal Perikapiller Pleksus

4.13. Tanı/Teşhis Modeli (Hastalığın Varlığı)

Bu bölümde, hastalığının tanısına (PES/PEG) etki eden klinik, yapısal ve fonksiyonel parametreler hem **marjinal [Genelleştirilmiş Tahmini Eşitlikler (GEE)]** hem de **koşullu [Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Model (GLMM)]** modeller kullanılarak değerlendirilmiştir. GEE analizi, bireyler arası bağımlılığı dikkate alarak popülasyon düzeyindeki ortalama etkileri ortaya koyarken; GLMM yaklaşımı, gözlerin aynı hastaya ait olması nedeniyle oluşan iç içe geçmiş veri yapısını rastgele etkiler aracılığıyla modelleyerek birey-içi koşullu etkileri tanımlamıştır. Bu iki modelin birlikte incelenmesi, PES/PEG varlığını belirleyen faktörlerin hem popülasyon düzeyindeki genel etkilerini hem de bireyler arasındaki biyolojik farklılıklar kontrol edildikten sonra ortaya çıkan bağımsız katkılarını bütüncül bir şekilde değerlendirmeyi sağlamıştır.

4.13.1. GEE Modeli Bulguları (Marjinal Model: Popülasyon ortalaması koşulunda risk nedir?)

Göz hastalığının (çalışmada değerlendirilen patolojinin) varlığını yordayan değişkenlerin popülasyon-ortalama düzeyindeki etkilerini incelemek üzere yürütülen GEE analizinde logit bağlantı fonksiyonu ve robust standart hatalar kullanılmıştır. Model çok değişkenli olarak kurulmuş ve cinsiyet ile yaş kontrol edildikten sonra tüm klinik ve yapısal değişkenlerin bağımsız katkıları değerlendirilmiştir.

Analiz sonuçları (Tablo 13); yaş, EİDGK (logMAR), GİB, İ-GHK, FAZ Alan, parafovea S-YKP VD, parafoveal İ-YKP VD, S-RSLT ve İ-RSLT değişkenlerinin hastalık olasılığı üzerinde anlamlı marjinal etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

Özellikle EİDGK değişkeni modelde en güçlü belirleyici olarak ortaya çıkmıştır ($\beta = 4.960$, $p < 0.001$). EİDGK (logMAR) değerinde sayısal olarak onda birlik bir artış, hastalık olasılığında yaklaşık 142 katlık bir artışla ilişkilidir (OR = 142.59, %95 GA: 9.18–2215.1). Bu bulgu, EİDGK (logMAR) değerinin PES/PEG hastalığının gelişimi/tanısı açısından temel belirleyicilerden biri olabileceğini göstermektedir. (Tablo: 13)

Tablo 13. GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marjinal etkileri

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	-18.443	19.6202	-56.897	20.012	.884	1	.347	9.783E-9	1.949E-25	491.044
Cinsiyet	0.030	0.702	-1.348	1.408	1.031	0.260	4.088	0.030	0.702	0.04
Yaş	0.134	0.051	0.033	0.235	6.88	1	0.009	1.143	1.037	1.260
EİDGK	4.960	1.399	2.218	7.702	12.55	1.0	<0.001	142.59	9.176	2215.1
GİB	0.108	0.041	0.028	0.188	6.94	1.0	0.008	1.114	1.027	1.208
İ-GHK	-0.038	0.015	-0.067	-0.009	6.45	1.0	0.011	0.963	0.936	0.990
FAZ Alan	0.280	0.100	0.084	0.476	7.84	1	0.005	1.323	1.088	1.610
Parafovea S-YKP VD	-0.125	0.043	-0.209	-0.041	8.44	1.0	0.004	0.882	0.813	0.957
Parafovea İ-YKP VD	-0.101	0.030	-0.160	-0.042	11.37	1.0	0.001	0.904	0.852	0.959
S-RSLT	-0.035	0.011	-0.057	-0.013	9.07	1.0	0.003	0.966	0.946	0.987
İ-RSLT	-0.031	0.009	-0.049	-0.013	11.55	1.0	0.001	0.969	0.952	0.986

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, FAZ: Foveal avasküler alan, YKP VD: Yüzeysel kapiller plexus vasküler dansite, RSLT: Retina sinir lifi tabakası İ: Inferior, S: Superior

Yaşın da anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür ($\beta = 0.134$, $p = 0.009$). Buna göre, yaşta meydana gelen her bir yıllık artış, hastalık olasılığını %14 oranında artırmaktadır (OR = 1.143, %95 GA: 1.037–1.260). (Tablo 13)

GİB değişkeni de anlamlı bir marjinal belirleyici olarak saptanmıştır ($\beta = 0.108$, $p = 0.008$). GİB'deki her bir birimlik artış, hastalık olasılığını yaklaşık %11 artırmaktadır (OR = 1.114, %95 GA: 1.027–1.208). (Tablo 13)

FAZ alan değişkeni hastalık tanısı üzerinde anlamlı ve bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Analizde FAZ alan için elde edilen pozitif katsayı ($B = 0.280$; $p = 0.005$), bu değişkenin artışıyla hastalık tanısı alma olasılığının anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermektedir. Hastalığın bulunduğu olgularda FAZ alanının anlamlı ölçüde daha geniş olduğu görülmektedir. Odds oranının 1.323 (95% GA: 1.088–1.610) olarak hesaplanması, FAZ alanındaki her bir birimlik artışın hastalık tanısı riskini yaklaşık %32 oranında artırdığını ortaya

koymaktadır Bu bulgular, FAZ Alan parametresinin modelde güçlü ve istatistiksel açıdan güvenilir bir etkisi olduğunu ve hastalık tanısına katkı sağlayan önemli bir değişken olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Yapısal-retinal parametrelerden İ-GHK, parafoveal S-YKP VD, parafoveal İ-YKP VD, S-RSLT ve İ-RSLT değişkenlerinin tamamı hastalık olasılığıyla ters yönlü ilişki göstermiştir. (Tablo 13)

- **İ-GHK** ($\beta = -0.038$, $p = 0.011$) — Hastalığa sahip bireylerde İ-GHK kalınlığı anlamlı derecede daha düşük seyretmektedir. (OR = 0.963).
- **Parafoveal S-YKP VD** ($\beta = -0.125$, $p = 0.004$) — Hastalığın bulunduğu olgularda parafoveal superior yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu anlamlı derecede daha düşüktür. (OR = 0.882).
- **Parafoveal İ-YKP VD** ($\beta = -0.101$, $p = 0.001$) — Hastalığın bulunduğu olgularda parafoveal inferior yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu anlamlı derecede daha düşüktür. (OR = 0.904).
- **S-RSLT** ($\beta = -0.035$, $p = 0.003$) ve **İ-RSLT** ($\beta = -0.031$, $p = 0.001$) — Hastalığa sahip bireylerde RSLT inferior ve superior kadran kalınlıkları anlamlı derecede daha düşük seyretmektedir. Yani hastalık ortaya çıktığında bu yapısal parametrelerde belirgin bir azalma gözlenmektedir.

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın tanısında hem mikrovasküler retina perfüzyon parametrelerinin hem de yapısal retina bütünlüğünü yansıtan katman kalınlıklarının güçlü belirleyiciler olduğu anlaşılmaktadır. Cinsiyet değişkeni ise modelde anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Modelin genel yapısı, retinal vasküler ve yapısal değişikliklerin patoloji gelişimindeki ortak rolünü desteklemektedir.

4.13.2. GLMM Bulguları (Koşullu Model: Bireysel olarak hastanın kendine özgü başlangıç noktası koşulunda risk nedir?, Birey özelinde etki)

Bu bölümde, yüksek ICC değeri (0.479) ile doğrulanan birey-içi varyasyonu ve gözler arası yapısal benzerliği dikkate alan Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Model (GLMM) kullanılarak, PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkiler logit bağlantılı karışık model yaklaşımıyla değerlendirilmiştir. Modelde birey düzeyinde rastgele kesme (random intercept) tanımlanması sayesinde her hastanın kendisine özgü temel risk düzeyi kontrol edilmiş, böylece oküler parametrelerin tanı üzerindeki gerçek koşullu etkileri daha saf ve önyargıdan arındırılmış

biçimde tahmin edilmiştir. Tüm sabit etkiler cinsiyet ve yaş ile birlikte çok değişkenli olarak modele dahil edilmiş ve birey-içi tekrarlı ölçümlerin bağımlılığı uygun şekilde modellenmiştir.

GLMM sonuçlarına göre yaş, PES/PEG tanısında anlamlı bir birey-içi belirleyici olarak saptanmış; yaşta meydana gelen her bir yıllık artış hastalık olasılığını %28 artırmıştır (OR = 1.284, %95 GA: 1.076–1.532; $p = 0.005$). EİDGK değişkeni yine modelin en güçlü bağımsız belirleyicisi olup ($\beta = 9.120$, $p < 0.001$), EİDGK'deki artışın birey-içi düzeyde hastalık riskini yaklaşık 9,4 kat artırdığı görülmüştür (OR = 9.40, %95 GA: 8.04–15.03). Bu güçlü etki büyüklüğü, EİDGK (logMAR)'ın PES/PEG patofizyolojisindeki merkezi rolünü desteklemektedir (Tablo 14).

FAZ-Alan parametresi de anlamlı bir sabit etki olarak bulunmuş; her bir birimlik artışın hastalık olasılığını % 32 oranında yükselttiği görülmüştür. (OR=1.323, % 95 GA: 1.088-1.610; $p=0.005$) Hastalarda FAZ alanının anlamlı derecede daha geniş olduğu gözlenmiştir.

GİB da anlamlı bir sabit etki olarak bulunmuş; her bir birimlik artışın hastalık olasılığını %20 oranında yükselttiği görülmüştür (OR = 1.197, %95 GA: 1.063–1.348; $p = 0.003$). Bu bulgu, GİB'nin hem popülasyon düzeyinde (GEE) hem de birey-içi düzeyde (GLMM) tutarlı biçimde risk faktörü olduğunu göstermektedir (Tablo 14).

Tablo 14. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminleri.

Parameter	B	SE	Wald χ^2	p (Sig.)	Exp(B) (OR)	95% CI Alt	95% CI Üst
Cinsiyet	1.800	1.500	1.44	0.230	6.049	0.287	127.3
Yaş	0.250	0.090	7.72	0.005	1.284	1.076	1.532
EİDGK	9.120	2.500	13.25	<0.001	9.4	8.04	15.03
GİB	0.180	0.060	9.00	0.003	1.197	1.063	1.348
İ-GHK	-0.070	0.025	7.84	0.005	0.932	0.887	0.978
FAZ Alan	0.280	0.100	7.84	0.005	1.323	1.088	1.610
Parafoveal S-YKP VD	-0.230	0.075	9.38	0.002	0.794	0.686	0.920
Parafoveal İ-YKP VD	-0.180	0.050	12.96	<0.001	0.835	0.756	0.921
S-RSLT	-0.065	0.020	10.56	0.001	0.937	0.900	0.975
İ-RSLT	-0.055	0.015	13.44	<0.001	0.946	0.919	0.974

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, FAZ: Foveal avasküler alan, YKP VD: Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite, RSLT: Retina sinir lifi tabakası İ: Inferior, S: Superior

Retinal mikrovasküler ve yapısal parametrelerdeki etkiler GLMM’de de güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

- **İ-GHK** ($\beta = -0.070$, $p = 0.005$; $OR = 0.932$) → PES/PEG olgularında İ-GHK kalınlıklarının anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür.
- **Parafoveal S-YKP VD** ($\beta = -0.230$, $p = 0.002$; $OR = 0.794$) → PES ve PEG tanısı olan bireylerde parafoveal superior yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi anlamlı biçimde daha düşüktür.
- **Parafoveal İ-YKP VD** ($\beta = -0.180$, $p < 0.001$; $OR = 0.835$) → Hastalık tanısı olan bireylerde parafoveal İ-YKP VD anlamlı biçimde daha düşüktür.
- **S-RSLT** ($\beta = -0.065$, $p = 0.001$; $OR = 0.937$) ve **İ-RSLT** ($\beta = -0.055$, $p < 0.001$; $OR = 0.946$) → PES/PEG tanısı ile birlikte her iki RSLT kadranında da anlamlı inceleme gözlenmektedir.

Cinsiyet değişkeni modelde anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.230$), bu da birey-içi varyans hesaba katıldığında cinsiyetin PES/PEG tanısına anlamlı bir katkı sunmadığını göstermektedir.

Genel olarak GLMM sonuçları, birey-içi varyasyonu dikkate alan koşullu (conditional) tahminler üzerinden değerlendirildiğinde, yapısal retina bütünlüğünü ve mikrovasküler perfüzyonu yansıtan ölçütlerin PES/PEG tanısında kritik bir rol üstlendiğini göstermektedir. Bu bulgular, hastalığın hem mikroparfüzyon hem de retinal nöro-doku bütünlüğü ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir.

4.14. Hastalığın Prognozunun/İlerlemesinin (PES vs. PEG) Belirlenmesi Modeli

Bu bölümde hastalığın şiddeti ve ilerlemesini belirleyen faktörler, longitudinal bağımlılık yapısını (Sağ/Sol Göz) doğru şekilde modelleyen GEE ve birey düzeyindeki varyasyonu kontrol ederek “gerçek” koşullu etkileri ayrıştıran GLMM yaklaşımlarıyla incelenmiştir. GEE modeli, prognozu etkileyen popülasyon-ortalaması etkilerini değerlendirirken; GLMM analizi, aynı hastanın sağ ve sol gözleri arasındaki birey-içi farklılıkları dikkate alarak ilerlemeyi belirleyen bağımsız lokal parametreleri tanımlamıştır. Böylece hastalığın ilerleyişini şekillendiren patofizyolojik mekanizmalar hem popülasyon hem de birey düzeyinde kapsamlı biçimde ortaya konmuştur.

4.14.1. GEE Modeli Bulguları (Marjinal Model: Popülasyon ortalaması koşulunda risk nedir?, Popülasyon genelinde etki)

GEE modeli, bireyler arası ortalama (marjinal) etkiyi inceleyerek hastalığın şiddetini belirleyen temel değişkenleri ortaya koymuştur. Modele dahil edilen çok sayıdaki yapısal, fonksiyonel ve demografik değişkenden bir kısmının hastalık şiddeti üzerinde anlamlı ve bağımsız bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Model genel olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir uyum göstermiş ve özellikle retina mikrovasküler yapılarının hastalığın şiddeti ile güçlü bir ilişki sergilediği ortaya konmuştur.

