



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖDOEKSFOLİYASYONDA OKÜLER KAN AKIMI VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN ROLÜ

DR. NEŞE ÇETİN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NUSRET ÖZDEMİR

ADANA-2008



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖDOEKSFOLİYASYONDA OKÜLER KAN AKIMI VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN ROLÜ

DR. NEŞE ÇETİN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NUSRET ÖZDEMİR

Bu Tez Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.

PROJE NO: TF2007LTP5

ADANA-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine, tezim konusunda bilimsel katkılarını esirgemeyen sayın tez hocam Prof. Dr. Nusret ÖZDEMİR'e, tez çalışmam sırasında yardımlarını ve mesailerini esirgemeyen Radyodiagnostik A.D. öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Kairgueldy AİKİMBAEV'e, Dahiliye A.D. öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Eren ERKEN'e ve Biyoistatistik A.D araştırma görevlisi sayın İlker ÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan eşime ve aileme, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Neşe Çetin Doğan

Adana, 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ	v
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	vi
ABSTRACT – KEYWORDS	vii
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-27
2.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4-6
2.1.2. Psödoeksfoliyatif materyalin özellikleri ve kaynağı	6-7
2.1.3. Klinik	7-8
2.1.3.1. Konjonktiva	8
2.1.3.2. Kornea	8-9
2.1.3.3. Lens kapsülü	9
2.1.3.4. İris	9-10
2.1.3.5. Ön kamara	10
2.1.3.6. Aköz hümor	11
2.1.4. Sistemik tutulum	11-12
2.1.5. Psödoeksfoliyasyonda katarakt ve katarakt cerrahisi	12-14
2.1.6. Psödoeksfoliyasyon ve glokom	14-16
2.2. Santral kornea kalınlığı	16-19
2.3. Matriks metalloproteinazlar	19-24
2.4. Oküler renkli doppler ultrasonograf	24-26
2.4.1. Glokomda vasküler anormallikler	26-27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28-33
4. BULGULAR	34-48
5. TARTIŞMA	49-57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58-60
KAYNAKLAR	61-75
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Göz dokularında gösterilen MMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar	23
Tablo 2. Göz dokularında bildirilen TIMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar	24
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların yaş (% , ortalama S.D) ve cinsiyet özellikleri (n, %)	34
Tablo 4. Psödoeksfoliyasyon sendrom ve psödoeksfoliyatif glokom hastalarında tek ya da çift taraflı tutulum oranları. (n,hasta sayısı, %)	35
Tablo 5. Tüm gruplarda ortalama SKK değerleri (μ m, ortalama $\pm$ S.D.)	36
Tablo 6. Tüm gruplarda ortalama GİB değerleri (mmHg, ortalama $\pm$ S.D.)	37
Tablo 7. Tüm gruplarda yaş ve ortalama SKK değişimi (μ m, ortalama $\pm$ S.D.)	37
Tablo 8. Biyometrik ölçüm ortalamalarının tüm gruplarda dağılımı (mm, ortalama $\pm$ S.D.)	38
Tablo 9. Tüm gruplarda kısa posterior nazal ve temporal siliyer arterlerde maksimum hız (peak sistolic velocity) skorları (cm/sn), (ortalama $\pm$ S.D.)	39
Tablo 10. Tüm gruplarda kısa posterior nazal ve temporal arterlerde minimum hız (end diastolic velocity) skorları (cm/sn), (ortalama $\pm$ S.D.)	40
Tablo 11. Tüm gruplarda nazal ve temporal kısa posterior siliyer arterlerin ortalama kan akım hızları (mean velocity) (cm/sn, ortalama $\pm$ S.D.)	41
Tablo 12. Tüm gruplarda nazal ve temporal kısa posterior siliyer arterlerin direnç indeksleri (RI; resistive index), (ortalama $\pm$ S.D.)	42
Tablo 13. Yaş ve GİB ile temporal KPSA kan akım hızı parametrelerinin korelasyonu (r=korelasyon katsayısı, p)	43
Tablo 14. Yaş ve GİB ile nazal KPSA kan akım hızı parametrelerinin korelasyonu (r= korelasyon katsayısı, p)	43
Tablo 15. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter maksimum hız (peak sistolic velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	44
Tablo 16. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter minimum hız (end diastolic velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	45
Tablo 17. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter ortalama kan akım hız (mean velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	45
Tablo 18. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter maksimum hız (peak sistolic velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	46
Tablo 19. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter minimum hız (end diastolic velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	46

Tablo 20. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter ortalama kan akım hızı (mean velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı	47
Tablo 21. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter direnç indeksi (RI; resistive index) değerleri değişimi (ortalama±S.D.) ve istatistiksel anlamlılığı	47
Tablo 22. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter direnç indeksi (RI; resistive index) değerleri değişimi (ortalama±S.D.) ve istatistiksel anlamlılığı	48
Tablo 23. Tüm gruplarda MMP-2 (ng/ml) seviyeleri	48

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Optik sinir ve retrobulber damarların renkli doppler ultrasonografi görüntüleri	31
Şekil 2. Oftalmik arter, optik sinir, santral retinal arter ve siliyer arter RDUS görüntüsü	31
Şekil 3. Temporal kısa posterior siliyer arter RDUS görüntüsü, akım frekans dalgası ve kan akım hızı parametreleri	32
Şekil 4. Nazal kısa posterior siliyer arter RDUS görüntüsü, akım frekans dalgası ve kan akım hızı parametreleri	32

KISALTMA LİSTESİ

SKK : Santral kornea kalınlığı

GİB : Göz içi basıncı

PE : Psödoeksfoliyasyon

PEM : Psödoeksfoliyasyon materyali

PEG : Psödoeksfoliyatif glokom

PES : Psödoeksfoliyasyon sendromu

PAAG: Primer açık açılı glokom

OHT: Oküler hipertansiyon

NTG: Normotansif glokom

ÖKD: Ön kamara derinliği

LK: Lens kalınlığı

VU: Vitreus uzunluğu

AU: Aksiyel uzunluk

RDUS : Renkli doppler ultrasonografi

US : Ultrasonografi

KPSA: Kısa posterior siliyer arter

PSV : Peak sistolic velocity, maksimum hız

EDV: End diastolic velocity, minimum hız

Vort: Ortalama kan akım hızı

RI: Resistive index, direnç indeksi

MMP: Matriks metalloproteinaz

TIMP: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, MMP inhibitörü

S.D: Standart deviasyon

ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Psödoeksfoliyasyonda Oküler Kan Akımı ve Matriks Metalloproteinazların Rolü

Amaç: Psödoeksfoliyasyon varlığında santral kornea kalınlığı, retrobulber kan akım parametreleri, biyometrik ölçümler ve aköz hümörde matriks metalloproteinaz 2 konsantrasyon değişikliklerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine başvuran, katarakt veya katarakt ve glokom tanısı ile operasyon planlanan hastalar prospektif olarak incelendi. Çalışmaya ardışık 96 hastanın hiç operasyon geçirmemiş 117 gözü dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalara görme keskinliğinin belirlenmesi, Goldman applanasyon tonometri, gonyoskopi, biyomikroskopik muayene ve fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlere santral kornea kalınlığı ölçümü, renkli doppler ultrasonografi ile temporal ve nazal kısa posterior siliyer arter kan akım hızı ölçümleri yapıldı. Operasyona alınan gözlerden aköz hümör örnekleri toplandı ve – 70 derecede dondurulup analiz edilinceye kadar aynı derecede muhafaza edildi. Matriks metalloproteinaz 2'nin aköz hümördeki konsantrasyonları ELİSA kitleri kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Temporal kısa posterior siliyer arterde tüm akım hızı parametreleri psödoeksfoliyasyonlu hastalarda düşük bulunurken, nazal kısa posterior siliyer arterde anlamlı fark saptanmadı. Resistive index değerleri sadece psödoeksfoliyatif glokom'lu hastalarda anlamlı seviyelerde yüksek bulundu. Psödoeksfoliyasyon varlığında yüksek matriks metalloproteinaz 2 seviyeleri tesbit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda psödoeksfoliyasyon birçok yönden değerlendirildi. Psödoeksfoliyasyonda temporal kısa posterior siliyer arter resistive index değerlerinin, glokom takibinde önemli parametre olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: matriks metalloproteinaz, psödoeksfoliyasyon, resistive index, santral kornea kalınlığı, siliyer arter

ABSTRACT- KEYWORDS

Ocular Blood Flow and The Role of Matrix Metalloproteinases in Pseudoexfoliation

Purpose: To evaluate the central corneal thickness, retrobulber blood flow parameters, biometric parameters and variations of matrix metalloproteinase 2 and the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 concentration of aqueous humor in pseudoexfoliation.

Material and Methods: The patients, who were planned to be operated, with the diagnosis of cataract or cataract and glaucoma at the Department of Ophthalmology in Çukurova University in Nov 2007-May2008, were examined prospectively. 117 eyes of 96 consecutive patients were included the study. None of the eyes have had any operations before. Demographic properties of all patients were enrolled. A complete ophthalmic evaluation was done in all participants, including visual acuity assessment, Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, slit-lamp examination and fundus examination. All eyes, included the study, were underwent the further evaluation including, central corneal thickness measurement and color doppler imaging of short posterior ciliary arteries' blood velocities. Aqueous humour samples were collected during cataract surgery from the patients and samples were stored at -70 °C until analysed. Matrix metalloproteinases 2 concentrations were measured by ELISA assays.

Results: All blood velocity parameters of temporal short posterior ciliary arter were significantly decreased in pseudoexfoliation. There were no significant difference in nasal short posterior ciliary arter. Only in pseudoexfoliative glaucoma, resistivity index were found to be significantly increased. Matrix metalloproteinases 2 concentrations were increased in pseudoexfoliation especially in pseudoexfoliative glaucoma.

Conclusion: In our study pseudoexfoliation is investigated in many aspects. We determined that resistivity index of temporal short posterior ciliary arter, can be used as a sufficient parameter in glaucoma progress follow-up.

Key Words: matrix metalloproteinases, pseudoexfoliation, resistivity index, central corneal thickness, ciliary arter

1.GİRİŞ

Glokom tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanan multifaktöriyel progressif bir optik nöropatidir. Dünyada körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Glokoma bağlı olarak gelişen, geriye dönüşü mümkün olmayan hasarların önlenmesi ancak glokomun erken tanısı ile mümkündür

Göz içi basıncı (GİB) glokom tanı, tedavi, takip ve sınıflandırmada kullandığımız majör parametredir. GİB ölçümünü etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan biri de SKK'dır. SKK'nın hem GİB ile hem de glokom tipleri ile ilişkisi üzerine bir çok araştırma yapılmıştır.¹⁻³ Son yıllarda santral kornea kalınlığı (SKK) ve psödoeksfoliyasyonun varlığı (PE); glokom tanısının konması, tedavi protokolünün kararı ve hastalığın progresyonunun tahmininde yol gösterici iki faktör olarak önem kazanmıştır.

Glokomda majör risk faktörü artmış göz içi basıncı değerleri olmakla birlikte; normal tansiyonlu gözlerde de glokomatöz optik sinir başı değişikliklerinin görülmesi ve progresif görme alanı defektlerinin tesbit edilmesiyle glokomun multifaktöriyel bir hastalık olduğu fikrine varılmıştır. Yapılan çalışmalarda yaş, cins, ırk, coğrafik özellikler, genetik ve vasküler faktörlerin glokom etiopatogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir.⁴

Bazı glokom hastalarında çok iyi GİB kontrolü sağlansa bile glokomatöz hasarın hızlı ve agresif progresyonu, vasküler patolojilerin önemini gündeme taşımıştır. Bu konuda yapılan birçok çalışmada, glokom hastalarında vasküler anormallikler çeşitli teknikler kullanılarak gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Psödoeksfoliyasyon sendromu ve psödoeksfoliyasyon glokomu terimleri literatüre geçtiğinden beri çok konuşulup, tartışılan iki önemli konudur. Uzun yıllardan beri yapılan çalışmalar psödoeksfoliyasyon materyalinin (PEM) özellikleri ve yol açtığı klinik tabloları ortaya koymakla birlikte, birçok mekanizma halen açığa çıkarılmayı beklemektedir.

Psödoeksfoliyasyon Sendromu (PES); oküler dokularda ve vücutta daha birçok dokuda, hücre dışı fibriler bir materyalin birikimiyle karakterize sistemik bir antitedir.⁸ Serebrovasküler ve kardiyovasküler mortalite ve morbitideyle ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmış ve yayımlanmıştır.⁹ Şu an için açık açılı glokomun bilinen en sık nedenidir. Özellikle ön segment dokularında birikerek birçok probleme neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda; gözün tüm dokularında psödoeksfoliyasyon materyali (PEM) gösterilebilmiştir. PE’de kornea endoteli hücre yoğunluğu ve morfolojisindeki değişiklikler göz önüne alındığında bu hastalarda SKK’nın da etkilenmesi olasıdır.

Trabeküler ağda PEM’in birikimine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen psödoeksfoliyatif glokom (PEG); daha agresif seyir, daha hızlı progresyon gösteren optik sinir başı değişiklikleri ve görme alanı defektleri nedeniyle önem kazanmıştır. Ayrıca primer açık açılı glokoma (PAAG) göre medikal tedaviye daha dirençli olması, PEG’de başka bazı mekanizmaları akla getirmiştir.

Ekstraselüler fibriler materyal birikimi ile karakterize PES’de ekstraselüler matriks döngüsünde de bir patoloji olması olasıdır. Bu konuda yapılan birçok immunohistokimyasal çalışmada, ekstraselüler matriks normal döngüsünde önemli rol oynayan matriks metalloproteinaz ailesi ve inhibitörleri dikkat çekicidir.¹⁰

Bu çalışmada; PE’de; SKK, GİB değerleri, biyometrik ölçümler, nazal ve temporal kısa posterior siliyer arterlerdeki (KPSA) kan akım hızı değerleri ve aköz hümörde matrix metalloproteinaz ailesinden MMP-2 seviyelerini tesbit edip; PAAG ve normal kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çukurova Üniversitesi Göz hastalıkları Anabilim Dalında bu hastalık gruplarını olabildiğince çok yönden inceleyip, takip ve tedavide yeni hedeflere ışık tutabilmek adına bilime katkı sağlamaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu

PES, birçok dokuda hücre dışı fibriler materyal birikimi ile karakterize bir klinik tablodur. Sıklıkla ileri yaşlarda görülür. Dünyada 60 yaş üstü nüfusun % 30'unda PE görülmektedir. Glokomun en yaygın tanımlanabilir nedeni olarak kabul edilmiştir. Coğrafik özellikler göstermektedir ve bazı ülkelerde açık açılı glokom olgularının çoğundan sorumludur.¹¹

PE ilk kez 1917'de Lindberg¹² tarafından tanımlanmıştır. Lindberg kronik glokomlu hastaların % 50'sinde pupilla kenarında mavi-gri renkte birikintilere dikkat çekmiştir.¹³ Vogt bu birikintilerin lens kapsülünden kaynaklandığını ileri sürerek 'lens kapsülünün senil ekfoliyasyonu', glokomla birlikteliğini ise 'kapsüler glokom' olarak adlandırmıştır.¹⁴ 1953'de Dvorak-Theobald bu materyalin cam üfleyicilerde görülen gerçek ekfoliyasyondan farklı olduğunu düşünüp 'psödoeksfoliyasyon' olarak yeniden adlandırmıştır.¹⁵ Dvorak-Theobald ekfoliyasyon kelimesinin pul pul dökülme anlamına geldiğini ve aşırı sıcak, travma, radyasyon, enflamasyon gibi durumlarda görülen kapsüler delaminasyonun 'lens kapsülünün gerçek ekfoliyasyonu' olduğunu öne sürmüştür.¹⁵ Gerçekten de lensin patogeneizde mutlak şart olmadığı, katarakt cerrahisi geçirmiş gözlerde yıllar sonra PEM'in görülmesiyle kanıtlanmıştır.^{16,17,18} Günümüzde ise anormal elastik fibriler materyalin sadece gözde değil birçok dokuda artmış sentezi ve depolanmasıyla giden bu tabloya 'PES' denilmektedir.⁸

PE'de tabloya glokom eklenebilir. Glokom olmadan psödoeksfoliyasyona 'PES', glokomla birlikteliğinde ise 'PEG' denilmektedir.