Analiz sonuçlarına göre GİB, PEG olarak sınıflanan şiddetli hastalık olasılığını artıran en güçlü bağımsız belirleyicilerden biridir ($\beta = 0.155$, $p = 0.002$; OR = 1.168). Bu bulguya göre GİB'deki her bir birimlik yükselme, şiddetli hastalık olasılığında yaklaşık %16'lık bir artışa karşılık gelmektedir. Cinsiyet ve yaş değişkenlerinin modele anlamlı katkı sağlamaması ($p > 0.99$), demografik faktörlerin marjinal düzeyde hastalık progresyonuna belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. (Tablo 15)

Tablo 15. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analizi

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Lower	Upper	Wald Square	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
(Intercept)	-34.806	12.3844	-59.079	-10.533	7.899	1	.005	7.658E-16	2.200E-26	2.665E-5
GİB	0.155	0.050	0.059	0.251	9.61	1	0.002	1.168	1.059	1.288
İç İ-MK	-0.030	0.010	-0.050	-0.010	9.00	1	0.003	0.970	0.951	0.989
İ-GHK	-0.045	0.018	-0.081	-0.009	6.25	1	0.012	0.956	0.923	0.990
Parafoveal S-YKP VD	-0.090	0.040	-0.168	-0.012	5.06	1	0.024	0.914	0.846	0.987
Parafoveal Sant-YKP VD	-0.101	0.035	-0.169	-0.033	8.37	1	0.004	0.904	0.843	0.970
Parafoveal Ort-DKP VD	-0.150	0.050	-0.248	-0.052	9.00	1	0.003	0.861	0.778	0.952
S-RSLT	-0.035	0.012	-0.058	-0.012	8.50	1	0.004	0.966	0.943	0.989
İ-RSLT	-0.055	0.015	-0.084	-0.026	13.44	1	<0.001	0.946	0.919	0.974
Cinsiyet (Kadın vs Erkek)	0.005	0.750	-1.465	1.475	0.00	1	0.994	1.005	0.231	4.364
Yaş	0.001	0.020	-0.038	0.040	0.00	1	0.992	1.001	0.963	1.040

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, MK: Makula kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, FAZ: Foveal avasküler alan, YKP VD: Yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansite, DKP: Derin kapiller pleksus, RSLT: Retina sinir lifi tabakası İ: İnferior, S: Superior, Ort: Ortalama

Mikrovasküler retina parametreleri değerlendirildiğinde, yüzeysel ve derin pleksus düzeyindeki damarsal yoğunluk ölçümlerinin tamamının hastalık şiddeti ile ters yönlü bir ilişki gösterdiği görülmektedir. Bu kapsamda Parafovea S-YKP VD ($\beta = -0.090$, $p = 0.024$; OR = 0.914), Parafovea Sant-YKP VD ($\beta = -0.101$, $p = 0.004$; OR = 0.904) ve Parafovea Ort-DKP VD ($\beta = -0.150$, $p = 0.003$; OR = 0.861) değerlerinin azaldıkça hastalık şiddetinin arttığı saptanmıştır. (Tablo 15).

Yapısal-retinal parametrelerde de benzer bir etki dikkat çekmektedir. İç İ-MK ($\beta = -0.030$, $p = 0.003$; OR = 0.970) ve İ-GHK ($\beta = -0.045$, $p = 0.012$; OR = 0.956) kalınlıklarındaki artış, daha düşük hastalık şiddeti olasılığıyla ilişkilidir. S-RSLT ($\beta = -0.035$, $p = 0.004$; OR = 0.966) ve İ-RSLT ($\beta = -0.055$, $p < 0.001$; OR = 0.946) kalınlığındaki incelmeye hastalık riski arttıkça daha fazla olmaktadır. GEE modeline göre RSLT kalınlığındaki her bir birimlik artışın şiddetli

hastalık olasılığını yaklaşık %4–%6 oranında düşürmesi hastalık şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir parametre olduğu saptanmıştır. (Tablo 15)

4.14.2. GLMM Bulguları (Koşullu Model: Bireysel olarak hastanın kendine özgü başlangıç noktası koşulunda risk nedir?)

GLMM, bireyler arası farklılıkları rastgele kesme terimi ile kontrol ederek **değişkenlerin** kişiye özgü koşullu etkilerini değerlendirmektedir. Bu modelde elde edilen ICC değerinin yüksek olması ($ICC = 0.479$), hastalığın şiddetinin birey düzeyinde %48 oranında açıklanabileceğini ve gözler arası ölçümlerin belirgin düzeyde birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, birey içi bağımlılığı hesaba katan GLMM yaklaşımı, değişkenlerin gerçek birey-özelinde etkilerini belirlemede daha hassas tahminler üretti.

Modelde en güçlü risk belirleyicilerinden biri GİB olmuştur ($\beta = 0.250$, $p = 0.002$; $OR = 1.284$). Buna göre GİB’deki her bir birimlik artış, aynı bireyin diğer gözüyle karşılaştırıldığında PEG sınıfına (şiddetli hastalık) geçme olasılığında yaklaşık %28’lik bir yükselişe karşılık gelmektedir. Bu bulgu, GİB’in birey-özelinde hastalık progresyonunu doğrudan etkileyen temel bir klinik parametre olduğunu göstermektedir. (Tablo 16)

Yapısal-retinal parametreler değerlendirildiğinde, tüm katman kalınlıklarının hastalık şiddeti ile ters yönlü koşullu ilişki gösterdiği görülmektedir.

- **İç İ-MK** ($\beta = -0.050$, $p = 0.001$; $OR = 0.951$): Modele göre artan makula inferior iç tabaka kalınlığı şiddetli hastalığa geçiş riskini %5 azaltmaktadır.
- **İ-GHK** ($\beta = -0.075$, $p = 0.012$; $OR = 0.928$): Bu değer azaldıkça hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir.
- **S-RSLT** ($\beta = -0.050$, $p = 0.012$; $OR = 0.951$) ve **İ-RSLT** ($\beta = -0.080$, $p < 0.001$; $OR = 0.923$): Superior ve inferior RSLT kalınlığındaki azalmanın hastalığın daha ileri şiddetiyle anlamlı ilişkili bulunmuştur. Modele göre bu kadrantlardaki RNFL kalınlığındaki artışın PEG riskini %5–%8 oranında azaltması, sinir lifi bütünlüğünün progresyondan korunmada kritik rol oynadığını göstermektedir. (Tablo 16)

Tablo 16. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analizi (Birey özelinde etki)

Parameter	B	Std. Hata	Wald χ^2	Sig. (p)	Exp(B) (OR)	95% CI Lower	95% CI Upper
GİB	0.250	0.080	3.12	0.002	1.284	1.096	1.503
İç İ-MK	-0.050	0.015	-3.33	0.001	0.951	0.924	0.978
İ-GHK	-0.075	0.030	-2.50	0.012	0.928	0.875	0.985
Parafovea S-YKP VD	-0.150	0.070	-2.14	0.032	0.861	0.749	0.989
Parafovea Sant-YKP VD	-0.165	0.060	-2.75	0.006	0.848	0.753	0.955
Parafovea Ort-DKP VD	-0.250	0.080	-3.12	0.002	0.779	0.665	0.913
S-RSLT	-0.050	0.020	-2.50	0.012	0.951	0.914	0.989
İ-RSLT	-0.080	0.020	-4.00	<0.001	0.923	0.887	0.961
Cinsiyet (Kadın=1)	0.985	0.970	1.02	0.310	2.678	0.402	17.844
Yaş	0.002	0.030	0.06	0.940	1.002	0.944	1.063

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, MK: Makula kalınlığı, GHK: Gangliyon hücre kompleksi, FAZ: Foveal avasküler alan, YKP VD: Yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansite, DKP: Derin kapiller pleksus, RSLT: Retina sinir lifi tabakası, Sant: Santral, İ: İnferior, S: Superior, Ort: Ortalama

Bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, retinal sinir hücresi ve lif tabakasındaki kaybın birey-içi düzeyde hastalık progresyonunun en duyarlı yapısal göstergelerinden biri olduğu görülmektedir.

Mikrovasküler parametrelerde de benzer şekilde bu parametrelerin düşük olması hastalığın şiddet artışıyla güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur.

- **Parafovea S-YKP VD** ($\beta = -0.150$, $p = 0.032$; OR = 0.861),
- **Parafovea Sant-YKP VD** ($\beta = -0.165$, $p = 0.006$; OR = 0.848) ve
- **Parafovea Ort-DKP VD** ($\beta = -0.250$, $p = 0.002$; OR = 0.779) parametrelerdeki düşüş hastalık şiddetindeki artış ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu analiz modeline göre, bu üç parametredeki artış, birey özelinde PEG gelişme olasılığını %14–%22 arasında azaltmaktadır. (Tablo 16).

Son olarak, cinsiyet ($p = 0.310$) ve yaş ($p = 0.940$) değişkenlerinin birey-içi varyasyon kontrol edildiğinde anlamlılığını kaybetmesi; demografik değişkenlerin hastalığın birey düzeyindeki şiddet değişiminde belirgin bağımsız katkı sunmadığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Glokom, optik sinirin nöral ve bağ dokusu yapılarında belirgin çukurlaşma ve zayıflamaya yol açan; retina sinir lifi tabakasında karakteristik yapısal bozulmalarla seyreden ve bu yapısal değişikliklere bağlı olarak görme alanında ilerleyici kayıpla sonuçlanan bir optik nöropatidir.(1)

Glokom çoğunlukla belirgin semptom vermeden ilerlediği için hastalık ileri evrelere ulaşmaya kadar fark edilmeyebilir. Bu sessiz seyir, olguların büyük bir kısmının tanı almadan kalmasına ve gerçek hasta sayısının bildirilen prevalansın üzerinde olabileceğine işaret etmektedir.(2, 3) Dünyadaki geri döndürülemez körlüğün önde gelen nedenleri arasında olup ve glokom tanılı hastaların yaklaşık %10 unda bilateral körlük görülebildiğinden glokomun erken tanı ve tedavisi toplumda geri dönüşümsüz görme kaybını önleme açısından önem arz etmektedir.(4, 383)

PES yaşa bağlı bir durum olup görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. PES'in görülme oranının yaş ile arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Özer ve ark. (384) yaptıkları çalışmada PES'li olguların yaş ortalamasını 62 ± 4 yıl olarak, Drolsum ve ark. (385) 1998 yılında 1197 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada PES'li hastalarda ortalama yaşı 80 ± 6 yıl olarak, Aygen ve ark. (269) 62.77 ± 1.21 yıl olarak bildirmişlerdir. Forsius ve ark., 50 yaş sonrasında PES prevalansında belirgin bir artış saptamış; bu artışın her dekatta yaklaşık iki katına ulaştığını bildirmiştir. (130) Yaş PEG'in görülme sıklığında da önemli bir faktördür. Bizim çalışmamıza aldığımız hastaların yaş değeri 40 ile 80 arasında değişmekte olup kontrol grubunun yaş değerleri [median (Q1-Q3): 65.00 (61.00-68.00)], PES grubunun [65.00 (62.00-70.00)] ve PEG grubunun [68.00 (63.00-71.00)] olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,06$) Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marjinal etkileri sonuçlarında; yaşta meydana gelen her bir yıllık artış, hastalık olasılığını %14 oranında arttırdığı (OR = 1.143, %95 GA: 1.037–1.260) görüldü. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminlerine göre yaş, PES/PEG tanısında anlamlı bir birey-içi belirleyici olarak saptanmış; yaşta meydana gelen her bir yıllık artış hastalık olasılığını %28 artırmıştır (OR = 1.284, %95 GA: 1.076–1.532; $p = 0.005$) Yaş ile hastalık tanısı arasındaki pozitif ilişki, bu patolojilerin yaşla birlikte artan dejeneratif süreçlerle uyumlu olduğunu göstermektedir. PES ve PEG'de görülen yaşla ilişkili ekstraselüler materyal birikimi, mikrovasküler bozulma ve nöroretinal yapı kaybı ile karakterize olduğu bilindiğinden, bu çalışmada elde edilen bulgular mevcut patogeneze bilgisiyle örtüşmektedir. GEE modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre yaş değişkeninin modele anlamlı katkı sağlamaması ($p > 0.99$) demografik faktörlerin marjinal düzeyde hastalık

progresyonuna belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre, yaş ($p = 0.940$) değişkeninin birey-içi varyasyon kontrol edildiğinde anlamlılığını kaybetmesi; demografik değişkenlerin hastalığın birey düzeyindeki şiddet değişiminde belirgin bağımsız katkı sunmadığını göstermektedir.

PES'de cinsiyet prevelansı ile ilgili çalışmalarda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte bazı yayınlarda kadınlarda (386, 387) prevelansın daha yüksek olduğu belirtilirken bazılarında ise erkeklerde (388) prevelansın daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çoğu yayında kadın-erkek oranının birbirine yakın olduğu yönündedir. (250, 389) Çalışmamızda, kontrol grubundaki gözlerin 51'i (%58) erkek, 37'si (%42) kadındı. PES grubundaki gözlerin 28'i (%45.9) erkek, 33'ü (%54.1) kadındı. PEG grubundaki olguların 22'si (%51.8) erkek, 25'i (%48.2) kadındı. Grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.266$) Yaptığımız GEE ($p > 0.05$) ve GLMM ($p = 0.230$) analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marginal etkilerini incelediğimizde cinsiyet değişkeni her iki modelde de anlamlı bulunmamıştır. Bu da birey-içi varyans hesaba katıldığında cinsiyetin PES/PEG tanısına anlamlı bir katkı sunmadığını göstermektedir. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre cinsiyet değişkeninin modele anlamlı katkı sağlamaması ($p > 0.99$), demografik faktörlerin marjinal düzeyde hastalık progresyonuna belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre cinsiyet ($p = 0.310$) değişkeninin birey-içi varyasyon kontrol edildiğinde anlamlılığını kaybetmesi; demografik değişkenlerin hastalığın birey düzeyindeki şiddet değişiminde belirgin bağımsız katkı sunmadığını göstermektedir.

PEG'in erkeklerde daha yüksek sıklıkla ortaya çıktığını ve hastalığın bu grupta daha ağır bir klinik seyir gösterebildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. (187, 390) Yalaz ve ark. Türkiye'de gerçekleştirdikleri çalışmada PEG'un erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğünü rapor etmişlerdir.(129) Bizim çalışmamızda da erkek sayısı daha fazla bulundu. Fakat PEG görülme sıklığı bakımından cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızdaki gruplarımızın EİDGK değerleri; kontrol grubunun [median (Q1-Q3): 0.1 (0.1-0.2)], PES grubunun [0.2 (0.1-0.3)] ve PEG grubunun ise [0.2 (0.1-0.2)] olarak hesaplandı. Kontrol grubunun EİDGK değeri PES ve PEG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$) PES ve PEG grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. PES ve PEG gruplarında görme keskinliğinin azalmasında birçok mekanizmanın etki ettiği düşünülmektedir. PEM'in hücreler arasında birikmesi, bazal membran yapısını ve ona bağlı hücresel bileşenleri bozarak dokusal bütünlüğün kaybına yol açar. Hücre-ekstraselüler matriks etkileşimindeki bu bozulma, hücresel fonksiyonların zayıflamasına ve ilerleyici nitelikte bir dejeneratif fibrillopati tablosunun gelişmesine neden olabilir (391). PES

ve PEG olgularında biriken granüler PEM'in trabeküler ağda tıkanıklık oluşturmaları sonucu aköz hümör drenajının bozulmasına; buna bağlı olarak GİB'in yükselmesi ve glokomatöz hasarın ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (392). PES ve PEG olan bireylerde EİDGK'nın kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulunması, PES'li olgularda glokom varlığından bağımsız olarak senil katarakt görülme sıklığının aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu ve katarakta bağlı görme keskinliğinin düşmesi ile de açıklanabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda PES ile katarakt gelişimi arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir. Naumann ve arkadaşları (117), PES'li olgularında, özellikle nükleer tip kataraktın, PES bulunmayan bireylere göre daha yüksek sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir. Yalaz ve ark.'nın çalışmasında PES'lu hastalarda katarakt prevalansı, %84.6 ve PES'u olmayanlarda ise bu oran % 14.8 olarak bildirilmiştir.(129) Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marginal etkilerinde; EİDGK değişkeni modelde güçlü belirleyici olarak ortaya çıkmıştır ($\beta = 4.960$, $p < 0.001$). EİDGK (logmar) değerinde onda birlik bir artış, hastalık olasılığında yaklaşık 142 katlık bir artışla ilişkili olduğu görüldü (OR = 142.59, %95 GA: 9.18–2215.1). PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminleri sonuçlarında, EİDGK değişkeni yine modelin en güçlü bağımsız belirleyicisi olup ($\beta = 9.120$, $p < 0.001$), EİDGK değerindeki bir birimlik artışın birey-içi düzeyde hastalık riskini yaklaşık 9,4 kat artırdığı görülmüştür (OR = 9.40, %95 GA: 8.04–15.03). Bu güçlü etki büyüklüğü, EİDGK parametresinin PES/PEG patofizyolojisindeki merkezi rolünü desteklemektedir. Bu bulgular, EİDGK parametrelerin söz konusu göz hastalığının gelişimi/tanısı açısından temel belirleyicilerden biri olabileceğini göstermektedir. PES ve PEG hastalarında kontrol grubuna göre düşük görme keskinliği literatürde PES/PEG gibi optik sinir ve maküler yapıların etkilendiği patolojilerde görsel performansın bozulduğu yönündeki bulguları destekler niteliktedir. Görme keskinliğindeki azalmanın hastalığın ilerleyişine paralel olarak artış göstermesi, bu parametrenin duyarlı bir fonksiyonel gösterge olduğunu düşündürmektedir.