PE sadece ağır seyirli açık açılı glokoma değil daha birçok komplikasyona neden olmaktadır. Dar açılı glokom, fakodonezis, melanin dispersiyonu, posterior sineşiler, kornea endotel yetmezliği, lens subluksasyonları, kan-aköz bariyeri bozuklukları ve katarakt cerrahisinde oluşabilecek ciddi komplikasyonlara predispozisyon yaratması nedeniyle PE'un önemi son yıllarda çok artmıştır.¹⁹

2.1.1. Epidemiyoloji

PE'nin ilk tanımlanmasından bu yana birçok çalışma ve araştırma yapılmıştır. Hem PES hem de PEG'de insidans ve prevelans çalışmalarında çok değişik rakamlar rapor edilmiştir. Farklı toplumlarda, hatta aynı toplumda farklı bölgelerde dahi değişik insidans ve prevelanslar bildirilmiştir. Coğrafik özellikler göz önüne alınmaksızın dünyada 60 yaş üstü genel popülasyonda PE prevelansının % 10 ila % 20 civarında olduğu düşünülmektedir.^{20,21} Bazı coğrafyalarda, belli ırk ve etnik gruplarda PE'ya yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Aynı yaşta, farklı coğrafya ve etnik gruplarda PE prevelanslarındaki bu ciddi farkların genetik çeşitlilikle açıklanabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, iklimin PE oluşumu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı öne sürülmüştür.²¹ Aynı iklim koşullarına sahip Uniut bölgesinde hiç PE görülmezken, Saami'de prevelans % 13 bulunmuştur. Bu gözlem popülasyonlar arasındaki prevelans farkının altında genetik nedenlerin yattığı fikrini desteklemektedir.²¹

PE'nin prevelansı 50 yaş üzeri bireylerde, glokom hastalarında, glokom nedeniyle operasyon geçiren glokom hastalarında ve oküler hipertansiyonlu hastalarda artmaktadır.²²

PE İskandinav ülkelerinde en yüksek prevelansa sahiptir.^{23,24} Finlandiya'da % 20, İzlanda'da % 25 rapor edilmiştir.²² Norveç ve İsveç'te prevelans biraz daha düşükken, Danimarka'da % 5 rapor edilmiştir.²² İngiltere, Almanya ve Norveç'te huzurevlerinde yürütülen bir epidemiyolojik çalışmada 60 yaş üstünde, PE prevelansı sırasıyla; % 4,0, % 4,7, % 6,3 bulunmuştur.²⁵ Greenland Eskimolarında % 0 prevelans bildirilmiştir.²³

PE prevelansı bütün popülasyonlarda yaşla artar. Framingham Göz Çalışmasında PES'li, glokomu olmayan bireylerde 52-64 yaşlarda % 0,6, 85 yaşda ise % 5,0 prevelans gösterilmiştir.²⁶ Forsius 50 yaşından sonra PE gelişme insidansının her 10 yıl için iki katına çıktığını bildirmiştir.²⁷ Finlandiya'da 60-69 yaş arası % 10, 70-79 yaş arası % 21 ve 80-89 yaş arası % 33 şeklinde yaşla artan prevelans oranları bildirilmiştir.²³ Amerika Birleşik Devletleri'nde 52-64 yaş arası % 0,6, 75-85 yaş arası % 5 PE prevelansı bildirilmiştir.²⁸

Ülkemizde de PE prevelansı yaşla artmaktadır. Örgen ve ark.ları PE prevelansını % 18, Yalaz ve ark.ları 50 yaş üzerinde % 7,2, 60 yaş üzerinde % 11,2, Arıtürk ve ark.ları % 16,5 olarak bildirmişlerdir.²⁹⁻³¹

PE prevelansı aynı coğrafyaya sahip ülkelerde, aynı ülkenin değişik bölgelerinde hatta yakın yerleşim yerlerinde dahi değişkenlik göstermektedir. Ringvold ve arkadaşları Norveç’de birbirlerine yakın üç ayrı yerleşim biriminde % 10,2, % 19,6 ve % 21 prevelans oranları bildirmiştir.³² Forsius ve Lukka aynı bölgede yaşayan Lapp’larda % 20, Eskimolarda % 0 PE prevelansı bildirmişlerdir.³³

Bu büyük farkların altında yatan neden hala tam olarak aydınlanmamıştır. Diyet, güneş ışığına maruziyet, iris rengi, otoimmünite, enfeksiyöz ajanlar, travma gibi faktörlerin etkisi tartışmalıdır.³⁴ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PE’da genetik ve genetik olmayan faktörlerin hepsinin birden etkili olduğu karmaşık multifaktöriyel etiyopatogenez üzerinde durulmaktadır.^{34,35} Gottfredsdottir ve ark.ları 55 yaş üzeri 8 monozigot ikizi incelemiş ve bunlardan 5’inde; iki kardeşde de PE tesbit etmişlerdir.³⁶ HLA doku grupları üzerine yapılan çalışmalarda ise çok farklı sonuçlar yayımlanmıştır. Slasgsvold ve ark.ları HLA B 12 antijenini PE’da yüksek insidansda bulurken, Fidzsimon ve ark.ları HLA A1, A33, B8, B47, B52, B53, B62, DR3, DR12 ve DR13 antijenlerini yüksek bulmuşlardır.^{37,38} Alpay ve Ersoy ise HLA A26, A66 ve HLA B37 antijenlerini yüksek bulmuşlardır.³⁹ Yapılan kromozom analizlerinde de PE’la ilgili birçok kromozomal bölge bildirilmiştir. 2p16, 2q35-36 ve 3q13-q21 bunlardan üçüdür.⁴⁰⁻⁴² Ayrıca PE’lu hastaların % 60 ila 80’inde 7. kromozomda genetik defekt insidansı yüksek bildirilmiştir.^{43,44}

Glokom olgularında PE prevelansı, aynı yaş aralığında glokomu olmayan gruplara göre daha yüksektir. Değişik çalışmalarda rapor edilmiş prevelans yüzdeleri % 0’dan % 93’e kadar değişmektedir. En yüksek oranlar genel popülasyonda olduğu gibi gene İskandinavya’dan bildirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁸ Türkiye’de ise Arıtürk ve ark.ları glokomu olmayanlarda % 16,5 ve glokomlularda % 30,6 PE prevelansı bildirmişlerdir.³¹

PE olan gözlerde glokom görülme sıklığı artmıştır. Kozart ve Yanoff 100 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların % 7’sinde glokomatöz optik sinir hasarı, % 15’inde oküler hipertansiyon (OHT) tesbit etmişlerdir. PE olmayan gözlerde GİB’in yüksek bulunma şansı bu oranın altıda biridir. Bu çalışmada ayrıca 100 hastanın 76’sında tek taraflı, 24’de çift taraflı PE tesbit edilmiştir. Glokomu olmayan grubun % 21’i erkek, % 79’u kadın iken, glokomlu grupta belirgin bir cinsiyet farkı görülmemiştir.⁴⁹

Nedeni bilinmemekle birlikte, PE tek taraflı ya da bilateral olabilir. Aslında PE için asimetrik tutulum tanımlaması çok daha iyi bir tanımlamadır. Tek taraflı tutulum bilateral tutulumun öncüsü olabilir. Diğer gözde PE'nin ışık mikroskopisi ile görülebilir hale gelmesi yıllar sürebilir, hatta hastanın yaşam süresi bunun için yeterli olmayabilir.⁵⁰ Tarkkanen ve Kivela 29 yıl takip ettikleri tek taraflı PE olan hastalarında diğer gözde klinik olarak görülebilir PE'nin görülmediğini bildirmişlerdir.⁵¹ Klinik olarak, PE'nin tek taraflı tesbit edildiği hastaların; belirgin PE olan gözlerinde, diğer göze göre daha düşük görme keskinliği, daha ileri düzeyde lens kesafeti, daha yüksek göz içi basıncı değerleri, daha fazla açı pigmentasyonu ve genişlemeyen pupillaları izlenmektedir. Ancak histopatolojik incelemelerde her iki göz konjonktiva, iris, dilatatör kas ve damar duvarlarında elektron mikroskopisi ile PE materyali gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

2.1.2. Psödoeksfolyatif materyalin özellikleri ve kaynağı

PEM ışık mikroskobu ile lens ön kapsülü, iris ön ve arka yüzeyi, siliyer cisim, zonüller, açı ve retrokorneal yüzeyde görülebilen, periosik asid-schiff +, eozinofilik, nodüler ya da tüy benzeri agregatlarıdır.⁵⁵