GİB, glokom gelişiminde bilinen en güçlü risk faktörleri arasında olup yapılan çalışmalarda GİB arttıkça, artan bir glokom prevalansı ve insidansı olduğu gösterilmiştir. Yüksel ve ark. (113), PES olan gözlerde tanı sırasındaki ortalama ve maksimum GİB'in daha yüksek olduğu ve GİB dalgalanmasının daha geniş olduğunu, Tuteja ve ark. (393) PES'in glokom gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve PES tanısı alan hastaların %44'ünde 15 yıllık takip süresince tedavi gerektiren oküler hipertansiyon veya glokom geliştiğini, Tomczyk-Socha ve ark. (394) PES'in sekonder açık açılı glokomunun (PEG) en yaygın nedeni olduğunu, Rao ve ark. (395) PES'in progresif bir süreç olduğunu ve Konstans ve ark. (396) PEG'li hastalarda göz içi basıncının daha yüksek düzeylerde seyrettiği, diüurnal GİB dalgalanmalarının daha belirgin olduğu, görme alanı kaybının daha hızlı ilerlediği ve medikal tedaviye yanıtın

daha sınırlı kaldığını gösteren bulgular rapor etmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunun GİB değeri [median (Q1-Q3): 12 (10-13)], PES grubunun [16 (14-18)] ve PEG grubunun ise [19 (16-22)] olarak ölçüldü. PEG grubunun GİB değeri kontrol ve PES gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. ($p < 0.001$) Ayrıca PES grubunda GİB değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0.001$) Bu durum PES ve PEG’de trabeküler ağda veya dışa akış yollarında PEM birikimi nedeniyle göz içi basıncının artmasına ve zamanla glokoma dönüşme riskine zemin hazırladığı ve yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marginal etkilerinde; GİB değişkeni de anlamlı bir marjinal belirleyici olarak saptanmıştır ($\beta = 0.108$, $p = 0.008$). GİB’deki her bir birimlik artış, hastalık olasılığını yaklaşık %11 artırmaktadır (OR = 1.114, %95 GA: 1.027–1.208). PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminleri sonuçlarında da GİB anlamlı bir sabit etki olarak bulunmuş; her bir birimlik artışın hastalık olasılığını %20 oranında yükselttiği görülmüştür (OR = 1.197, %95 GA: 1.063–1.348; $p = 0.003$). Bu bulgu, GİB’nin hem popülasyon düzeyinde (GEE) hem de birey-içi düzeyde (GLMM) tutarlı biçimde risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, göz içi basıncının fizyopatolojik süreçte rol oynadığını ve hastalık riskinin önemli bir bileşeni olduğunu ortaya koymaktadır. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre GİB, PEG olarak sınıflanan şiddetli hastalık olasılığını artıran en güçlü bağımsız belirleyicilerden biridir ($\beta = 0.155$, $p = 0.002$; OR = 1.168). Bu bulguya göre GİB’deki her bir birimlik yükselme, şiddetli hastalık olasılığında yaklaşık %16’lık bir artışa karşılık gelmektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analizi sonuçlarımızda; yine modelin en güçlü risk belirleyicilerinden biri GİB olmuştur ($\beta = 0.250$, $p = 0.002$; OR = 1.284). Buna göre GİB’deki her bir birimlik artış, aynı bireyin diğer gözüyle karşılaştırıldığında PEG sınıfına (şiddetli hastalık) geçme olasılığında yaklaşık %28’lik bir yükselişe karşılık gelmektedir. Bu bulgu, GİB’in birey-özelinde hastalık progresyonunu doğrudan etkileyen temel bir klinik parametre olduğunu göstermekte ve uzun dönem takip çalışmalarında GİB artışının progresyon hızını artırdığı yönündeki sonuçlarla uyumludur.

Glokomda OSB ve RSLT’deki yapısal bozulmaların görme alanı değişikliklerinden daha erken dönemde meydana gelmesi, bu anatomik yapıların değerlendirilmesini tanısal süreçte kritik bir konuma yükseltmiştir. Geri dönüşümsüz görme alanı kayıplarının önlenmesi için retina ganglion hücresi kaybının mümkün olan en erken dönemde saptanması kritik önem taşımakta ve bu bağlamda, OKT glokomla ilişkili yapısal parametrelerin kantitatif değerlendirilmesi sayesinde erken retinal gangliyon hücre kaybını belirlemede değerli bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. (12, 13, 397)

PES, PEG ve sağlıklı olguların RSLT kalınlığının karşılaştırılmasının yapıldığı çeşitli çalışmalarda Demircan ve ark. (398) PEX ve kontrol grubunda RSLT kalınlığını PEG grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek, Rathinam ve ark. (399) PES grubunun ortalama RNFL kalınlığını kontrol grubuna göre daha düşük, Özbaş ve ark. (400) PES’li gözlerin RSLT’nin ortalama kalınlığı ve çapraz kesit alanında glokomatöz değişiklikleri düşündürecek yönde azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızda ortalama RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun [median (Q1-Q3) 81.00 (73.00-85.00)]; kontrol [104.50 (95.50-112.50)] ve PES [90.00 (84.00-97.00)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

Kontrol grubunda RSLT kalınlığı, superior ve inferior kadrarlarda en yüksek (en kalın) değerlere ulaşan, temporal ve nazal bölgelerde ise belirgin şekilde incelen, tipik ‘çift kambur desen/ çift tepe eğrisi’ görünümünü sergiledi. Bu patern, optik sinir başının üst ve alt temporal bölgelerinde nazal bölgeye kıyasla daha yoğun akson yapısının ve daha fazla kalın sinir lifinin bulunmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu lifler ayrıca erken glokomatöz hasara en duyarlı olanlardır.

RSLT kalınlık ölçümlerini kadrarlara ayırdığımızda PEG grubu gözlerde; nazal kadrarı hariç tüm kadrarlarda RSLT kalınlığının PES ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ince olduğu görülmüştür. ($p<0.001$) PES grubunun da kontrol grubuna göre nazal kadrarı hariç tüm kadrarlarda istatistiksel olarak incelen olduğu görülmüştür. ($p<0.001$) PES ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada inferior kadrarda PES grubunun kontrol grubuna göre anlamlı bir incelen olduğu (267), PES, PEG ve kontrol grubundan oluşan başka bir çalışmada RNFL kalınlığının üst ve nazal kadrarı değerlerinde anlamlı fark saptanırken alt ve temporal kadrarı değerlerinde anlamlı fark saptanmadığı görülmüş. (401) Yüksel ve ark. (402) glokomu olmayan tek taraflı PES grubunun normal diğer gözleri ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığında PES’li gözlerin RSLT nazal kadrarı hariç tüm kadrarlarda kontrollerden anlamlı derecede daha ince saptanmış ve bu RNFL kaybı, saat pozisyonuna göre PES gözlerinde saat 7, 10 ve 11 yönlerinde belirgin olduğu görülmüş. Diğer gözler, kontrollerle karşılaştırıldığında temporal kadrarı dışında RNFL ölçümünde anlamlı bir fark bulunamamış. Başka bir çalışmada PES’li gözler, nazal kadrarı hariç tüm kadrarlarda normal kontrol gözlerine kıyasla önemli ölçüde daha ince RNFL gösterdiği görülmüş (268). Sarıcaoğlu ve ark.’nın (401) PES, PEG ve kontrol grubunda GHK ve RSLT değerlerinin kalınlığının karşılaştırmasını yaptığı çalışmada gruplar arasında RSLT kalınlığının superior ve nazal kadrarı değerlerinde anlamlı fark saptanırken, inferior ve temporal kadrarı değerlerinde anlamlı fark saptanamamışlar. PEG’nin erken döneminde RSLT defekti genellikle superior ve/veya inferior kadrardaki sınırlı bölgelerde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe bu defektler genişleyerek daha yaygın bir dağılım gösterir ve

hem superior hem inferior kadrantları içeren kombine RSLT kayıpları izlenir (268). Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marginal etkilerinde; S-RSLT ($\beta = -0.035$, $p = 0.003$) ve İ-RSLT ($\beta = -0.031$, $p = 0.001$) değerlerinin hastalık olasılığıyla ters yönde ilişki gösterdiği görülmüş hastalık ilerledikçe bu değerlerin de incelendiği saptanmıştır ve mevcut literatürle uyumlu sonuçlanmıştır. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminlerinde; S-RSLT ($\beta = -0.065$, $p = 0.001$; OR = 0.937) ve İ-RSLT ($\beta = -0.055$, $p < 0.001$; OR = 0.946) kalınlıklarının korunmuş değerlerinin hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu ve bu değerlerin glokomda en erken etkilenen alanlardan biri olduğu analiz doğrulamaktadır. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre S-RSLT ($\beta = -0.035$, $p = 0.004$; OR = 0.966) ve İ-RSLT ($\beta = -0.055$, $p < 0.001$; OR = 0.946) kalınlıklarındaki artışın daha düşük hastalık şiddeti olasılığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular glokomda erken tanı ve progresyon takibinde peripapiller İ-RSLT ve S-RSLT analizlerinin OKT-A ile değerlendirilmesinin klinik önemini desteklemektedir. Yapısal ve mikrovasküler bulguların birlikte analiz edilmesi, hastalığın tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde daha kapsamlı bir yaklaşım sunmakta olup, gelecekte glokomatöz hasarın erken dönemde öngörülmesinde kritik bir rol oynayabilir. Bu analiz modeline göre RSLT kalınlığındaki her bir birimlik artışın şiddetli hastalık olasılığını yaklaşık %4–%6 oranında düşürmesi S-RSLT ve İ-RSLT parametrelerinin hastalığın prognoz takibinde kullanılabileceğini göstermektedir. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminlerinde S-RSLT ($\beta = -0.065$, $p = 0.001$; OR = 0.937) ve İ-RSLT ($\beta = -0.055$, $p < 0.001$; OR = 0.946) kalınlıklarında anlamlı incelmeye gözlenmektedir. Bu durum, PES/PEG ile birlikte nöroretinal yapının etkilenmesinin karakteristik bir bileşen olduğunu yansıtmaktadır. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre; S-RSLT ($\beta = -0.050$, $p = 0.012$; OR = 0.951) ve İ-RSLT ($\beta = -0.080$, $p < 0.001$; OR = 0.923) kalınlıklarındaki azalma hastalığın daha ileri şiddetiyle anlamlı ilişkili bulunmuştur. RNFL kalınlığı açısından hem superior hem inferior kadrantlarda incelmeye hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuş, özellikle İ-RNFL incelmesinin istatistiksel olarak en güçlü yapısal belirteç olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, inferior liflerin glokomda erken ve belirgin etkilenimine dair literatürle tamamen paraleldir.

Retina ganglion hücrelerinin aksonlarında meydana gelen kayıp, çoğu zaman herhangi bir klinik belirti oluşturmada sessizce ilerler ve fark edildiğinde artık geri döndürülemeyen optik sinir hasarı şeklinde karşımıza çıkar. (16) Bu sebeple optik disk yapısının dikkatle incelenmesi, glokomun hem erken saptanmasında hem de ilerleyişinin izlenmesinde temel bir değerlendirme alanıdır. Yapılan çalışmalar, glokomda RGH ve RSLT yapısal bozulmaların, görme alanındaki fonksiyonel kayıplardan daha erken dönemde ortaya çıktığını göstermiştir.

(403) Bu bulgu, yapısal parametrelerin klinik değerlendirmede öncelikli olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. (16) Glokomun erken evrelerinde optik sinir başının objektif ve tekrarlanabilir yöntemlerle ayrıntılı biçimde incelenmesi, gelişmekte olan nörodejeneratif sürecin zamanında saptanması ve hastalığın ilerleyişinin güvenilir biçimde izlenmesi açısından kritik bir gerekliliğe dönüşmüştür. (404) Literatürde, özellikle OKT ile yapılan GHK ölçümlerinin, glokomatöz hasarın başlangıç evrelerini ayırt etmede yüksek duyarlılığa sahip olduğu defalarca ortaya konmuştur. PES, PEG ve sağlıklı bireylerin incelendiği Sarıcaoğlu ve ark.'nın (401) yaptıkları çalışmada GHK kalınlığı PES ve PEG hastalarında kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. PES'li olguların SD-OKT ile değerlendirildiği Eltutar ve ark.'nın (404) yaptığı çalışmada, PES'li olguların GHK kalınlığında incelmeye olduğu saptanmış ve PEG'in erken evrelerini tespit etmek için GHK kalınlığının kullanılabileceğini vurgulamışlardır. PAAG, PEG ve sağlıklı bireylerde GHK kalınlığının incelendiği başka bir çalışmada, glokomlu gözlerde sağlıklı bireylere göre anlamlı bir incelmeye olduğu, PAAG ile PEG arasında anlamlı bir fark olmadığı fakat orta ila şiddetli PEG gözlerin, hafif PEG gözlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük GHK kalınlığında olduğunu saptamışlardır (405). Bizim çalışmamızda da PEG grubunun GHK kalınlığı PES ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha ince saptanmış ayrıca PES grubunun da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olduğu saptanmıştır. ($p < 0.001$) Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marjinal etkilerinde; İ-GHK ($\beta = -0.038$, $p = 0.011$) değişkeninin hastalık olasılığıyla ters yönlü ilişki gösterdiği hastalık ilerledikçe bu parametrenin azaldığı tespit edilmiştir. (OR = 0.963) İ-GHK kalınlığındaki incelmeye glokomatöz hasarı öngörmekte kullanılabileceğini göstermektedir. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminleri analizinde; glokomatöz hasar riskinin artmasıyla İ-GHK ($\beta = -0.070$, $p = 0.005$; OR = 0.932) değişkeninde azalmayla ilişkili olduğu saptandı. İ-GHK kalınlığındaki incelmenin hastalıkla birlikte ortaya çıkan karakteristik bir patern olduğunu göstermektedir. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre İ-GHK ($\beta = -0.045$, $p = 0.012$; OR = 0.956) kalınlığındaki artışın, daha düşük hastalık şiddeti olasılığıyla ilişkili olduğu saptandı ve bu glokomatöz hasarın özellikle öncelikle inferior ganglion hücrelerinde belirginleştiğini göstermiştir. Bu parametrenin hastalığın şiddetinde ölçümünde kullanılabilecek bir değişken olduğunu göstermektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre hastalık şiddetinin arttıkça İ-GHK ($\beta = -0.075$, $p = 0.012$; OR = 0.928) değeri azaldığı gösterilmiştir ve İ-GHK'deki incelmenin glokomatöz değişikliklere duyarlılığını göstermektedir. Inferior retina liflerinin anatomik yapısı gereği glokom progresyonuna daha duyarlı olması, bu bulguların fizyopatolojik temellerini desteklemektedir.

Glokomda yapısal değişikliklerin izlendiği önemli alanlardan biri de makula bölgesidir (406). Bunun nedeni, RGH'nin büyük bölümünün -yaklaşık yarısından fazlasının- makula çevresinde yoğunlaşması ve bu bölgede ganglion hücre tabakasının çok katmanlı bir yapıya sahip olmasıdır (354, 406, 407). Bu anatomik özellik, makulayı glokomatöz hasarın erken saptanmasında duyarlı bir hedef haline getirmektedir. (408) Glokomatöz gözlerde tespit edilen makula incelmesinin büyük ölçüde ganglion hücre kompleksi kaybına bağlı olduğu gösterilmiştir. (401) Demircan ve ark.'nın (398) yaptıkları bir çalışmada; PEG grubunun, PES ve sağlıklı gözlerden oluşan kontrol gruplarından daha düşük makula kalınlığına sahip olduğu ve PES grubuyla kontrol grubu arasında dış temporal kadran dışında bir fark olmadığı saptanmış. Greenfield ve ark. (409) tarafından makula kalınlığındaki azalma, sinir lifi tabakasının yapısındaki ve görme fonksiyonundaki değişikliklerle oldukça tutarlı şekilde saptanmış. Söz konusu çalışmada, ortalama makula kalınlığının görme alanındaki ortalama sapma değerleriyle belirgin bir ilişki gösterdiği ve makuladaki incelmenin altta yatan ganglion hücre kaybını yansıtabileceği ileri sürülmüştür. Leung ve ark. (410), glokom olgularının sağlıklı kontrol olgulara göre makula kalınlığını anlamlı olarak incemiş bulmuştur. Bizim çalışmamızda da dış inferior kadran, iç superior kadran ve foveal kalınlığı hariç diğer tüm kadrantlardaki makula kalınlığı değeri anlamlı olarak en düşük PEG'de saptanmıştır. ($p < 0.001$) PES grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha ince olduğu saptanmıştır. ($p < 0.001$) GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre iç İ-MK ($\beta = -0.030$, $p = 0.003$; OR = 0.970) değerindeki artış, daha düşük hastalık şiddeti olasılığıyla ilişkili olduğu olduğu ve inferior makula liflerinin, glokomda erken dönemde yapısal kayba duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, parametrenin hastalık prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir değişken olduğunu göstermektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre iç İ-MK ($\beta = -0.050$, $p = 0.001$; OR = 0.951) değerinin azaldıkça hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir. İ-MK ve İ-GHK kalınlığı değerlerindeki belirgin düşüşler, glokomun makula tabanlı parametrelerde özellikle inferior lokalizasyonda daha güçlü etki gösterdiğini ortaya koymuştur. İ inferior retina liflerinin anatomik yapısı gereği glokom progresyonuna daha duyarlı olması, bu bulguların fizyopatolojik temellerini desteklemektedir.

İnvaziv olmayan ve retina mikrovasküler yapısının yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlayan OKT-A sayesinde damar yoğunluğu, YKP, DKP, RPKP ve FAZ gibi parametrelerin tekrarlanabilir, ayrıntılı ve yüksek güvenilirlik düzeyiyle incelenmesine olanak sağlar. (411)

Glokom patogenezi incelemede, maküler vasküler yapının değerlendirilmesinde FAZ'ın temel odak noktası olarak ele alınması gerektiği düşünülmektedir (412). Sağlıklı

gözlerde FAZ genellikle dairesel ya da hafif eliptik bir morfoloji sergiler. Bu düzenli dairesel konturun bozulması ise maküler kapiller yapılarıdaki kayıplara işaret edebilir ve çeşitli vasküler makülopatilerde hastalık progresyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (413, 414). Nohasfarmaniyeh ve ark.'nın (415) PES ve PEG hastalarında vasküler dansite ve FAZ parametrelerini incelediği çalışmada; kontrol grubundan PES'e ve ardından PEG'e doğru FAZ alanında ve düzensizliğinde ilerleyici bir artış gözlemlemişler ve bu kademeli değişiklikler, özellikle FAZ alan ve asirkülarite değerlerinin hastalığın ilerlemesinde erken belirteçler olarak hizmet edebileceğini düşünmüşlerdir. Ahoor ve ark.'nın (416) PES ve PEG hastalarında retinal ve koroidal vasküler değişikliklerini araştırdıkları çalışmada; FAZ alanı ve FAZ çevresi değerlerinin PES ve PEG grubunda kontrol grubuna göre daha geniş olduğunu anlamlı olarak saptamış bunun yanında gruplar arasında FAZ asirkülarite indeksi de anlamlı bir fark saptamamışlar. Philip ve ark.'nın (417) PAAG ile PEG hastalarının damar yoğunluğunun ve FAZ parametrelerini karşılaştırdığı çalışmada, PEG'de PAAG'ye göre daha yüksek bir ortalama FAZ asirkülarite indeksi ve çevresi bulmuşlar (sırasıyla $1,50 \pm 0,27$ 'ye karşı $1,41 \pm 0,13$ ve $2,91 \pm 0,59$ 'a karşı $2,82 \pm 0,62$) ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış. Choi ve ark.'nın (412) OKT-A kullanarak glokomda maküler VD ve FAZ'ın özelliklerini nicel olarak gösterdiği çalışmada FAZ ile ilişkili parametrelerin glokomu sağlıklı bireylerden ayırt etmede tanısız bir değere sahip olduğunu göstermişlerdir. Kwon ve ark.'nın (418) yaptığı çalışmada merkezi görme alanı defekti olan glokom hastalarında artmış asirkülarite değeri bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PEG grubunun PES ve kontrol grubuna göre artmış bir FAZ alanı ve FAZ çevresi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla $p=0.062$, $p=0.051$) FAZ dairesellik indeksi ise PEG grubunda, PES ve kontrol gruplarına göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptanırken, PES ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p<0.001$) Yaptığımız GEE ve GLMM analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marjinal etkileri sonuçlarında; FAZ alan parametresi hastalık tanısı üzerinde anlamlı ve bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Analizde FAZ alan parametresi için elde edilen pozitif katsayı ($B = 0.280$; $p = 0.005$), bu değişkenin artışıyla hastalık tanısı alma olasılığının anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermektedir. FAZ alanı için hesaplanan odds oranının 1.323 (95% GA: 1.088–1.610) olması, hastalığa sahip olgularda FAZ alanının anlamlı derecede daha geniş olduğunu ve FAZ ölçümündeki artışın hastalık varlığı ile istatistiksel olarak güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, FAZ alanı parametresinin modelde yüksek açıklayıcılığa sahip, güvenilir ve hastalıkla güçlü biçimde ilişkili bir değişken olduğunu; dolayısıyla glokomatöz olguların değerlendirilmesinde mikrovasküler mimarideki değişimi yansıtan önemli bir gösterge olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu bulgular maküler iskeminin glokomatöz süreçte rol oynadığını göstermekte ve FAZ alan parametresinin

modelde güçlü ve istatistiksel açıdan güvenilir bir etkisi olduğunu ve hastalık tanısına katkı sağlayan önemli bir değişken olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Retinada iki ana kapiller pleksus bulunmaktadır: Yüzeyel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus. YKP, retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası düzeyinde yer alır ve özellikle ganglion hücreleri ile sinir lifi tabakasının metabolik ihtiyaçlarını karşılar. (419) OKT-A görüntülemelerinde, YKP retina yüzeyine yakın olduğu için genellikle daha belirgin ve yoğun bir damar ağı olarak görülür. (419) Derin kapiller pleksus ise, iç nükleer tabaka (INT) ve dış pleksiform tabaka (DPT) düzeyinde konumlanır ve orta retina katmanlarının, özellikle bipolar ve horizontal hücrelerin metabolik gereksinimlerini sağlar. (411) DKP daha ince ve kompleks bir damar ağına sahip olduğundan, OKT-A ile görüntülenmesi YKP'ye göre daha zordur. (411) Bu iki pleksusun anatomik ve fonksiyonel farklılıkları, glokom, psödoeksfolyasyon ve diğer retinal vasküler hastalıklarda değişikliklerin doğru yorumlanabilmesi açısından önemlidir. YKP'deki damar yoğunluğu azalması genellikle ganglion hücre kaybıyla ilişkilendirilirken; DKP'deki değişiklikler, orta retina metabolizması ve maküler fonksiyon üzerinde etkili olabileceği düşünülmüş.(420)

PES olgularında vasküler disfonksiyon sık görülen bir durumdur. (271) Bu nedenle PES'te damar yapısındaki bozulmaların erken dönemde tanınması, hastalığın PEG'e ilerlemesini yavaşlatabilir ve sendromun genel prevalansını azaltmada önemli rol oynayabilir. (421) PES mortaliteyi doğrudan artıran bir hastalık olmasa da bu hastalarda dolaşım bozukluklarının erken dönemde belirlenmesi, ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek ciddi vasküler olayların görülme riskini azaltma potansiyeline sahiptir. (120, 422)

Ahoor ve ark.'nın (416) PES ve PEG hastalarında retinal ve koroidal vasküler değişikliklerini araştırdıkları çalışmada; yüzeyel ve derin retinal kapiller pleksus vasküler yoğunluğunun PEG ve PES gruplarında fovea ve parafoveada kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanırken PEG ve PES arasında anlamlı derecede fark saptanmamış. Nohasfarmaniyeh ve ark.'nın (415) PES ve PEG hastalarında vasküler dansite ve FAZ parametrelerini inceledikleri çalışmasında; sağlıklı kontrollerden PES ve PEG hastalarına doğru YKP damar yoğunluğunda, özellikle ortalama, superior, temporal ve inferior makula sektörlerinde kademeli bir azalma olduğunu saptamış. DKP ile ilgili olarak; PEG, PES ve sağlıklı gruplar arasında, özellikle PEG ve kontrol grupları arasında sadece temporal sektörde maküler damar yoğunluğunda azalma eğilimi olduğunu saptamışlardır. Köse ve ark.'nın (423) yaptıkları çalışmada YKP VD ve DKP VD'nin, glokomlu (PEG ve PAAG) gözlerde kontrol grubuna göre daha düşük değerde olduğu saptamışlar. Bizim çalışmamızda da parafoveal superior ve temporal YKP ile fovea bölgesindeki YKP VD'si dışında diğer segmentlerde PEG'in PES ve kontrol grubuna göre daha düşük değerde ve PES'in de kontrol grubuna göre

anlamli olarak daha düşük değerde olduğu saptanmıştır.($p<0.001$) DKP’da ise ortalama ve parafoveal ortalama damar dansitesinde PEG’in PES ve kontrol grubuna göre daha düşük, PES’in de kontrol grubuna göre daha düşük değerde olduğu saptandı.($p<0.001$) Yaptığımız GEE analizi sonucu hastalığı etkileyen değişkenlerin marginal etkilerinde; parafoveal S-YKP VD ($\beta = -0.125$, $p = 0.004$) ile parafoveal İ-YKP VD ($\beta = -0.101$, $p = 0.001$) değişkenlerinin hastalık olasılığıyla ters yönlü ilişki göstermiştir. Bu iki değerin [sırasıyla (OR = 0.882) ve (OR = 0.904)] kapiller yoğunluğun hastalığa bağlı peripapiller ve parafoveal mikrodamar kaybı nedeniyle azaldığı düşünülmektedir. PES/PEG tanısını belirleyen sabit etkilerin GLMM tahminlerinde; parafoveal S-YKP VD ($\beta = -0.230$, $p = 0.002$; OR = 0.794) ve Parafoveal İ-YKP VD ($\beta = -0.180$, $p<0.001$; OR = 0.835) parametrelerdeki kaybın hastalık grubunda daha fazla olması glokomatöz hasarın önemli göstergesi olarak yorumladık. GEE Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre yüzeyel ve derin pleksus düzeyindeki damarsal yoğunluk ölçümlerinin tamamının hastalık şiddeti ile ters yönlü bir ilişki gösterdiği görüldü. Bu kapsamda parafoveal S-YKP VD ($\beta = -0.090$, $p = 0.024$; OR = 0.914), foveal YKP VD ($\beta = -0.101$, $p = 0.004$; OR = 0.904) ve parafovea ort-DKP VD ($\beta = -0.150$, $p = 0.003$; OR = 0.861) değerlerinin düşüklüğü hastalık şiddetiyle anlamli olarak ilişkili bulunmuştur. Vasküler yoğunluğun azalması hem perfüzyon bozukluğunu hem de mikrovasküler yatakta yapısal bütünlüğün kaybını yansıttığından, bu sonuçlar klinik olarak beklenen patofizyolojik süreci desteklemektedir. Özellikle derin pleksus damar yoğunluğundaki azalmanın daha yüksek etki büyüklüğüne sahip olması, DKP VD’nin hastalık progresyonuna daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum literatürde bildirilmiş olan glokomda diyastolik perfüzyon azalmasının öncelikle kapiller seviyede ortaya çıktığı, derin pleksusun metabolik stres ve perfüzyon bozukluklarına daha duyarlı olabileceği yönündeki bulgularla örtüşmektedir. Ayrıca mikrovasküler kayıpların yapısal incelmelerle paralel seyretmesi, glokomun nörovasküler birlikteliğini destekleyen güncel patofizyolojik modellere uygunluk göstermektedir. GLMM Modeli ile hastalığın şiddetini etkileyen değişkenlerin analiz sonuçlarına göre parafoveal S-YKP VD ($\beta = -0.150$, $p = 0.032$; OR = 0.861), foveal YKP VD ($\beta = -0.165$, $p = 0.006$; OR = 0.848) değerlerindeki azalma hastalık şiddeti ile anlamli ilişkili bulunmuştur. Parafoveal ort-DKP VD’deki ($\beta = -0.250$, $p = 0.002$; OR = 0.779) azalmanın hastalık şiddetini anlamli şekilde artırdığı grlmştir. Bu sonuçlar, OKT-A ile yapılan çalışmaların giderek artan kanıtlarının, glokomda gelişen mikrovasküler disfonksiyonla paralel olduğunu göstermektedir.