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar PEM'in bazal membran ve elastik fibrilleri içeren bir glikoprotein-proteoglikan kompleksi olduğunu göstermiştir. Glikozaminoglikanların aşırı üretimi ve anormal metabolizması PES'daki önemli mekanizmalardan biri olarak ileri sürülmüştür.⁵⁶ Amorf bir matriks tarafından çevrelenmiş mikrofibril demetlerinin oluşturduğu karakteristik fibrillerden söz edilmektedir. Yüzey maddesi olarak tanımlanan bu amorf matrixin çeşitli glukokonjugatlar, elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin1, mikrofibril bağımlı glikoprotein ve latent TGF-beta bağlayıcı proteinler'den (LTBP1, LTBP2) oluştuğu gösterilmiştir.²² Elastik mikrofibril komponentlerinin antidoitları, özellikle de LTBP1, göz dışı diğer dokulardaki PE depozitlerini göstermek için kullanılmıştır.⁵⁷

PEM'nin yapısını belirleyebilmek için pek çok enzimatik, histokimyasal ve immunolojik çalışma yapılmıştır.⁵⁸⁻⁶⁰ Bu çalışmaların bazılarında PEM'in bazal membrana benzerliğine dikkat çekilmiştir.^{61,62} Bazal membran, epitel ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve gözün tüm dokularında mevcuttur.^{61,63} Bazal membran yapısında glikoprotein ve proteoglikanlar yer almaktadır.^{59,62} Anormal görünümlü bazal membran üzerinde ve içinde PEM'in gösterilmesiyle bazı

araştırmacılar bu tabloya 'bazal membran eksfoliyasyon sendromu' adını vermişlerdir. Bazı çalışmalarda ise PEM'in tıpkı amiloid gibi Kongo kırmızısı ve Rutenyum boyası ile boyanabildiği gösterilmiştir.^{58,64} Ayrıca bazı histokimyasal çalışmalar PEM'in amiloid gibi tirozin ve triptofan ile pozitif reaksiyon verdiğini göstermiştir.^{58,64,65} Bazı araştırmacılar da PEM ile lens zonulleri arasındaki yakın ilişkiden yola çıkarak, elastin teorisi üzerinde durmuşlardır. Zonüller, bir çeşit elastin filaman olarak bilinen oksitolondan oluşmuştur.⁶⁶ Yapılan çalışmalar elastik filamanlar ile PEM arasında histokimyasal ve antijenik benzerlikleri ortaya koymuştur.^{66,67}

1917'de Lindberg'den bu yana PE'nin yapısı ve patogenezi hakkında birçok çalışma yapılmış, birçok teori ortaya atılmıştır. Ancak PEM'in yapısı hala tam olarak açıklık kazanmamıştır.

2.1.3. Klinik

PE'nin en önemli tanı koydurucu özelliği; lens ön yüzünde görülen kirli beyaz madde birikimidir. Pupilla tam dilate edildiğinde çok daha iyi tesbit edilebilir. Pupillanın tam dilatasyonunda 3 ayrı zon tesbit edilir:

Santral zon: Materyalin orta kısmıdır, genellikle kenarları ortaya doğru kıvrımlı yuvarlak alandır.

Saydam ara zon: En dıştaki periferik zon ile santral zonun arasında, halka şeklindeki bölümdür. İrisin fizyolojik hareketleri ile oluşan sürtünmenin etkisiyle PEM'den temizlenmiş alan olduğu düşünülmektedir.

Periferik zon: Birçok ışınal çizgilenmeler gösteren en dış alandır.

Klasik tablo her zaman tam olarak görünmeyebilir. Klasik, hedef tahtası görünümündeki bu 3 zonlu tablonun oluşması uzun kronik bir prelinik dönemden sonra mümkün olur. Biyomikroskopik muayenede erken dönemde lens ön kapsülü yüzeyinde mikrofibriller yaygın, mat, homojen bir tabaka görünümündedir. Bu prekapsüler tabaka kalınlaştıkça, irisin abrazyon yaratan hareketleri ile midperiferik bölgesinde fokal defektler oluşur. Bu defektler önce üst nazal bölgede başlar. Santral beyaz-gri, buzlu cam görünümlü materyal ışınal tarzda görünüme sahiptir.⁶⁸⁻⁷⁰

PE'da lens kapsülü ön yüzeyinde klasik PE materyali birikimi belirgin olmadan çok daha önce kapsül zonülleri etkilenir. Yüksek rezolüsyonlu ultrason biyomikroskopi ile zonüllerdeki bu erken depozitler tesbit edilebilir.⁷¹ Ayrıca yeterli dilatasyonu

sağlanamayan pupilla ve ortadaki yoğun opasiteden dolayı PE'nin tesbit edilemediği olgularda, maskelenmiş PE diye adlandırılan, üçyüzaltmış derece posterior sineşi varlığında da ultrason biyomikroskopi PE'yi göstermekte yararlıdır.^{19,72}

2.1.3.1. Konjonktiva

Biyomikroskopik muayenede konjonktiva normal görünümündedir. Ancak impresyon sitolojisi ve elektron mikroskopi ile konjonktivada PEM gösterilmiştir.⁷³ Goblet hücreleri ve aksesuar gözyaşı bezlerini içeren konjonktivada, fibriler materyalin birikimi gözyaşı ile ilgili bulgulara sebep olmaktadır.⁷³ Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur.⁷⁴ Ülkemizde de Erdoğan ve ark.ları hiç antiglokomatöz ilaç kullanmamış PE'lu hastalarda göz yaşı kırılma zamanının düşük olduğunu göstermişlerdir.⁷³

2.1.3.2. Kornea

İleri PES'li olgularda, PEM'i fokal retrokorneal depozitler halinde görmek mümkündür. Korneanın endotelinde ince parçacıklar halinde görülen materyal, presipitasyonlarla karışabilir. Yapılan çalışmalar, fokal PEM üretiminin kornea endotelinden olduğu yönünde kanıtlar göstermektedir.¹⁹ Schlötzer-Schrehardt yaptıkları çalışmada endotelde ve Descemet membranında PEM tesbit etmişler ve materyalin dejenere olmuş endotel hücreleri tarafından salındığını öne sürmüşlerdir.⁷⁴ 1938'de Vogt, kornea endotelinde PEM tesbit etmiş, 1954'de Dvorak-Theobald endotel hücreleri içinde belirledikleri materyalin rejenere olan hücrelerce fagosite edildiğini öne sürmüştür.⁵⁸ Kornea endotel hücrelerinde fokal PEM salınımı ile kornea endotelinde fokal dejenerasyonlar, melanin granüllerinin fagositozu ve anormal ekstraselüler matriks birikimi sonucu; Descemet membranında irregüler kalınlaşma oluşmaktadır. Klinik olarak Descemet'deki bu kalınlaşma ve endotel hücreleri içinde ve dışında bulunan melanin depozitleri, kornea ödemi ile maskelenebilir. Speküler mikroskopi, hem etkilenmiş hem de tutulum olmayan diğer gözlerde, morfolojik değişiklikler ile birlikte, normal göz içi basıncında dahi anlamlı olarak azalmış bir endotel hücre yoğunluğu göstermektedir.^{75,76} Endotel hücrelerinde; bölünme, incelme, sitoplazmik vaküolizasyon, fokal dejenerasyon ve proliferasyon, anormal ekstraselüler matriks üretimi gibi nonspesifik ultrayapısal değişiklikler gösterilmiştir.⁷⁴ PE'nin kendisi bu

değişikliklere neden olabildiği gibi, PE tarafından indüklenen iris hipoperfüzyonu ile aköz hümör dinamiklerindeki değişiklikler de sorumlu olabilir.⁷⁷ Bazı olgularda endotelde yaygın nonspesifik pigmentasyon ‘Krukenberg iği’ görünümünde tesbit edilebilir.⁷⁸ Sonuçta klinik ve histopatolojik çalışmalar, gözlemler ‘PE’ a spesifik keratopati’ terimini ortaya çıkarmıştır.⁷⁹ Bu tablonun tipik Fuchs’ distrofisinden ayırt edilmesi gerekmektedir. PE’ye bağlı bu keratopati, erken endotel dekompanzasyonu riskini artırır.⁷⁹

2.1.3.3. Lens Kapsülü

Morfolojik olarak ön ve arka lens kapsülü normal tesbit edilmiş ve kontrol gözlerle kıyaslandığında benzer kalınlık ve elastisiteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Preekvatoryal kapsülde ise PE fibrilleri demetler halinde izlenmektedir. Lens epitel hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen materyalin kapsül yapısını bozduğu ve zonül lamellerine ilerlediği düşünülmektedir. Bu durum zonüllerin yapışma yerlerinden ayrılıp, kapsülün üstüne doğru dönmesiyle sonuçlanmaktadır.⁸⁰ Aynı şekilde PEM fibrilleri, nonpigmente siliyer epitelde, zonül demetlerini bağlandıkları epitel bazal membranından ayırırlar.⁸⁰ İrisin arkasında kaldığı için, bu tablo muayenede her zaman tesbit edilemeyebilir. Ancak fakodonezis ve lensin aşağıya dislokasyonu ile sonuçlandığından önemlidir. Ayrıca lensin öne dislokasyonu ve miyotik tedavi altındaki hastalarda pupiller ya da silier blok da zonüllerin ayrılmasıyla oluşabilecek diğer tablolardır.^{18,81}

2.1.3.4. İris

PE’li hastalarda iris değişiklikleri erken dönemlerde başlar. İrisin tüm yapılarında ve hücrelerinde PE’ye bağlı değişiklikler tesbit edilebilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, irisde PEM gösterilmiştir.^{8,58,59,63,64,66,67,82-84} PE’de iris karakteristik olarak rijid haldedir, dilatasyon potansiyeli çok azalmıştır. PE fibrilleri, stroma ve kas dokularında birikirler ve sfinkter ve dilatatör kasların da bulunduğu stromada dejenerasyona sebep olurlar.⁸⁵ PES’de zayıf pupil dilatasyonu, sfinkter ve dilatatör iris kaslarında hipoksiye bağlı atrofiyle açıklanmıştır. Posterior iris pigment epitelinde fokal membran rüptürü ve melanin kaybıyla giden ciddi dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Farmakolojik

dilatasyondan sonra meydana gelen melanin granüllerinin dispersiyonuyla peripupiller alanda, güve yeniği manzarasında iris atrofi tablosu PE için diagnostiktir.⁸⁵

İris kan damarı değişiklikleri de PE’de kuraldır. İris hipoperfüzyonu ve ön kamarada azalmış parsiyel oksijen basıncı, iris kan damarlarında dejenerasyona ve obliterasyona yol açmaktadır.⁸⁶ Floresein ya da indosiyanın yeşili anjiyografi ile iris damarlarındaki sızıntı gibi değişiklikler gösterilebilir.^{19,86} Etkilenmiş damarlarda bazal membran anormallikleri, perisitler ve düz kas hücrelerinden endotel hücrelerine kadar, tüm damar duvarı hücrelerinde dejenerasyonlar gözlenmiştir.²² Rubeozis iridis olmadan, özellikle de midriasis sonrasında koyu renk irislerde, spontan intrastromal hemorajiler vasküler hasarın önemli göstergelerindendir.

PE’de irisdeki vaskülopatinin önemli sonuçlarından biri de kan aköz bariyerindeki kronik hasardır. Bu durum klinik olarak artmış aköz flare ile giden psödoüveit tablosuyla sonuçlanır.⁸⁷ Katarakt cerrahisi, trabekülektomi, lazer trabeküloplasti gibi cerrahilerden sonra PE’li gözlerde PE’siz gözlere göre kan aköz bariyer disfonksiyonu daha uzun sürmektedir.^{88,89}

2.1.3.5. Ön kamara

PE’de ön kamara derinliği ile ilgili değişik çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. PE’de normal popülasyonla kıyaslandığında anlamlı derecede düşük ön kamara derinliği bildirilen çalışmalar olduğu gibi, anlamlı fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur.⁹⁰⁻⁹² Ön kamarada görülen en belirgin değişiklik açıda trabeküler pigmentasyon artışıdır. Trabekulumda genelde inferiora doğru uzanan hiperpigmentasyon vardır. Pigmentler, trabekulum yüzeyi üzerinde uzanır ve yama tarzında dağılım gösterirler.⁹³ Schwalbe hattı üzerinde veya önünde kesik kesik taraksı bir bant oluşturacak şekilde yerleşmiş pigmentasyon PES için karakteristik bir bulgudur. Bu pigmentasyon hattına ‘Sampaulesi hattı’ denir.⁷⁸

Zagorski ve ark.ları doku kültüründe azalmış oksijen ortamında kornea endotelinde proliferasyon olduğunu ve PES’li gözlerde ön kamarada hipoksi geliştiğini yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuşlardır.⁹⁴

2.1.3.6. Aköz hümor

PE'li gözlerde nonpigmente siliyer epiteldeki değişiklikler, aköz hümor yapımını ve içeriğini etkilemektedir. Önceleri PE'li gözlerde aköz yapımının azaldığı iddia edilmiştir. Ancak daha sonra bunun, beta blokör kullanımına bağlı olduğu tesbit edilmiştir.^{59,95} Küchle ve ark.ları PE'de esas olarak kan aköz bariyerinin etkilendiğini ve bunun sonucunda da PE'li gözlerde total aköz protein konsantrasyonunun artmış olduğunu öne sürmüşlerdir.⁸⁷ Daha sonra yapılan birçok çalışmada aköz hümore asit fosfataz, alfa1 lipoprotein, seruloplazmin, alfa 1 antitripsin, transferin, fibronektin ve büyüme faktörlerinin artmış olduğu gösterilmiştir.^{10,96,97,98} Askorbik asidin ise bu gözlerde azalmış, vazoaaktif peptid olan endotelin 1'in artmış olduğu gösterilmiştir.^{99,100}

2.1.4. Sistemik tutulum

Birçok çalışmada PES'de cilt, akciğer, karaciğer, kalp, safra kesesi ve meningeslerde tutulum gösterilmiştir.^{8,101} Yapılan postmortem çalışmalarda da kalp karaciğer ve akciğerde PEM tesbit edilmiştir.¹⁰¹ PES'de en önemli tutulum yerlerinin başında vasküler yapılar gelmektedir. İrisde ve birçok oküler vasküler yapıda tesbit edilen PEM'in, retinada vasküler tıkanıklıklarda rolü olduğu düşünülmektedir.^{102,103,112}

Aynı zamanda PEM'in; sistemik hipertansiyon, anjina, myokard enfarktı, abdominal aort anevrizması, geçici iskemik atak ve serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı, sensorinöral işitme kaybı gibi bir çok sistemik olayda da rol aldığı düşünülmektedir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹ Mitchell ve arkadaşları geniş bir seride PES'deki olası vasküler tutulumları incelemişlerdir. 3546 hastada anjina, hipertansiyon, inme ve myokard enfarktüsü araştırılmıştır. Hastaların 80'de tek ya da çift taraflı PE tesbit edilmiştir. Bu 80 hastanın % 23,8'de anjina, % 51,3'de hipertansiyon, % 11,3'de inme ve % 13,8'de miyokard enfarktüsü bulunduğu bildirilmiştir. PE'nu olmayan olgularda, inme dışında, bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur.¹⁰⁵ Repo ve ark.ları geçici iskemik atak görülen hastalarda PES sıklığının artmış olduğunu göstermişlerdir¹¹⁰

PES'li hastalarda vasküler patolojilere olan yatkınlığın kabul görmesiyle, birtakım hematolojik değişikliklerin de olabileceği fikri ile yapılan çalışmalar da vardır.¹¹¹

PES'in göz dışı birçok dokuda olup organlarda da tesbit edilmesiyle, fibrillerin iç kulakta da depolanıp işitmeyi engelleyebileceği düşünülmüştür.^{109,113} Korti organında PEM birikimi işitme eşiğinin artmasına sebep olabilir. Ön segment yapıları ve iç kulaktaki tektoriyel ve baziler membran nöroektoderm kökenlidir. Tektoriyel ve baziller membranda PEM birikimi sensorinöral işitme kaybına neden olabilmektedir. Gene vasküler yapılardaki değişiklikler ile iç kulak kanlanması azalma, endolenf perilenf iyon dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan stria vaskularis metabolizmasındaki bozulma PES'de görülen işitme kaybının patogenezi arasında düşünülmektedir.¹⁰⁹

PE'li hastalarda ılımlı orta düzeylerde artmış seviyelerde kan homosistein düzeyleri saptanmıştır. Bu artışın PES'deki vasküler risklerin olası sebeplerinden biri olabileceği öne sürülmüştür. Bir çok çalışmada PE'de plazma homosistein düzeylerinin arttığı gösterilirken, glokom gelişimiyle ilişkisi gösterilememiştir.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Ancak homosisteinin ekstraselüler matriks metabolizmasındaki rolü göz önüne alındığında, özellikle de PE'de, homosistein metabolizmasında yer alan vitamin B12, B6 ve folat eksikliklerinin olduğu bulunduktan sonra, tedavi hedefi olması açısından önem kazanmıştır.¹¹⁷ Ayrıca hiperhomosisteinemi için ortak genetik risk faktörü olduğu düşünülen 5,10 metilentetrahidrofolat reduktaz genindeki, C677T tek nukleotid polimorfizminin PEG hastalarında çok da fazla artmamıştır.¹¹⁹

Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada 1150 hasta incelenmiştir. PEG ve PAAG hastalarından oluşan bu geniş seride; kronik serebral hastalıklar (senil demans, serebral iskemi) ve akut serebrovasküler olayların (tromboz, emboli, hemoraji) görülme sıklığının PEG grubunda PAAG grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁹ Öte yandan İzlanda' lı 6 ailenin incelendiği başka bir çalışmada, PE ile serebrovasküler ve kardiyovasküler mortalite arasında bir korelasyon bulunamamıştır.¹²⁰⁻¹²²

2.1.5. Psödoeksfoliyasyonda katarakt ve katarakt cerrahisi

PE'da klasik bulgu lens ön kapsülü üzerinde PEM'nin bulunmasıdır. Henüz tam olarak aydınlanmamakla birlikte, yapılan birçok çalışmada PE'da katarakt gelişme riskinin çok arttığı öne sürülmüştür.^{123,124} Bazı yazarlar PES'da nükleer skleroz oranının çok arttığını, subkapsüler katarakt gelişme oranının ise azaldığını göstermişlerdir.^{125,126} Aksine PES'li gözlerde PES'siz gözlere göre subkapsüler katarakt görülme oranının

daha fazla olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır.¹²⁷ Bazı çalışmalarda ise PES ile nükleer skleroz arasında bir ilişki bulunamamıştır.¹²⁸ Rouhiainen ve ark.ları aynı yaş grubunda PE'si bulunmayan gözlerde lens kesifliği oranını % 26, PE'li gözlerde ise % 44,5 olarak rapor etmiştir.¹²⁹ Lumme, katarakt ameliyatı olan gözlerde PE sıklığını % 31 olarak rapor ederken, Drolsum ve ark.ları % 16 oranında bildirmiştir.^{130,131}

Son yıllarda PE ve katarakt birlikteliği için artan miktarda kanıt ortaya konmuştur. Bu birliktelikten, ayrıntıları tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, oküler iskeminin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Oküler iskeminin varlığı, aközde hipoksi, artmış büyüme faktörleri seviyeleri ve azalmış askorbik asit seviyeleri bildirilmiştir.^{87,132-134} Aközdeki bu değişiklikler ile PE ve katarakt birlikteliği açıklanmaya çalışılmıştır.

Kabul görmüş gerçek ise PE'nin katarakt cerrahisinde oluşabilecek komplikasyonlar için önemli bir risk faktörü olduğudur. Birçok olguda genişletilmiş pupillada, dikkatli bir biyomikroskopik muayene ile PEM görülebilir. Çok erken safhalarda ise ultrason biyomikroskopisi gibi yöntemlerle zonüllerdeki PEM tesbit edilebilir.¹³⁵⁻¹³⁸ Özellikle olgun kataraktlarda, lensin rengi tıpkı PEM'in rengi gibi gri beyaz olacağında bu hastalarda daha dikkatli olmak gerekmektedir.^{139,140} Operasyona alınmadan önce hastalar mutlaka fakodonezis, iridodonezis, vitreus prolapsusu ve lens subluksasyonları açısından değerlendirilmelidir. Küchle ve ark.ları operasyon öncesi zonüllerde hasar tesbit edilemeyen hastalarda, operasyon sırasında ön kamaralarının silinmesini zonüllere bağlamışlardır. Ön kamara derinliği azalmış hastalarda, zonüllerde etkilenmeye dikkat edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. 2,5 mm'den daha düşük ön kamara derinliğinin zonüllerde zayıflıkla ilgili olduğu, bu hastalarda zonül diyalizi ve vitreus kaybı riskinin dört kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁴¹

Vitreus kaybı için ispatlanmış iki risk faktörü; PE ve yetersiz pupil dilatasyonudur.¹⁴² Yetersiz dilatasyon PE'nin özelliklerinden biridir. Vitreus kaybının PE'de beş kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir.¹⁴³ Bu durum, zonüler ayrılma, lens dislokasyonu ve kapsüler rüptür insidansı ile ilişkilidir.¹⁴²

Katarakt cerrahisinde, zonüller üzerindeki stresi azaltacak stratejiler PE'de korkulan intraoperatif komplikasyonları engelleyebilir. Örneğin küçük insizyonlu yaklaşım, yeterli viskoelastik madde kullanımı, lens üzerine mekanik baskıdan

kaçınmak ve ön kamara basıncında fluktuasyonlar yaratmayacak manevralarla bu komplikasyonların engellenebileceği rapor edilmiştir.¹⁴⁴

Bozulmuş kan aköz bariyeri PE' nin iyi bilinen özelliklerinden biridir.^{87,145} Buna bağlı olarak PE'de katarakt cerrahisi sonrası; postoperatif fibrinoid inflamasyon, yerleştirilen lens üzerinde hücresel depozitler ve posterior sineşiler PE'siz gözlere göre çok daha sık görülmektedir.^{146,147} Özellikle ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu tekniğinde çok daha fazla görülen bu postoperatif komplikasyonlar, fakoemülsifikasyon tekniği ile rutin antiinflamatuvar tedavi gerektirmeyecek kadar azaltılabilmektedir.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Günümüzde PE'de katarakt cerrahisi yeni tekniklerle çok daha başarılı olup, intraoperatif komplikasyonlar ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu tekniğine göre çok daha az görülmektedir. Fakat geç dönem takiplerde görülen intraoküler lens dislokasyonu ve ön kapsüldeki fibrozisin progresif zonüller zayıflıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.^{151,152} Kalan lens epitel hücrelerinden PEM üretiminin devam ettiği yönünde bulgular rapor edilmiştir.^{149,153} Aynı zamanda ön kapsülde oluşan fibrozis, zonüllerde oluşan stresi daha da arttırmakta ve zonüllere zarar vermektedir. Bu da intraoküler lens dislokasyonu ile sonuçlanmaktadır.

2.1.6. Psödoeksfoliyasyon ve glokom

PES tüm dünyada açık açılı glokomun tanımlanabilir en sık sebebidir. Akdeniz ve Arap toplumlarında PE ile ilişkili açık açılı glokom oranları, primer açık açılı glokom oranlarına göre çok daha fazla tesbit edilmiştir. Örneğin doğu arap toplumunda açık açılı glokom olgularının % 77'sini PES'li hastalar oluşturmaktadır.¹⁵⁴

Psödoeksfoliyasyonda kronik basınç artışı, dışa akım kanallarında PEM birikimi sonucu trabeküler ağda artmış rezistansa bağlıdır. Trabeküler ağda fibriller materyalin birikiminin yanında, schlemm kanalı iç katlarının altında, jukstakanaliküler dokuda da PEM birikimi söz konusudur.¹⁵⁵ Bazı çalışmalarda jukstakanaliküler dokudaki birikim ve hasarın derecesi ile göz içi basınç seviyeleri ve glokomatöz optik sinir başı hasarının mevcutiyeti, hatta hasarın ciddiyeti arasında korelasyon olduğu tesbit edilmiştir.^{155,156} İlerlemiş olgularda incelme, segmentleşme ve obstrüksiyon gibi schlemm kanalındaki progresif dejeneratif değişikliklerin, optik sinir hasarıyla giden ciddi göz içi basınç yüksekliklerinin en önemli sebebi olduğu bildirilmiştir. PEG'de melanin dispersiyonu ve artmış aköz protein konsantrasyonu da dışa akım direncini arttıran sebepler olarak

bildirilmiştir. Ancak birçok çalışmada aç ı pigmentasyonunun derecesi ile glokomatöz optik sinir baş ı hasarının ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.¹⁵⁷

PEG karakteristik olarak, ciddi göz iç i basınç yüksekli ğ i ile giden bir hastalıktır. Ancak glokomatöz hasarın, basınçdan bağımsız risk faktörleri de olabilece ğ i ö ne sürülmüştür. Bozuk retrobulber ve oküler perfüzyon ile lamina kribrozadaki anormal elastik doku bunlardan ikisidir.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Puska ve ark.ları normotansif, tek taraflı PES'i olan hastalarda, aynı seviyelerde göz iç i basınçlarına sahip olsalar da PE'li gözlerde zamanla optik disk değ iş ikliklerinin oluşabilece ğ ini rapor etmişlerdir. Bu durum PE'nin kendisinin optik sinir değ iş iklikleri için bir risk faktörü oluşturdu ğ u fikrini ortaya çıkartmıştır.¹⁶² Bazı çalışmalarda; PEG'li gözlerde rölatif küçük optik diskin önemi üzerinde durulmuştur. Küçük psödonormal optik çukurun belirgin glokomatöz optik sinir hasarının göstergesi olabilece ğ i söylenmiştir.