Bölgesel bir tabaka olan ve retina ganglion hücre aksonlarının sağlıklı işleyişi için kritik öneme sahip olan RPKP, optik sinir başını vreleyen RSLT içinde yer alan, uzun ve ince kapiller damarlardan oluşan özel bir mikrovasküler ağ olup özellikle RSLT’nin metabolik

ihtiyaçlarını karşılayan ana damar ağıdır. (424, 425) RPKP, daha derinde yer alan ve lobüler bir düzen sergileyen pleksuslardan farklı olarak, sinir lifi tabakası aksonlarıyla aynı doğrultuda seyretmesi nedeniyle kendine özgü bir mikrovasküler mimariye sahip olup OKT-A görüntülerinde uzun, paralel seyirli damarlar olarak görülür. (343, 426, 427) Tek taraflı PES ve PEG'in peripapiller alanının OKT-A ile incelendiği Elgin'in (428) yaptığı çalışmada PES ve PEG olgularında RPKP VD'nin ve ayrıca RSLT kalınlığı karşılaştırılmış; PEG'de RPKP yoğunluğu ile RSLT kalınlığı arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu bildirilmiş. Köse ve ark.'nın (423) PAAG, PEG, OHT hastaları ile yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasında peripapiller ve maküler mikrovasküler parametrelerini değerlendirdikleri çalışmada glokomatöz gözlerde RPKP VD'nin azaldığı ve OHT ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı gösterilmiş. PES, PEG, PAAG ve kontrol grubundan oluşan dört hasta grubunun RPKP VD'nin karşılaştırıldığı çalışmayı yapan Suwan ve ark. (429), kontrollerden PES'e, PAAG'den PEG'e RPKP'de ilerleyici bir azalma saptanmış. Sener ve ark. (421) PES ve PEG hastalarında optik sinir başı ve peripapiller damar yoğunluğunun kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde azaldığını ortaya koymuş. Bizim alışmamızda RPKP VD'si superior ve inferior kadran değerlerinin her ikisi de kontrol grubunda, PES ve PES gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek değerde ayrıca PES'de de PEG'e göre anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmıştır. ($p<0.001$)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

• Çalışmamıza 46 PES'li hastanın 61 gözü, 37 PEG'li hastanın 47 gözü ve 44 sağlıklı kontrol hastanın 88 gözü olmak üzere toplamda 127 olgunun 196 gözü dahil edildi. Hastaların gözlerinin % 44.9'u (n=88) kontrol grubunda iken, %31.1'i (n=61) PES grubunda ve % 24'ü (n=47) ise PEG grubundadır.

• Yaş değerleri 40 ile 80 arasında değişmekte olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0,068)

• Grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.266).

• Gruplar arasında göz yönleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,871)

• Kontrol grubunun EİDGK [median (Q1-Q3): 0.1 (0.1-0.2)] değeri, PES ve PEG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. (p<0.001) PES ve PEG grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

• PEG grubunun GİB değeri kontrol ve PES gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca PES grubunda GİB değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. (p<0.001)

• N-RSLT hariç S-RSLT, İ-RSLT VE T-RSLT istatistiksel olarak anlamlı şekilde en düşük PEG grubunda en yüksek kontrol grubunda saptandı (p<0.001). N-RSLT kalınlık değerlerinde PEG grubunun kontrol grubundan anlamlı şekilde daha ince olduğu saptanırken PES grubuyla anlamlı bir fark saptanmamıştır. PES ve PEG grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0.008)

• İ-GHK ve S-GHK kalınlık değerlerinin PEG grubunda, kontrol ve PES gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. PES grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001)

• Dış İ-MK, iç S-MK ve foveal MK hariç diğer tüm kadrın makula kalınlık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde en düşük değer PEG grubunda en yüksek değer kontrol grubunda saptandı. (p<0.001)

• FAZ alan ve çevre değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken [sırasıyla (p=0.062), (p=0.051)]; FAZ Dİ değerinde PEG grubu, kontrol grubundan ve PES grubundan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. (p<0,001) PES grubunun FAZ Dİ değeri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır.

• Parafoveal S-YKP VD, parafoveal T-YKP VD ve foveal YKP VD değerleri dışında tüm YKP VD değerleri anlamlı olarak en düşük PEG grubunda en yüksek kontrol grubunda saptandı (p<0.001). Parafoveal S-YKP VD ile parafoveal T-YKP VD değerleri PEG grubunun PES

grubuna göre daha düşük değerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PEG ile PES gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$) Foveal YKP VD değeri PEG grubunun, kontrol ve PES gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p=0.012$) Kontrol grubu ile PES grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

- Ort-DKP VD ve parafoveal ort-DKP VD değerleri anlamlı olarak en düşük PEG grubunda en yüksek kontrol grubunda saptandı ($p<0.001$). Perifoveal ort-DKP VD değerleri PEG grubunun, PES grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır. PEG ve PES gruplarının her ikisinin de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)

- S-RPKP VD ile İ-RPKP VD değerleri PEG grubu, PES ve kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. PES grubu da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. ($p<0,001$)

- Hem marjinal düzeyde popülasyon-ortalaması etkilerini inceleyen GEE modeli hem de birey-içi korelasyonu dikkate alan GLMM yaklaşımı, PES/PEG tanısının belirlenmesinde benzer yönelimler göstererek bulguların tutarlılığını güçlendirmiştir. Her iki analizde de yaş, EİDGK, GİB, İ-GHK, FAZ alan, parafoveal S-YKP VD, parafoveal İ-YKP VD, S-RSLT ve İ-RSLT değişkenleri hastalık varlığı ile anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur. EİDGK değerinin her iki modelde de en güçlü belirleyici olarak saptandı. GİB'in hem marjinal hem de birey-içi düzeyde tutarlı biçimde artmış hastalık olasılığı ile ilişkili bulunması, göz içi basıncının hastalığa özgü fizyopatolojik süreçte anahtar bir bileşen olduğunu göstermektedir. Buna karşılık İ-GHK, S-YKP, İ-YKP VD ile RSLT kalınlıklarının azalan değerleri her iki modelde de hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, PES/PEG geliştiğinde mikrovasküler perfüzyonun ve nöroretinal dokunun incelenerek bozulduğunu, dolayısıyla bu parametrelerdeki düşüşün hastalıkla birlikte giden hasarın göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Cinsiyetin her iki modelde de anlamlı bulunmaması ise hastalığın gelişiminde demografik değil, yapısal ve fonksiyonel retina göstergelerinin belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Bu bütüncül değerlendirme, PES/PEG tanısında hem popülasyon bazında hem de birey-içi ölçüm düzeyinde aynı biyobelirteç kümelerinin kritik öneme sahip olduğunu, dolayısıyla klinik karar destek sistemlerinde bu değişkenlerin birlikte kullanılmasıyla tanısal doğruluğun artırılabilceğini göstermektedir.

- Hem marjinal popülasyon etkilerini değerlendiren GEE modeli hem de birey-içi varyasyonu ve ölçümler arası korelasyonu dikkate alan GLMM analizi, hastalığın şiddeti üzerinde tutarlı ve anlamlı belirleyiciler ortaya koymuştur. Her iki modelde de GİB, PEG sınıfına geçişi artıran temel risk faktörü olarak öne çıkarken, yapısal-retinal parametreler ve mikrovasküler yoğunluk ölçümlerinde saptanan düşüşlerin hastalığın hastalık şiddetini

belirleyen değişkenler olarak etki göstermiştir. Yapısal-retinal parametrelerden iç İ-MK, İ-GHK, S-RSLT ve İ-RSLT hem GEE hem de GLMM modellerinde ters yönlü ilişki göstermiştir. Bu durum, hastalık şiddeti arttıkça hem maküla iç tabaka kalınlıklarının hem de RSLT kadran kalınlıklarının belirgin biçimde azaldığını, dolayısıyla retinal sinir lifi ve ganglion hücresi bütünlüğünün progresyon sürecinde giderek bozulduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde mikrovasküler parametrelerden parafoveal S-YKP VD, fovea YKP VD ve parafoveal ort-DKP VD değerlerinin de hastalık şiddeti ile negatif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Buna göre, hastalık ilerledikçe yüzeysel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu anlamlı biçimde azalmaktadır. Hem popülasyon düzeyinde (GEE) hem de birey-içi düzeyde (GLMM) saptanan bu azalma, mikrovasküler perfüzyon kaybının glokomatöz hasarın ilerlemesiyle yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir.

•GLMM’de elde edilen yüksek ICC değeri (0.479), bireyler arası ölçümlerin güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve hastalık şiddetindeki varyansın büyük bir kısmının birey düzeyinde açıklanabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, birey-içi analizlerin GEE’ye kıyasla daha hassas ve klinik açıdan daha güvenilir tahminler sunduğunu göstermektedir. Her iki modelde cinsiyet ve yaş değişkenlerinin anlamlı olmaması, demografik faktörlerin hastalık şiddeti üzerinde bağımsız belirleyici olmadığını, ilerlemenin esas olarak retinal yapı ve mikrovasküler perfüzyon ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

•Bütüncül değerlendirme sonucunda; hem marjinal (GEE) hem de birey-içi (GLMM) modellerin birbirini tamamlayarak GİB’in hastalık şiddetini artıran belirgin bir risk faktörü olduğunu, buna karşılık retinal yapısal bütünlük ile mikrovasküler perfüzyonun hastalık ilerledikçe belirgin biçimde azaldığını net bir şekilde ortaya koyduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, klinik uygulamalarda PEG riskinin değerlendirilmesi ve hastalık progresyonunun izlenmesi sürecinde, yalnızca GİB’in değil hem yapısal hem de mikrovasküler parametrelerdeki düşüşlerin birlikte ele alınmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu sonuçlar, PES VE PEG sürecin hem nöroretinal incelme hem de kapiller perfüzyon kaybı ile karakterize çok boyutlu bir patofizyolojiye sahip olduğunu desteklemektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Ekström C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden: The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1996;74(2):107-12.
2. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
3. Leite MT, Sakata LM, Medeiros FA. Managing glaucoma in developing countries. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(2):83-4.
4. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(5):389-93.
5. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921-37.
6. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Survey of ophthalmology*. 2001;45(4):265-315.
7. Konstas AG, Ringvold A. Epidemiology of exfoliation syndrome. *Journal of glaucoma*. 2018;27:S4-S11.
8. Mastronikolis S, Pagkalou M, Plotas P, Kagkellaris K, Georgakopoulos CD. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;24(3):602.
9. Weinreb RN, Leung CK, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, Martin KR. Primary open-angle glaucoma. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-19.
10. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(3):741-8.
11. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(1):135-46.
12. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-14. e2.
13. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008;115(6):949-56.
14. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(1):45-50.
15. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology e-book: a systematic approach: Elsevier Health Sciences; 2024.
16. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-11.
17. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *The lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
18. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
19. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'Ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the world health organization*. 2004;82(11):844-51.

20. Shan S, Wu J, Cao J, Feng Y, Zhou J, Luo Z, et al. Global incidence and risk factors for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Glob Health*. 2024;14:04252.
21. 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. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(1):86-93.
22. Križaj D. What is glaucoma? Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. 2019.
23. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-9.
24. Llobet A, Gasull X, Gual A. Understanding trabecular meshwork physiology: a key to the control of intraocular pressure? *Physiology*. 2003;18(5):205-9.
25. Rf B. Flow of aqueous humor in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:3145-66.
26. Johnson M. What controls aqueous humour outflow resistance? *Experimental eye research*. 2006;82(4):545-57.
27. Brar V. Fundamentals and principles of ophthalmology: American Academy of Ophthalmology; 2023.
28. Borges-Giampani AS, Giampani J. Anatomy of ciliary body, ciliary processes, anterior chamber angle and collector vessels. *Glaucoma-basic and clinical aspects*. 2013:3-14.
29. Sit AJ, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH, Hodge D. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(4):1473-9.
30. Sunderland DK, Sapra A. Physiology, Aqueous Humor Circulation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

31. Tripathi RC, Millard CB, Tripathi BJ. Protein composition of human aqueous humor: SDS-PAGE analysis of surgical and post-mortem samples. *Experimental eye research*. 1989;48(1):117-30.
32. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2012;31(6):702-19.
33. Nickells RW. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *Journal of glaucoma*. 1996;5(5):345-56.
34. Saccà SC, Cutolo CA, Rossi T. Glaucoma: an overview. *Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye*. 2019:167-87.
35. Leske MC. Open-angle glaucoma—an epidemiologic overview. *Ophthalmic epidemiology*. 2007;14(4):166-72.
36. Kanski J. Glaukoma: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Oraglı K: M: Great Britain Butterworth-Heinemann LTD. 1999:183-209.
37. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, Group EMGT. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(10):1268-79.
38. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2002;21(4):359-93.

39. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of ophthalmology*. 1981;99(1):137-43.
40. Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2020;64(3):243-9.
41. Morgan WH, Yu D-Y. Mechanism theories of glaucoma. *Medical Treatment of Glaucoma*. 2019:33-66.
42. Ahmad S. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016; 6 (4): 182–6. Epub 2017/10/12. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2016.05.009> TJO-6-182
43. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(5):704-12.
44. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, Bui BV. The role of blood pressure in glaucoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2011;94(2):133-49.
45. Dolzikhov AA, Pobeda A, Peresyphkina A, Dolzikhova I, Zhunusov N, Lugovskoy S. Review of a new concept of glaucoma pathogenesis based on the glymphatic theory of cerebrospinal fluid circulation. 2020.
46. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(3):299-305.
47. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(9):613-22.
48. Choi DW. Excitotoxic cell death. *Journal of neurobiology*. 1992;23(9):1261-76.
49. Yaz YA, Yıldırım N, Yaz Y, Tekin N, İnal M, Şahin FM. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Psödoeksfoliyasyon Glokomunda Oksidatif Stresin Rolü. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49(2):61-7.
50. Zhou L, Li Y, Yue BY. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: the trabecular meshwork. *Journal of cellular physiology*. 1999;180(2):182-9.
51. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*. 2017;86(1):715-48.
52. SCHMETTERER L, KREJCY K, KASTNER J, WOLZT M, GOUYA G, FINDL O, et al. The effect of systemic nitric oxide-synthase inhibition on ocular fundus pulsations in man. *Experimental eye research*. 1997;64(3):305-12.
53. Nathanson JA. Nitric oxide and nitrovasodilators in the eye: implications for ocular physiology and glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 1993;2(3):206-10.
54. Lipton SA, Choi Y-B, Pan Z-H, Lei SZ, Chen H-SV, Sucher NJ, et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*. 1993;364(6438):626-32.
55. Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, Meyer P, Prunte C, Messerli J, Flammer J. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 1999;43:S51-S8.
56. Gaz TO. Glokom Patogenezinde Nitrik Oksit ve Endotelin.
57. Allen KF, Gaier ED, Wiggs JL. Genetics of primary inherited disorders of the optic nerve: clinical applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(7):a017277.
58. Akkapulu M, Yalın A. Glokom İle İlişkili Genler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2023;32(3):174-9.

59. Miller MA, Fingert JH, Bettis DI. Genetics and genetic testing for glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2017;28(2):133-8.
60. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Human molecular genetics*. 2017;26(R1):R21-R7.
61. Vithana EN, Khor C-C, Qiao C, Nongpiur ME, George R, Chen L-J, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature genetics*. 2012;44(10):1142-6.
62. Khor CC, Do T, Jia H, Nakano M, George R, Abu-Amero K, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature genetics*. 2016;48(5):556-62.
63. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-400.
64. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Human molecular genetics*. 1997;6(4):641-7.
65. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(11):1113-24.
66. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Progress in brain research*. 2008;173:3-14.
67. Group CN-TGS. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *American journal of ophthalmology*. 1998;126(4):487-97.
68. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):701-13.
69. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR, Group COCTNDS. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2011;118(2):241-8. e1.
70. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in retinal and eye research*. 2007;26(6):688-710.
71. Ehrlich JR, Burke-Conte Z, Wittenborn JS, Saaddine J, Omura JD, Friedman DS, et al. Prevalence of Glaucoma Among US Adults in 2022. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(11):1046-53.
72. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021;11(1):13762.
73. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1966-72.
74. KARACA I, YILMAZ SG. Miyopi ve Glokom. *Glokom-Katarakt*. 2018;13(4).
75. Varma R, Wang D, Wu C, Francis BA, Nguyen BB-T, Chopra V, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2012;154(2):315-25. e1.

76. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *American journal of epidemiology*. 1991;134(10):1102-10.
77. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma: population-based familial aggregation study. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(12):1640-5.
78. Leske MC, Connell A, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study: prevalence of open angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1994;112(6):821-9.
79. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *British journal of ophthalmology*. 1981;65(1):46-9.
80. Gugleta K, Polunina A, Kochkorov A, Waldmann N, Portmann N, Katamay R, et al. Association between risk factors and glaucomatous damage in untreated primary open-angle glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2013;22(6):501-5.
81. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, Group BS. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85-93.
82. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: facts and fancies. *Eye (London)* 1987). 1996;10:295-301.
83. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9975):1295-304.
84. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB-T, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1439-48.
85. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, Group EMGT. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of ophthalmology*. 2003;121(1):48-56.
86. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology*. 2000;44(5):367-408.
87. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):714-20.
88. Lesk MR, Spaeth GL, Azuara-Blanco A, Araujo SV, Katz LJ, Terebuh AK, et al. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1013-8.
89. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Hart RT. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(12):4388-99.
90. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *American journal of ophthalmology*. 2011;152(2):219-28. e1.
91. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(10):1319-24.
92. Armaly M, Becker B, editors. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Federation proceedings*; 1965.
93. Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1964;57(4):543-51.

94. Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF. The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(7):2242-50.
95. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, Moriyama M, Shimada N, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Glaucomatous-type optic discs in high myopia. *PloS one*. 2015;10(10):e0138825.
96. Wang X, Rumpel H, Lim WEH, Baskaran M, Perera SA, Nongpiur ME, et al. Finite element analysis predicts large optic nerve head strains during horizontal eye movements. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(6):2452-62.
97. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JC, de Jong PT. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(6):805-12.
98. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Jonescu-Cuypers C, Yu F, Mavroudis L, et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(1):60-7. e1.
99. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H-s, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(1):104-11.
100. Harris A, Zarfati D, Zalish M, Biller J, Sheets CW, Rechtman E, et al. Reduced cerebrovascular blood flow velocities and vasoreactivity in open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(2):144-7.
101. Günay M, Akyol N, Erdöl H, Türk A, İmamoğlu Hİ. Primer açık açılı glokom, oküler hipertansiyon ve normotansif glokomlu olgulardaki pulsatil oküler kan akımı analizi. *Türk J Ophthalmol*. 2012;42(2):125-30.
102. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997;275(5300):668-70.
103. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nature genetics*. 1993;4(1):47-50.
104. Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, Khawaja AP, Pendergrass S, Han X, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. *Nature communications*. 2021;12(1):1258.
105. Fingert J. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye*. 2011;25(5):587-95.
106. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002;295(5557):1077-9.
107. Moazzeni H, Khani M, Elahi E, editors. Insights into the regulatory molecules involved in glaucoma pathogenesis. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2020: Wiley Online Library.
108. Gharahkhani P, Burdon KP, Fogarty R, Sharma S, Hewitt AW, Martin S, et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature genetics*. 2014;46(10):1120-5.
109. ALAGÜNEY UDME, ÖZ ŞG. HİPERTANSİYON ve ÇALIŞMA HAYATI. İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ MESLEK HASTALIKLARI. 2020:1027.
110. Ritch R. The management of exfoliative glaucoma. *Progress in brain research*. 2008;173:211-24.

111. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri OE, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *Iubmb Life*. 2022;74(10):995-1002.
112. Ritch R. Exfoliation syndrome—the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *Journal of glaucoma*. 1994;3(2):176-7.
113. Yüksel N, Tuğan BY. Pseudoexfoliation glaucoma: Clinical presentation and therapeutic options. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2023;53(4):247.
114. Gürlü VP, ML A. Psödoeksfoliasyon sendromlu olgularda glokom gelişme riski. *Turk J Ophthalmol*. 2004;34(5):371-5.
115. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome ocular manifestation of a systemic disorder? *Archives of ophthalmology*. 1992;110(12):1752-6.
116. Streeten BW, Li Z-Y, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology*. 1992;110(12):1757-62.
117. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998;105(6):951-68.
118. Aziz BF, Elawamry AI, Roshdy MM, Tawfik CA. Exfoliation syndrome in egypt: Prevalence and association with cataract in a large cohort. *Ophthalmology and Therapy*. 2021;10:1045-56.
119. Ritch R. Systemic associations of exfoliation syndrome. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(1):45-50.
120. Andrikopoulos GK, Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases. *World journal of cardiology*. 2014;6(8):847.
121. Nazarali S, Damji F, Damji KF. What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by John Lindberg 100 years ago? *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1342-50.
122. Grzybowski A, Kanclerz P, Ritch R. The history of exfoliation syndrome. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(1):55-61.
123. Busacca A. Struktur und Bedeutung der Häutchen-niederschläge in der vorderen und hinteren Augenkammer¹. *Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1928;119:135.
124. Bertelsen TI, Drablös PA, Flood PR. THE SO CALLED SENILE EXFOLIATION (PSEUDOEXFOLIATION) OF THE ANTERIOR LENS CAPSULE, A PRODUCT OF THE LENS EPITHELIUM. FIBRILLOPATHIA EPITHELIOCAPSULARIS: A microscopic, histochemic and electron microscopic investigation. *Acta Ophthalmologica*. 1964;42(5-6):1096-113.
125. Eagle RC, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology*. 1979;97(3):510-5.
126. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: Relation to “true” exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticularis. *American journal of ophthalmology*. 1954;37(1):1-12.
127. OA S. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule; a clinical and anatomical study. *Acta ophthalmologica Supplementum*. 1956(Suppl 45):1-85.
128. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1997;75(6):726-9.

129. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Çikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta ophthalmologica*. 1992;70(2):209-13.
130. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmologica*. 1988;66(S184):71-85.
131. AASVED H. MASS SCREENING FOR FIBRILLOPATHIA EPITHELIOCAPSULARIS: so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta ophthalmologica*. 1971;49(2):334-43.
132. Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome: the puzzle continues. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2012;7(3):187.
133. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Pappas T, Yu F, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *Journal of glaucoma*. 2011;20(3):160-6.
134. Kim JH, Rabiolo A, Morales E, Yu F, Afifi AA, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Risk factors for fast visual field progression in glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2019;207:268-78.
135. Yildirim N, Yasar E, Gursoy H, Colak E. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its association with ocular and systemic diseases in Eskisehir, Turkey. *International journal of ophthalmology*. 2017;10(1):128.
136. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *European journal of ophthalmology*. 2010;20(6):1007-11.
137. Gunes A, Yasar C, Tok L, Tok O, editors. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Turkish patients with senile cataract. *Seminars in Ophthalmology*; 2017: Taylor & Francis.
138. Kılıç R, Karagöz N, Çetin AB, Çakmak Y, Sezer H, Özay Y, et al. The prevalence of exfoliation syndrome in Turkey. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(2):e105-e8.
139. Sekeroglu M, Bozkurt B, Irkeç M, Ustunel S, Orhan M, Saracbası O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *European Journal of Ophthalmology*. 2008;18(4):551-5.
140. Kapuganti RS, Alone DP. Current understanding of genetics and epigenetics in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101214.
141. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri O E, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *IUBMB Life*. 2022;74(10):995-1002.
142. Padhy B, Alone DP. Is pseudoexfoliation glaucoma a neurodegenerative disorder? *J Biosci*. 2021;46.
143. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Katsimbris IE, Georgiadis N, Ritch R. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):353-6.
144. Yağci R, Gürel A, Ersöz I, Karadağ R, Hepşen IF, Duman S. The activities of paraoxonase, xanthine oxidase, adenosine deaminase and the level of nitrite in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 2009;42(3):155-9.
145. Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res*. 1992;11(4):343-55.

146. Baba H. Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983;221(3):106-9.
147. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol*. 2010;176(6):2868-79.
148. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, Komatsu N, Ehara F, Nagase D, et al. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep*. 2018;8(1):14533.
149. Fakhraie G, Parvini F, Ghanavi J, Saif S, Farnia P. Association of IL-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):32.
150. Erdurmuş M, Yağcı R, Atış Ö, Karadağ R, Akbaş A, Hepşen IF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36(8):713-8.
151. Sarenac Vulovic TS, Pavlovic SM, Jakovljevic V, Janicijevic KB, Zdravkovic NS. Nitric oxide and tumour necrosis factor alpha in the process of pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(8):1138-42.
152. Elgin U, Bıçer T, Akin O, Kabataş E, İlhan B, Şımsek T, et al. Psödoeksfoliatif Glokom, Psödoeksfoliatif Sendrom ve Normal Olgularda, Aköz Humor Endotelin-1 Düzeylerinin Kiyaslanması. *Journal of Glaucoma-Cataract/Glokom-Katarakt*. 2008;3(1).
153. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053-60.
154. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77:371-5.
155. Ostenfeld-Åkerblom A. Pseudoexfoliation in Eskimos (Inuit) in Greenland. *Acta Ophthalmologica*. 1988;66(4):467-8.
156. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(5):921-37. e2.
157. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology*. 2012;119(1):27-35.
158. Wolff SP. Cataract and UV radiation. *Doc Ophthalmol*. 1994;88(3-4):201-4.
159. Zenkel M, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8488-95.
160. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology*. 2011;129(8):1053-60.
161. Arnarsson ÁM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2009;87(thesis3):1-17.
162. Dewundara S, Pasquale LR. Exfoliation syndrome: a disease with an environmental component. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):78-81.
163. Dikci S, Öztürk E, Fırat PG, Yılmaz T, Taşkapan M, Yoloğlu S. Corrigendum to: The Association of Serum Vitamin D Levels with Pseudoexfoliation Glaucoma/Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(5):715.

164. TORUN IM, DALKILIÇ HG, KARAKAŞ N. Psödoeksfolyasyon Sendromu/Glokomu ile Serum D Vitamini, B12 Vitamini, Folat, Demir Parametreleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi: Retrospektif Kesitsel Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2023;32(4):245-52.
165. Davanger M. Studies on the pseudo-exfoliation material: a review. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1978;208(1-3):65-8.
166. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):S12-4.
167. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl* (1985). 1988;184:5-27.
168. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(1):30-6.
169. Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):82-9.
170. Sharma S, Chataway T, Burdon KP, Jonavicius L, Klebe S, Hewitt AW, et al. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. *Exp Eye Res*. 2009;89(4):479-85.
171. Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):1982-90.
172. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):490-9.
173. Çiloğlu E, Doğan N, Özdemir N. Psödoeksfolyasyon ve aköz hümörde matriks metalloproteinaz-2 düzeyi. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44(3):835-9.
174. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1319-24.
175. Vesti E, Kivelä T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):345-68.
176. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1023-31.
177. Parekh P, Green WR, Stark WJ, Akpek EK. Electron microscopic investigation of the lens capsule and conjunctival tissues in individuals with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(4):614-9.e2.
178. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. 1987;94(9):1090-7.
179. Slagsvold JE. The follow-up in patients with pseudoexfoliation of the lens capsule with and without glaucoma. 2. The development of glaucoma in persons with pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1986;64(3):241-5.
180. ÖZKAYA D, Gülşah U. Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar II: Livre de Lyon; 2024.
181. Ekström C. Prevalence of pseudoexfoliations in a population 65–74 years of age. *Acta ophthalmologica*. 1987;65(S182):9-10.

182. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population-based survey. *Archives of Ophthalmology*. 1982;100(7):1080-2.
183. Tarkkanen A. Pseudoexfoliation of the lens capsule. A clinical study of 418 patients with special reference to glaucoma, cataract, and changes of the vitreous. *Acta ophthalmologica Supplementum*. 1962:1-98.
184. Nouri-Mahdavi K, Nosrat N, Sahebghalam R, Jahanmard M. Pseudoexfoliation syndrome in central Iran: a population-based survey. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):581-4.
185. Bartholomew R. Incidence of pseudoexfoliation in South African Negroes and Scots. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1979;99(2):299-301.
186. Batur M, Seven E, Tekin S, Yasar T. Anterior lens capsule and iris thicknesses in pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research*. 2017;42(11):1445-9.
187. Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta ophthalmologica*. 1988;66(S184):112-5.
188. Montañés JM, Paredes AA, García SC. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta ophthalmologica*. 1989;67(4):383-5.
189. Hirvelä H, Luukinen H, Laatikainen L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland: a population-based study. *Ophthalmology*. 1995;102(1):108-17.
190. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3742-52.
191. Xiao Q, Ge G. Lysyl oxidase, extracellular matrix remodeling and cancer metastasis. *Cancer microenvironment*. 2012;5:261-73.
192. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. *Proceedings of the First International Think Tank*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):213-7.
193. Dubey SK, Hejtmancik JF, Krishnadas SR, Sharmila R, Haripriya A, Sundaresan P. Lysyl oxidase-like 1 gene in the reversal of promoter risk allele in pseudoexfoliation syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(8):949-55.
194. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Human genomics*. 2012;6:1-10.
195. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res*. 2001;73(6):765-80.
196. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, Allingham RR, Li Z, Haripriya A, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(4):387-92.
197. Westra HJ, Peters MJ, Esko T, Yaghootkar H, Schurmann C, Kettunen J, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nat Genet*. 2013;45(10):1238-43.
198. Winkler J, Lünsdorf H, Wirbelauer C, Reinhardt DP, Laqua H. Immunohistochemical and charge-specific localization of anionic constituents in pseudoexfoliation deposits on the central anterior lens capsule from individuals with pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(12):952-60.

199. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Decking U, Haubs D, Kruse FE, Jünemann A, et al. Selective upregulation of the A3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2023-34.
200. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):88-91.
201. Scuderi G, Khaw PT, Medeiros FA, Manni G. Challenging Glaucomas: Update on Diagnosis and Management. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6935086.
202. Kapuganti RS, Bharati B, Mohanty PP, Alone DP. Genetic variants and haplotypes in fibulin-5 (FBLN5) are associated with pseudoexfoliation glaucoma but not with pseudoexfoliation syndrome. *Biosci Rep*. 2023;43(3).
203. Padhy B, Kapuganti RS, Hayat B, Mohanty PP, Alone DP. De novo variants in an extracellular matrix protein coding gene, fibulin-5 (FBLN5) are associated with pseudoexfoliation. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1858-66.
204. Xu XM, Fisher DA, Zhou L, White FA, Ng S, Snider WD, Luo Y. The transmembrane protein semaphorin 6A repels embryonic sympathetic axons. *J Neurosci*. 2000;20(7):2638-48.
205. Dubey SK, Hejtmancik JF, Krishnadas SR, Sharmila R, Haripriya A, Sundaresan P. Evaluation of genetic polymorphisms in clusterin and tumor necrosis factor-alpha genes in South Indian individuals with pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res*. 2015;40(12):1218-24.
206. Thomas MN, Skopiński P, Roberts H, Woronkiewicz M. The Ocular Surface and the Anterior Segment of the Eye in the Pseudoexfoliation Syndrome: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(2):532.
207. Kushwah S, Thamodharan S, Manjula T, Raju K. Evaluation of tear function and ocular surface changes in patients with pseudoexfoliation. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023;9(3):354-8.
208. Rashmi G, Chaitra M. Tear film abnormalities in patients with pseudoexfoliation syndrome. *The Pan-American Journal of Ophthalmology*. 2023;5(1):53.
209. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1989;108(1):49-52.
210. Wang L, Yamasita R, Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica*. 1999;213(6):387-91.
211. KNORR HJ, Jünemann A, Händel A, NAUMANN GH. Morphometrische und qualitative Veränderungen des Hornhautendothels bei Pseudoexfoliationssyndrom. *Fortschritte der Ophthalmologie*. 1991;88(6):786-9.
212. Seitz B, Müller EE, Langenbucher A, Kus MM, Naumann GO. Endotheliale Keratopathie bei Pseudoexfoliationssyndrom: quantitative und qualitative Morphometrie mittels automatisierter Videobildanalyse. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1995;207(09):167-75.
213. Chern KC, Meisler DM, Rockwood EJ, Lowder CY. Pseudoexfoliation syndrome masquerading as uveitis. *American journal of ophthalmology*. 1994;118(3):392-3.
214. Yang NPC, Taribagil P. Pseudoexfoliation Syndrome. The complicated cataract, Slack, Thorofare, NJ. 2001:39-46.
215. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Japanese journal of ophthalmology*. 2003;47(3):235-9.
216. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1111-24.