PEG tedavisi zor bir glokomdur. PAAG'a göre tedavide başarısızlık insidansı çok daha fazladır. PEG'deki kötü prognostik faktörler; ortalama göz iç i basıncının çok yüksek olması, gün iç i basınç piklerinin sıklı ğ ı ve diü rnal fluktuasyonların fazlalı ğ ı olarak bulunmuştur.^{163,164} PEG'li hastalarda karakteristik olarak göz iç i basıncı yatış pozisyonuyla ilişkilidir. Yüzüstü yattıklarında zayıf zonüllerin lensin ö ne do ğ ru yer değ iş tirmesine izin verdi ğ i ve böylece azalmış ön kamara derinli ğ inin göz iç i basıncı arttırdı ğ ı tesbit edilmiştir.^{165,166}

PEG'de tanı önemlidir. Tedavi prosedürleri açısından mutlaka PAAG'den ayrılmalıdır. Tanı esnasındaki GİB ile, yapılan görme alanı, GİB'indeki diü rnal dalgalanma ve retina sinir tabakası kalınlı ğ ı arasında korelasyon mevcuttur.^{166,167} Yapılan çalışmalar PEG'da glokomatöz hasarın direkt GİB ile olan korelasyonun PAAG'a göre çok daha fazla ve ciddi oldu ğ unu göstermiştir. PEG'de uygun tedavi ile GİB'in düşürölüp stabilize edilmesi ve diü rinal dalgalanmaların engellenmesiyle görme alanında elde edilen başarı, PAAG'dan çok daha yüz güldürücüdür.¹⁶⁸ Konstant ve ark.ları PEG'li hastalarda GİB değ erlerinin 17 mmHg altına çekilmesinin glokomatöz hasarın progresyonunu yavaşlattı ğ ı hatta engelledi ğ ini ö ne sürmüşlerdir.⁴

PE'li hastalarda, özellikle çalışma saatleri dışında, sabah erken saatlerde, göz iç i basınç artışı pik yapmakta bu nedenle tek bir ölçümle ortalama GİB'in tesbiti mümkün olmamaktadır.^{164,167,169}

PE'li hastalarda pupil dilatasyonundan sonra ani GİB artışı görülebilir. Dilatasyonla melanin granülleri ve PEM'in ön kamaraya geçişi bu artıştan sorumludur. Dilatasyon sonrası iki ila üç saat içinde 30 mmHg'nın üzerine kadar çıkan basınçlar kaydedilmiştir. Bu hastalarda 10 ila 15 saat içinde GİB'in normal seviyelere döndüğü bildirilmiştir.¹⁷⁰

PE'nin kendisi glokomatöz hasar için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu nedenle PE'si olan oküler hipertansiyonlu hastaların tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmüştür.¹⁷¹ PES'in 7 yıl içinde aynı gözde % 32, diğer gözde % 38 oranında PEG'e dönüştüğü bildirilmiştir.⁵⁰ Başlangıç göz içi basıncı, pupil dilatasyonunun derecesi ve diğer gözle basınç farkı PES'in PEG'e dönüşümünde ilgili faktörlerdir.

PEG tanı alır almaz tedaviye başlanması gereken ve diürenal basınç takibi ile birlikte sıkı takip gerektiren bir hastalıktır. Sıklıkla kombine tedaviler gerektirmektedir. Konstant ve ark.ları 3 aylık, prospektif, çok merkezli çalışmalarında, daha önce hiç tedavi almamış 103 hastada latanaprost ve timolol ile monoterapi uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda latanaprostun diürenal basıncı azaltmada daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁷² Medikal tedavi dışında argon lazer trabeküloplasti, rutin filtrasyon cerrahileri ve trabeküler aspirasyon teknikleri gibi birçok tedavi seçenekleri bildirilmiştir.¹⁷³⁻¹⁷⁵

2.2. Santral kornea kalınlığı

Klinik pratikte göz içi basınç değerleri glokomun sadece tanısında değil, hastalığın progresyonu ve tedaviye cevabında da yol gösterici önemli bir parametredir. 1950'li yıllarda kullanıma giren Goldman applanasyon tonometrisi hızlı ve yaygın olarak kabul görmüş bir metoddur. Biyomikroskop muayenesinin çalışma akışına kesintisiz uyum sağlaması ve kolay anlaşılır fiziksel prensibiyle oldukça değer kazanmıştır. Skleral rijidite gibi değişkenlerden, Schiotz tonometriye göre, çok daha az etkilenmektedir.¹⁷⁶ Goldmann ve Schmidt 50 yıl boyunca GİB ölçümlerinde altın standart olarak görülen cihaz için potansiyel hata kaynakları olduğunu bildirmişlerdir. Cihazın 500 µm'lik santral kornea kalınlığını (SKK) temel aldığını, bu değerdeki sapmaların, ölçümlerde farklı sonuçlara sebep olacağını rapor etmişlerdir.¹⁷⁷

Goldman applanasyon tonometrisinin temelini İmbert-Fick kuralı oluşturmaktadır. Bu kural basit olarak; 'içi dolu bir küreyi düzleştirecek olan basınç, kürenin içindeki

basınca eşdeğerdir' şeklinde ifade edilebilir. Ancak bu kurala göre kornea ince, mükemmel derecede elastik ve yüzey gerilimi hiç olmayan bir yapı olmalıdır. Oysa kornea; belli bir kalınlığa, rijidite ve yüzey gerilimine sahip komplike bir dokudur. İlk kez Goldmann ve Schimidt kornea kalınlığı ve rijiditesinin applanasyon tonometri ölçümlerini etkileyeceğini bildirmişlerdir. Kornea elastikiyetini etkileyen tek faktör kornea kalınlığı değildir. Kollajen tipleri, kollajen fibrillerin yoğunluğu, kornea hidrasyonu ve ekstraselüler matriks gibi birçok faktör bireyler arasında farklılıklar gösterebilir.

1975'de Ehlers ve arkadaşları katarakt cerrahisi geçiren 29 göz üzerinde yaptıkları çalışmalarında; SKK'larını 520 μm ila 570 μm arasında tesbit etmişler ve ortalama SKK'yı 520 μm olarak bildirmişlerdir. Yaptıkları manometrik ve tonometrik GİB ölçüm değerleri birbirleriyle uyumlu olup, en güvenilir basınç ölçümlerinin 520 μm değeri göz önüne alınarak yapılan ölçümler olacağını ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada; SKK'da bu değerden her 100 μm sapmanın GİB değerinde 7 mmHg düşük yada yüksek ölçüme sebep olacağını bildirmişlerdir.¹⁷⁸

Bazı çalışmalarda ise SKK değişikliklerinin GİB ölçüm değerlerine olan etkisinin tedavi kararlarını etkilemeyecek derecede olduğu rapor edilmiştir.¹⁷⁹ Dought ve Zaman bu konuda yapılan üçyüz kadar makaleyi derlemişler ve sonuçta SKK' nın 545 μm olduğunu, bu değerden her 50 μm 'lik sapma için ölçülen GİB değerinde 3,33 mmHg'lik düzeltme yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁸⁰ Kornea kurvatür değişikliklerinin de GİB'i etkileyebileceğini söyleyen çalışmalar vardır. Daha düz korneanın applanasyon için daha az kuvvet gerektireceği ve daha düşük GİB tahminine neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁸¹

SKK'nın glokom hastalarında önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.^{1,182} Başlangıç muayenelerinde ince SKK tesbit edilen glokom hastalarında, ileri evre glokom görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. İnce kornea düşük GİB ölçümüne, kalın kornea ise yüksek GİB ölçümüne sebep olur. Oküler hipertansiyonda glokom gelişiminin SKK değerleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SKK'nın 555 μm 'den daha ince olduğu oküler hipertansiyonlu olgularda glokom gelişme riski, SKK'nın 588 μm 'den daha kalın olduğu olgulara göre 3 kat daha fazla tesbit edilmiştir.² Normotansif glokom hastalarında SKK, sağlıklı ve PAAG hastalarına göre daha ince bulunmuştur. Shah ve arkadaşları SKK dikkate alınarak yapılan

muayeneler sonucu, oküler hipertansiyon olgularının % 35'nin sağlıklı, normotansif glokom olgularının ise % 44'ünün PAAG tanısı alacaklarını rapor etmişlerdir.³