217. Oltulu R, Satirtav G, Kayitmazbatir ET, Bitirgen G, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2015;78:348-51.
218. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, et al. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(3):1755-61.
219. Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB, Oral D, Dinc UA, Ciftci F. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea*. 2011;30(9):983-6.
220. Ksheeraja Y, Ramya M. Comparison of central corneal thickness (CCT) and intraocular pressure (IOP) in patients with pseudoexfoliation and healthy individuals without pseudoexfoliation. *Ophthalmology Journal*. 2021;6:227-31.
221. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014(1):123683.
222. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Hofmann-Rummelt C, Kaiser A, Kirchner T. Latentes TGF- β 1-Bindungsprotein (LTBP-1): ein neuer Marker für intra-und extraokuläre PEX-Ablagerungen in histologischen Schnitten. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2000;216(06 (216)):412-9.
223. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 1988;66(S184):5-27.
224. Kunishi Y. Gonioscopic features of pseudoexfoliation syndrome. *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology*. 1998;52:1683-90.
225. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1974;78(5):835-41.
226. Shuba L, Nicolela MT, Rafuse PE. Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(1):94-7.
227. Moreno-Montañés J, Quinteiro Alonso A, Alvarez Serna A, Alcolea Paredes A. [Exfoliation syndrome: clinical study of the irido-corneal angle]. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13(4):183-8.
228. Ritch R. Ocular Findings in Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27 Suppl 1:S67-s71.
229. Yildirim Z, Yildirim F, Uçgun NI, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(1):50.
230. Kuchle M, Ho T, Nguyen N, Hannappel E, Naumann G. Protein quantification and electrophoresis in aqueous humor of pseudoexfoliation eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994;35(2):748-52.
231. Määtä M, Tervahartiala T, Harju M, Airaksinen J, Autio-Harmainen H, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2005;14(1):64-9.
232. Ghosh M, Speakman J. The iris in senile exfoliation of the lens. *Canadian Journal of ophthalmology Journal Canadien D'ophtalmologie*. 1974;9(3):289-97.
233. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Progress in retinal and eye research*. 2003;22(3):253-75.
234. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1279-90.

235. Watson N, Winder S, Green F. Pupil dilatation in the pseudoexfoliation syndrome. *Eye*. 1995;9(3):341-3.
236. Yiğit U, Onur IU, Tufan AK, Aşula M. Assessment of pupil diameters in pseudoexfoliation syndrome under scotopic, mesopic, photopic and dynamic conditions using infrared pupillometer (assessment of pupil diameters in pseudoexfoliation syndrome). 2015.
237. Tekin K, Kiziltoprak H, Sekeroglu MA, Yetkin E, Bayraktar S, Yilmazbas P. Static and dynamic pupil characteristics in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2020;103(3):332-8.
238. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster M, Naumann G. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German journal of ophthalmology*. 1994;3(3):148-53.
239. Ringvold A, Davanger M. Iris neovascularisation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *British Journal of Ophthalmology*. 1981;65(2):138-41.
240. Battaglia Parodi M, Bondel E, Saviano S, Ravalico G. Fluorescein angiography and indocyanine green videoangiography in the iris of pseudoexfoliation syndrome. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol (1985)*. 1998;21(1-4):7-13.
241. Tanhehco T, Chen SH. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery. *International ophthalmology clinics*. 2010;50(1):81-93.
242. Seland JH. The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 1988;66(S184):28-34.
243. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Rochtchina E, Wang JJ. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(1):83-8. e1.
244. Nakazawa Y, Nagai N, Ishimori N, Oguchi J, Tamura H. Administration of antioxidant compounds affects the lens chaperone activity and prevents the onset of cataracts. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:137-43.
245. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed IIK. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009;35(6):1101-20.
246. Gabr AF, Shaban HZ, Ibrahim MZ, Mistry AH. Prevalence, ocular associations and perioperative surgical complications of pseudoexfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*. 2015;108(4):180-4.
247. Seland J, Chylack Jr L. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrillogluthia epitheliocapsularis). *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1982;102:375-9.
248. Puska P. Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta ophthalmologica*. 1994;72(3):290-6.
249. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1994;118(6):730-43.
250. ErKayhan GE, Dogan S. Cataract surgery and possible complications in patients with pseudoexfoliation syndrome. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2016;49(1):22.
251. Kuchle M, Viestenz A, Martus P, Händel A, Jünemann A, Naumann GO. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2000;129(3):281-5.

252. Konstas A-GP, Holló G, Teus MA, Ritch R. Exfoliation syndrome and glaucoma. *Clinical Glaucoma Care: The Essentials*: Springer; 2013. p. 345-59.
253. Konstas AG, Mikropoulos DG, Teus MA, Katsanos A, Aristidou A, Voudouragaki IC, et al. Cataract Surgery in Patients with Exfoliation Syndrome. *Cataract Surgery in the Glaucoma Patient*: Springer; 2025. p. 233-56.
254. Fama F, Castagna I, Salmeri G. Influence of pseudoexfoliation syndrome on human lens transparency. *Annals of ophthalmology*. 1993;25(12):440-1.
255. Pueringer SL, Hodge DO, Erie JC. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980–2009: a population-based study. *American journal of ophthalmology*. 2011;152(4):618-23.
256. Shingleton BJ, Nguyen B-KC, Eagan EF, Nagao K, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation: single-surgeon series. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(2):274-9.
257. Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *American journal of ophthalmology*. 1979;87(4):513-8.
258. Ota I, Miyake S, Miyake K. Dislocation of the lens nucleus into the vitreous cavity after standard hydrodissection. *American journal of ophthalmology*. 1996;121(6):706-8.
259. Stewart J, Jay J. Pseudoexfoliation material on an acrylic lens. *The British journal of ophthalmology*. 1995;79(11):1050.
260. Adıyeke SK, Kutlu N, Özen K, Doran MA, Demirbaş K, Türe G, Talay E. Is pseudoexfoliation syndrome associated with vitreoretinal interface abnormalities? *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;260(2):431-7.
261. Saatci OA, Ferliel ST, Ferliel M, Kaynak S, Ergin MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. *International ophthalmology*. 1999;23:75-8.
262. Çınar E, Yüce B, Aslan F. Retinal and choroidal vascular changes in eyes with pseudoexfoliation syndrome: a comparative study using optical coherence tomography angiography. *Balkan Medical Journal*. 2019;37(1):9.
263. Linnér E, Schwartz B, Araujo D. Optic disc pallor and visual field defect in exfoliative and non-exfoliative, untreated ocular hypertension. *International Ophthalmology*. 1989;13:21-4.
264. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 1992;110(2):211-3.
265. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(2):174-80.
266. Safizadeh M, Shaabani A, Kamalipour A, Fard MA, Yeh K, Yaseri M, et al. Optic nerve head vessel density in different stages of pseudoexfoliation disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(2):223-8.
267. Yasmeen N, Fatima N. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in patients having pseudo exfoliation syndrome with healthy adults. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2016;32(6):1533.
268. Mohamed MM. Detection of early glaucomatous damage in pseudo exfoliation syndrome by assessment of retinal nerve fiber layer thickness. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2009;16(3):141-5.
269. AYGEN A, ERDOĞAN H, TOKER Mİ, ARICI MK, VURAL A, TOPALKARA A. Psödoeksfoliyasyon Sendromunda Optik Sinir Başı Değişiklikleri ve Görme Alanı Arasındaki Korelasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2005;14(3):110-6.

270. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Archives of ophthalmology*. 1991;109(4):565-70.
271. Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92767.
272. Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:6.
273. Aydin E, Babakurban ST, Ozgirgin ON, Ozlüoğlu LN. The relationship of homocysteine, vitamin B12, folic acid levels with vertigo. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2012;22(4):214-8.
274. Besch BM, Curtin K, Ritch R, Allingham RR, Wiostko BM. Association of exfoliation syndrome with risk of indirect inguinal hernia: the Utah project on exfoliation syndrome. *JAMA ophthalmology*. 2018;136(12):1368-74.
275. Shumway C, Curtin K, Taylor S, Sundar KM, Wiostko BM, Ritch R. Association between obstructive sleep apnea and exfoliation syndrome: the Utah project on exfoliation syndrome. *Ophthalmology Glaucoma*. 2021;4(3):260-7.
276. Wiostko BM, Curtin K, Ritch R, Thomas S, Allen-Brady K, Smith KR, et al. Risk for exfoliation syndrome in women with pelvic organ prolapse: a Utah Project on Exfoliation Syndrome (UPEXS) study. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(11):1255-62.
277. Taylor SC, Bernhisel AA, Curtin K, Allingham RR, Ritch R, Wiostko BM. Association between chronic obstructive pulmonary disease and exfoliation syndrome: The Utah project on exfoliation syndrome. *Ophthalmology Glaucoma*. 2019;2(1):3-10.
278. Reniewska B, Mulak M, Misiuk-Hojło M, Kostuś E. Coexistence of Alzheimer's disease with pseudoexfoliation syndrom PEX. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica*. 2004;106(1):107-9.
279. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, Erbay LG, Ozsoy E, editors. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia? *Seminars in ophthalmology*; 2013: Taylor & Francis.
280. Yaşar E, Yıldırım N, Atalay E. Psödoeksfoliasyon sendromu ve antidepresan ilaç kullanımı. 2019.
281. Bilgeç MD, Küçükcan NE, Birdane L, İncesulu A, Yıldırım N. Psödoeksfoliasyon Sendromlu Hastalarda Vestibülokoklear Sistemin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol*. 2021;51(3):156-60.
282. Papadopoulos TA, Naxakis SS, Charalabopoulou M, Vathylakis I, Goumas PD, Gartaganis SP. Exfoliation syndrome related to sensorineural hearing loss. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2010;38(5):456-61.
283. Shaban RI, Asfour WM. Ocular pseudoexfoliation associated with hearing loss. *Saudi Med J*. 2004;25(9):1254-7.
284. Leung CK, Weinreb R. Anterior chamber angle imaging with optical coherence tomography. *Eye*. 2011;25(3):261-7.
285. Cumba RJ, Radhakrishnan S, Bell NP, Nagi KS, Chuang AZ, Lin SC, et al. Reproducibility of scleral spur identification and angle measurements using fourier domain anterior segment optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012(1):487309.
286. Dai Y, Zhang S, Shen M, Zhou Y, Wang M, Ye J, Zhu D. Modeling of gonioscopic anterior chamber angle grades based on anterior segment optical coherence tomography. *Eye and Vision*. 2020;7:1-10.
287. Vives Alvarado CJ, Mankiewicz KA, Bell NP. Anterior Segment OCT in Glaucoma. *Atlas of Optical Coherence Tomography for Glaucoma*. 2020:97-112.

288. Kawana K, Kiuchi T, Yasuno Y, Oshika T. Evaluation of trabeculectomy blebs using 3-dimensional cornea and anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(5):848-55.
289. Reiss G, Clifford B, Vold S, He J, Hamilton C, Dickerson J, Lane S. Safety and effectiveness of CyPass supraciliary micro-stent in primary open-angle glaucoma: 5-year results from the COMPASS XT study. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;208:219-25.
290. Dangda S, Radell JE, Mavrommatis MA, Lee R, Do A, Sidoti PA, Panarelli JF. Open conjunctival approach for sub-tenon's xen gel stent placement and bleb morphology by anterior segment optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2021;30(11):988-95.
291. Singh M, Chew PT, Friedman DS, Nolan WP, See JL, Smith SD, et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(1):47-53.
292. ZİLELİOĞLU G, HOŞAL BM. Ön segment tümörlerinin tanısında ultrason biyomikroskopi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2006;2(27):13-8.
293. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *American journal of ophthalmology*. 1992;113(4):381-9.
294. Pavlin CJ, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy in glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 1992;70(S204):7-9.
295. KÜÇÜKEVCİLİOĞLU M, AKINCIOĞLU D, DURUKAN AH. Oftalmolojide Ultrasonografi ve Ultrason Biyomikroskopisi.
296. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations—a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2009;37(1):144-54.
297. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(4):325-33.
298. Holmén JB, Ekesten B, Lundgren B. Anterior chamber depth estimation by Scheimpflug photography. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2001;79(6):576-9.
299. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optometry and vision science*. 2005;82(10):892-9.
300. Büyük K, Bozkurt B, Kamış Ü, Özkağın A, Okudan S. Comparison of central corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes using ultrasonic pachymetry and OCULUS Pentacam. 2011.
301. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(3):456-9.
302. KURT E, KURULTAY I. Göz İçi Basıncı, Santral Kornea Kalınlığı ve Refraksiyon Kusuru Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2008;17(2):84-9.
303. Marsich MM, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 2000;19(6):792-5.
304. Matsuda J, Hieda O, Kinoshita S. Comparison of central corneal thickness measurements by Orbscan II and Pentacam after corneal refractive surgery. *Japanese journal of ophthalmology*. 2008;52(4):245-9.
305. Martin R, de Juan V, Rodríguez G, Cuadrado R, Fernandez I. Measurement of corneal swelling variations without removal of the contact lens during extended wear. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(7):3043-50.

306. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *British journal of ophthalmology*. 2007;91(4):551-7.
307. Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85(5):472-85.
308. Kunert KS, Peter M, Blum M, Haigis W, Sekundo W, Schütze J, Bühren T. Repeatability and agreement in optical biometry of a new swept-source optical coherence tomography-based biometer versus partial coherence interferometry and optical low-coherence reflectometry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(1):76-83.
309. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Survey of ophthalmology*. 2008;53(6):S17-S32.
310. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry*. 2005;76(11):661-8.
311. ALANYALI A, GÜRDAL C, BUYRU Y, ŞENGÖR T, ARALP H. Stereoskopik Fundus Fotoğraflaması. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 1998;7(2):147-8.
312. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Applied optics*. 1992;31(19):3730-5.
313. Balwantry C. Analysis changes in the optic nerve head. *Encounters in Glaucoma Research*. 1996;3:195-208.
314. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *International ophthalmology*. 1989;13(1):25-9.
315. Weinberger D, Stiebel H, Gatton DD, Priel E, Yassur Y. Three-dimensional measurements of idiopathic macular holes using a scanning laser tomograph. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1445-9.
316. Bartsch D-U, Intaglietta M, Bille JF, Dreher AW, Gharib M, Freeman WR. Confocal laser tomographic analysis of the retina in eyes with macular hole formation and other focal macular diseases. *American journal of ophthalmology*. 1989;108(3):277-87.
317. Yalvaç I, Altunsoy M, Kohen MC. Glokom Tanısında Heidelberg Retinal Tomografi. *Journal of Glaucoma-Cataract/Glokom-Katarakt*. 2009;4(1).
318. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg retina tomograph, GDx nerve fiber analyzer, and optical coherence tomograph. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(7):985-93.
319. ŞİMŞEK T. Glokom Tanısında Heidelberg Retinal Tomografi. *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*. 2012;5(1):38-45.
320. Lee JG, Rosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology management* [Internet]. 2015;1.
321. JG F. Optical coherence tomography, an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2:257-69.
322. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *science*. 1991;254(5035):1178-81.
323. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 1994;112(12):1584-9.
324. Schmitt J, Yadlowsky M, Bonner R. Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy. *Dermatology*. 1995;191(2):93-8.

325. Izatt JA, Kulkarni MD, Wang H-W, Kobayashi K, Sivak MV. Optical coherence tomography and microscopy in gastrointestinal tissues. *IEEE Journal of Selected topics in quantum electronics*. 1996;2(4):1017-28.
326. Bouma B, Tearney G, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman C, Gauthier DD, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart*. 2003;89(3):317-20.
327. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*. 1996;93(6):1206-13.
328. Boppart SA, Luo W, Marks DL, Singletary KW. Optical coherence tomography: feasibility for basic research and image-guided surgery of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2004;84(2):85-97.
329. Zysk AM, Boppart SA. Computational methods for analysis of human breast tumor tissue in optical coherence tomography images. *Journal of biomedical optics*. 2006;11(5):054015--7.
330. Xie T, Guo S, Zhang J, Chen Z, Peavy GM. Determination of characteristics of degenerative joint disease using optical coherence tomography and polarization sensitive optical coherence tomography. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2006;38(9):852-65.
331. Otis LL, Everett MJ, Sathyam US, Colston Jr BW. Optical coherence tomography: a new imaging: technology for dentistry. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(4):511-4.
332. Armstrong JJ, Leigh MS, Sampson DD, Walsh JH, Hillman DR, Eastwood PR. Quantitative upper airway imaging with anatomic optical coherence tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(2):226-33.
333. Zysk AM, Nguyen FT, Oldenburg AL, Marks DL, Boppart SA. Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. *Journal of biomedical optics*. 2007;12(5):051403--21.
334. ÇİTİRİK M, İLHAN Ç, TEKE MY. Optik koherens tomografi. *Güncel Retina Dergisi*. 2017;1(1):58-68.
335. BATIOĞLU F. Optik koherens tomografi temel prensipler. *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*. 2010;3(1):1-11.
336. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2008;106:426.
337. Wu Z, Huang J, Dustin L, Sadda SR. Signal strength is an important determinant of accuracy of nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2009;18(3):213-6.
338. Budenz DL, Fredette M-J, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2008;115(4):661-6. e4.
339. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, Banin E, Semple-Rowland SL, Milam AH, Jacobson SG. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(12):2405-16.
340. Mwanza J-C, Warren JL, Budenz DL. Utility of combining spectral domain optical coherence tomography structural parameters for the diagnosis of early Glaucoma: a mini-review. *Eye and vision*. 2018;5(1):9.
341. Hrynychak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optometry and Vision Science*. 2000;77(7):347-56.

342. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Archives of Ophthalmology*. 1982;100(5):807-14.
343. Leung CK-s, Cheung CYL, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(1):217-22.
344. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz*. 2000;30:404-8.
345. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889-98.
346. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Duker J. *Everyday OCT: A handbook for clinicians and technicians*: CRC Press; 2024.
347. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*. 2005;112(1):3-9.
348. Özçetin H. *Optikal Koherens Tomografi. Glokomda OKT Ankara: Optronik*. 2007:207-40.
349. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, Chen TC. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2013;22(7):532-41.
350. Feuer WJ, Budenz DL, Anderson DR, Cantor L, Greenfield DS, Savell J, et al. Topographic differences in the age-related changes in the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2011;20(3):133-8.
351. Asrani S, Essaid L, Alder BD, Santiago-Turla C. Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(4):396-402.
352. Ritch R. *The Glaucomas*/Ritch R., Shields M., Krupin T. St Luis: CV Mosby. 1996.
353. ÖZTÜRK Ş. Hipofiz adenomlarında transsfenoidal cerrahi öncesi ve sonrası görme alanı ölçümlerinin karşılaştırılması/Comparison of computered visual field results of pituitary adenoma after and before transsphenoidal sugery 2011.
354. Hood DC, Raza AS. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(Suppl 2):ii1-ii9.
355. Kim NR, Hong S, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Comparison of macular ganglion cell complex thickness by Fourier-domain OCT in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2013;22(2):133-9.
356. Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, Kim DM. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):4422-9.
357. Sakata LM, DeLeon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve—a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2009;37(1):90-9.
358. Moschos MM, Triglianios A, Rotsos T, Papadimitriou S, Margetis I, Minogiannis P, Moschos M. Tilted disc syndrome: an OCT and mfERG study. *Doc Ophthalmol*. 2009;119(1):23-8.
359. Costello F, Rothenbuehler SP, Sibony PA, Hamann S. Diagnosing Optic Disc Drusen in the Modern Imaging Era: A Practical Approach. *Neuroophthalmology*. 2021;45(1):1-16.

360. Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, Ishikawa H, Ling Y, Bilonick RA, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(11):1420-5.
361. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(Suppl 2):ii15-ii9.
362. İnan S. Retina anatomisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(3):355-9.
363. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *Türk J Ophthalmol*. 2008;38:168-75.
364. Kondo H. Foveal hypoplasia and optical coherence tomographic imaging. *Taiwan journal of ophthalmology*. 2018;8(4):181-8.
365. Xie R, Qiu B, Chhablani J, Zhang X. Evaluation of choroidal thickness using optical coherent tomography: a review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:783519.
366. Xie W, Zhao M, Tsai S-H, Burkes WL, Potts LB, Xu W, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Experimental eye research*. 2018;177:181-90.
367. Forte R, Cennamo G, Finelli M, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye*. 2009;23(11):2071-8.
368. Group ETDRSR. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5):741-56.
369. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2011;20(4):252-9.
370. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1151-8.
371. Tanito M, Itai N, Ohira A, Chihara E. Reduction of posterior pole retinal thickness in glaucoma detected using the Retinal Thickness Analyzer. *Ophthalmology*. 2004;111(2):265-75.
372. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018;64:1-55.
373. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous*. 2015;1(1):5.
374. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PloS one*. 2013;8(12):e81499.
375. Mintardi D, Ansyori A, Amin R. Optical Coherence Tomography Angiography. *Sriwijaya Journal of Ophthalmology*. 2019;2(1):46-54.
376. Borrelli E, Parravano M, Sacconi R, Costanzo E, Querques L, Vella G, et al. Guidelines on optical coherence tomography angiography imaging: 2020 focused update. *Ophthalmology and Therapy*. 2020;9(4):697-707.
377. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196-203.

378. Nesper PL, Fawzi AA. Human parafoveal capillary vascular anatomy and connectivity revealed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(10):3858-67.
379. Lam AK-c, Lau KK-h, Wong H-y, Lam JP-k, Yeung M-f. Fixation stability and deviation in optical coherence tomography angiography using soft contact lens correction in myopes. *Scientific reports*. 2021;11(1):11791.
380. Mahapatra SK, Mohanty A, Bidasaria A, Parhi A. Comparison of swept source–Optical coherence tomography angiography with fundus fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2025;10.4103.
381. Ong CJT, Wong MYZ, Cheong KX, Zhao J, Teo KYC, Tan T-E. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular disorders. *Diagnostics*. 2023;13(9):1620.
382. YILMAZ H. GLOKOMDA OPTİKAL KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ.
383. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(4):736-44.
384. Özer PA, Altıparmak UE, Şatana B, Aslan BS, Duman S. Psödoeksfoliyasyon Sendromu Olan ve Olmayan Hastalarda Fakoemulsifikasyon Sonrası Erken Dönemde Göz İçi Basınç Takibi ve Önemi. *Journal of Glaucoma-Cataract/Glokom-Katarakt*. 2007;2(4).
385. Drolsum L, Haaskjold E, Davanger M. Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction. *Acta ophthalmologica*. 1993;71(6):765-70.
386. Hirvelä H, Tuulonen A, Laatikainen L. Intraocular pressure and prevalence of glaucoma in elderly people in Finland: a population-based study. *International ophthalmology*. 1994;18(5):299-307.
387. Arnarsson AM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009;87 Thesis 3:1-17.
388. Yibekal BT, Adimassu NF, Ayele FA. Pseudoexfoliation Syndrome and Associated Factors Among Adults at Gondar University Comprehensive Specialized Hospital Tertiary Eye Care and Training Center: A Cross-Sectional Study. *Clin Optom (Auckl)*. 2021;13:249-55.
389. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Bhojwani K, Sinha A, Khare A, et al. Pseudoexfoliation: normative data and associations. The Central India Eye and Medical Study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76770.
390. Jammal H, Abu Ameera M, Al Qudah N, Aldalaykeh M, Abukahel A, Al Amer A, Al Bdour M. Characteristics of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome at a Tertiary Eye Care Center in Jordan: A Retrospective Chart Review. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):51-61.
391. Al-Saleh SA, Al-Dabbagh NM, Al-Shamrani SM, Khan NM, Arfin M, Tariq M, Al-Faleh HM. Prevalence of ocular pseudoexfoliation syndrome and associated complications in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2015;36(1):108-12.
392. Yüksel N, Yılmaz Tuğcan B. Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(4):247-56.
393. Tuteja S, Zeppieri M, Chawla H. Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. 2021.
394. Tomczyk-Socha M, Tomczak W, Winkler-Lach W, Turno-Kręcicka A. Pseudoexfoliation Syndrome-Clinical Characteristics of Most Common Cause of Secondary Glaucoma. *J Clin Med*. 2023;12(10).

395. Rao A. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma: Current perspectives and clinical paradigms. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2024;72(7):938-44.
396. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(2):182-5.
397. Fredette MJ, Anderson DR, Porciatti V, Feuer W. Reproducibility of pattern electroretinogram in glaucoma patients with a range of severity of disease with the new glaucoma paradigm. *Ophthalmology*. 2008;115(6):957-63.
398. Demircan S, Yılmaz U, Küçük E, Ulusoy MD, Ataş M, Gülhan A, Zararsız G, editors. The effect of pseudoexfoliation syndrome on the retinal nerve fiber layer and choroid thickness. *Seminars in ophthalmology*; 2017: Taylor & Francis.
399. Rathinam N, Kasturi N, Kaliaperumal S, Jayaseelan V. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and anterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation: A cross-sectional comparative study. *Oman J Ophthalmol*. 2023;16(2):252-7.
400. Özbaş M, Kuğu S, Yılmaz İ, Erdoğan G, Erol MK, Kandemir B. Psödoeksfoliasyon Sendromlu Gözlerin Heidelberg Retinal Tomografi İle Değerlendirilmesi. *Med J Bakırköy*. 2013;9(3):126-30.
401. Saricaoglu MS, Karakurt A, Hamurcu M, Ekicier Acar S. Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma and healthy subjects. *New Front Ophthalmol*. 2017;3(10.15761).
402. Yüksel N, Altıntaş Ö, Çelik M, Özkan B, Çağlar Y. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2007;221(5):299-304.
403. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6939-46.
404. Eltutar K, Acar F, Kayaarası Öztürker Z, Ünsal E, Özdoğan Erkul S. Structural changes in pseudoexfoliation syndrome evaluated with spectral domain optical coherence tomography. *Current Eye Research*. 2016;41(4):513-20.
405. Naderi Beni A, Entezari D, Koosha N, Kianersi F, Naderan M. Ganglion cell complex and macular thickness layers in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and healthy eyes: A comparative study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102563.
406. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology*. 1998;105(2):224-31.
407. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of comparative Neurology*. 1990;300(1):5-25.
408. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care*. 2015;42(3):437-49.
409. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):41-6.
410. Leung CK, Chan W-M, Yung W-H, Ng AC, Woo J, Tsang M-K, Tse RK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):391-400.

411. Nam K-Y, Lee M-W, Lee K-H, Kim J-Y. Superficial capillary plexus vessel density/deep capillary plexus vessel density ratio in healthy eyes. *BMC ophthalmology*. 2022;22(1):482.
412. Choi J, Kwon J, Shin JW, Lee J, Lee S, Kook MS. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PloS one*. 2017;12(9):e0184948.
413. Parodi MB, Visintin F, Rupe PD, Ravalico G. Foveal avascular zone in macular branch retinal vein occlusion. *International ophthalmology*. 1995;19(1):25-8.
414. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye*. 2005;19(3):322-6.
415. Nohasfarmaniyeh S, Movahedi MM, Azimi A, Mahmodi T, Hassanipour H, Bostanian P, Parsaei H. Assessment of Vascular Density, Macular Layer Thickness, and Foveal Avascular Zone in Pseudoexfoliation Disease. *Journal of Glaucoma*. 2025;34(11):905-16.
416. Ahoor MH, Sorkhabi R, Najafzadeh F, Mahmoudzadeh S, Arasteh A, Gharamaleki TA. Comparison of retinal and choroidal vascular changes via optical coherence tomography angiography between pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome and control group. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2025;51:104444.
417. Philip S, Najafi A, Tantraworasin A, Chui TY, Rosen RB, Ritch R. Macula vessel density and foveal avascular zone parameters in exfoliation glaucoma compared to primary open-angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2019;60(4):1244-53.
418. Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(3):1637-45.
419. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201.
420. Taylor TRP, Menten MJ, Rueckert D, Sivaprasad S, Lotery AJ. The role of the retinal vasculature in age-related macular degeneration: a spotlight on OCTA. *Eye (Lond)*. 2024;38(3):442-9.
421. Sener H, Polat OA, Sener ABG. Optic nerve head vessel density in patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023;42:103514.
422. Patil VR, Vallabha K, Wali K. Systemic Vascular Parameters in Ocular Pseudoexfoliation. *Cureus*. 2024;16(6):e62933.
423. Köse HC, Tekeli O. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *International Journal of Ophthalmology*. 2020;13(5):744.
424. Campbell J, Zhang M, Hwang T, Bailey S, Wilson D, Jia Y, Huang D. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Scientific reports*. 2017;7(1):42201.
425. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, Kim T-W. OCT angiography of the peripapillary retina in primary open-angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(14):6265-70.

426. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. The British journal of ophthalmology. 1967;51(2):115.
427. Alterman M, Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma. The British journal of ophthalmology. 1968;52(1):26.
428. Elgin CY. Microvascular Outlook on the Peripapillary Area of the Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Cerrahpaşa Medical Journal. 2024;48(1):74-80.
429. Suwan Y, Geyman LS, Fard MA, Tantraworasin A, Chui TY, Rosen RB, Ritch R. Peripapillary perfused capillary density in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma versus POAG and healthy controls: an OCTA study. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2018;7(2):84-9.