SKK'yı etkileyen birçok faktör bildirilmiştir. Yaşın SKK üzerine olan etkisi incelenmiş ve değişik sonuçlar yayımlanmıştır. Bazı çalışmalarda yaşla SKK'nin arttığı (0,001 mm/dekad), bazılarında ise (0,003 mm/dekad) azaldığı bildirilmiştir.¹⁸³ Dought ve Zaman, 60 yaşından sonra siyah ırkta SKK azalırken, beyaz ırkta anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸⁰ Prematür infantlarda ortalama SKK 654 µm, miadında doğan bebeklerde ise SKK 573 µm ile 583 µm olarak bildirilmiştir.^{184,185} Yenidoğanda; korneanın şeffaflığının sağlanması için, doğumdan sonra süregelen mekanizmaların etkisiyle, daha kalın olduğu, 5 yaşlarında normal erişkin değerlerine ulaştığı rapor edilmiştir.¹⁸⁵

SKK'nin ırklara göre de değişiklikler gösterebileceğini gösteren çalışmalar vardır. SKK Afrikalı Amerikalılarda 554,5±40 µm, beyaz Amerikalılarda 573±37,0, Çinlilerde 529±48 µm, Eskimolarda 523 µm olarak bildirilmiştir.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Ülkemizde; Akman ve ark.ları 548,95±36 µm, Demirbay ve ark.ları 555,57±39 µm SKK değerleri bildirmişlerdir.^{189,190}

SKK ile cinsiyet, refraksiyon kusurları ve aksiyel uzunluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.^{191,192}

Uzun süreli kontakt lens kullanımı SKK'da azalmaya sebep olabilir. Gözyaşı film tabakasını etkileyen; kronik hastalıklar, doğum kontrol hapları, bazı topikal ilaçların uzun süreli kullanımı SKK'da incelmeye sebep olabilirler.¹⁹³

Özellikle 1980'lerden sonra refraktif kornea cerrahisi ile birlikte SKK değerleri ve SKK'nı etkileyen faktörler sadece glokom hastalarında değil, birçok hastalık grubunda önem kazanmıştır. Kornea kalınlığı glokom dışında; ektatik distrofiler, kontakt lensle ilişkili komplikasyonlar, kuru, göz diyabet gibi birçok hastalıkta önemlidir.

Psödoeksfoliyasyonda SKK değerlerine ilişkin değişik sonuçlar rapor edilmiştir. PEG'lu olgularda; Shah ve arkadaşları 530,7 µm, Sobottka ve arkadaşları 507 µm, Keskin ve arkadaşları 534±47 µm, Carolyn ve arkadaşları 536,36±51,35 µm SKK değerleri bildirmişlerdir.^{3,194,195} Yağcı ve arkadaşları ultrasonik pakimetri ile yapılan SKK ölçümlerinin PEG, PAAG ve sağlıklı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.¹⁹⁶ Bechmann ve arkadaşları Optik Koherens Tomografi kullanarak SKK ölçümleri yapmışlardır. Çalışmalarında; PEG'li hastalarda

493±33 µm, normotansif glokomlu hastalarda 482±28 µm, PAAG'lı hastalarda 512±30 µm, oküler hipertansiyonlu hastalarda 593±35 µm ve kontrol grubunda 530±32 µm SKK değerleri bildirmişlerdir.¹⁹⁷

2.3. Matiks metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriks proteinlerinin ve bazal membran komponentlerinin yıkımından sorumlu ekstraselüler endoproteinaz ailesidir.¹⁹⁸ Kalsiyum ve çinko bağımlı olarak çalışırlar.^{198,199} Geniş substrat spektrumuna sahiptirler. Preproenzim olarak sentezlenip, proenzim olarak salınırlar.^{199,200} N-terminal propeptit içerirler ve propeptidin proteolitik ayrılması ile aktive olurlar. C-terminal homopeksin ise substrat spesifitesini belirlemektedir. MMP'ler genellikle substrat spesifitesine göre gruplandırılırlar.¹⁹⁹ Tüm gruplarda; ekstraselüler matriksin en küçük komponentine kadar degradasyonu, katalitik reaksiyon için çinkonun gerekliliği, latent formda salgılanıp propeptidin ayrılması ile etkin hale gelmeleri, endojen matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP- Tissue inhibitors of metalloproteinases) ile regülasyonları ve kollejenazlarda homolog ardışık c DNA görülmesi ortak özelliklerdir.

Her bir MMP'nin kendine özgü substratı bulunur. Substratlarına göre MMP'ler altı grupta sınıflandırılırlar; Kollejenazlar, Jelatinazlar, Stromelzinler, Matrilizinler, Membran tip MMP'ler ve diğerleri.¹⁹⁹

Kollejenazlar; MMP-1, MMP-8 ve MMP-13'ün oluşturduğu gruptur. İnterstisiyal dokuda kollajen tip I,II ve III'ün degradasyonunda rol alırlar. Diğer MMP'ler ve proteinazların yardımıyla jelatin form oluştururlar.

Jelatinazlar; MMP-2 ve MMP-9 bu grubu oluştururlar. Tip IV kollajenaz adı da verilir. Denatüre kollajen ve jelatinlerin yıkımından sorumludurlar.

Stromelzinler; MMP-3 ve MMP-10 bu grubu oluştururlar. Laminin, fibronektin ve non-fibriler kollajenin degradasyonundan sorumludurlar.

Matrilizinler; MMP-7 ve MMP-26'dan oluşurlar. Stromelzinler gibi fibronektin, laminin, Bazal membran tip IV kollajeni gibi ekstraselüler matriks komponentlerinin yıkımından sorumludurlar.

Membran tip MMP'ler; MMP-14, MMP-15, MMP-16 ve MMP-24 bu gruba dahil olanlarıdır. Bunlar tip 1 transmembran proteinleri olup, MMP-17 ve MMP-25 glikozil-

fosfotidil-inositol döngüsünün üyelerindendirler. Bu enzimler birçok ekstraselüler proteini yıkma kapasitesine sahiptirler.

Diğer MMP'ler; MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-23, MMP-27 ve MMP-28 gibi diğer gruplarda sınıflandırılmayan MMP'lerin oluşturduğu gruptur.

MMP'lerin anjiogenez, doku iyileşmesi, inflamasyon, hücre sinyalizasyonu, tümör invazyonu, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve fibrotik durumlar gibi birçok fizyolojik veya patolojik durumda rol aldıkları bildirilmiştir.²⁰¹⁻²⁰³

MMP'lerin aktivite regülasyonu ise; spesifik endojen inhibitörleri tarafından yapılmaktadır. MMP'lerin sıkı regülasyonları transkripsiyon, sekresyon ve aktivasyon basamaklarının tümünde mevcuttur. Ayrıca MMP aktiviteleri, TIMP ve α -makroglobulin gibi spesifik doku inhibitörleri ve nonspesifik plazma inhibitörleri tarafından da kontrol edilmektedir. TIMP ailesi dört tip protein içerir. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4. Bunlardan TIMP-1 çoğu MMP'si inhibe ederken; TIMP-2; MMP-2'nin major inhibitörüdür. TIMP'lerin, MMP'lerin yapısındaki katalitik domaine bağlanması MMP'nin enzimatik aktivitesinde inhibisyon ile sonuçlanır. TIMP'ler de tıpkı MMP'ler gibi katalitik çinko atomu taşırlar ve fonksiyonları için kalsiyuma ihtiyaç duyarlar. MMP inhibisyonu dışında, TIMP'ler hücre morfolojik değişikliklerinin indüksiyonu, bazı hücre tiplerinde büyüme stimülasyonu, anjiogenezin inhibisyonu gibi durumlarda da görev alırlar.²⁰⁴ MMP ve TIMP'lerin kontrolsüz salınımı, fibrotik hastalıklar gibi anormal ekstraselüler matriks üretimiyle giden hastalıklara sebep olurlar.

MMP ve TIMP'ler transkripsiyon aşamasında çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından regüle edilirler. TGF- β 1'in MMP-1 ve MMP-3'ün ekspresyonunu azaltırken; MMP-2, TIMP-1 ve TIMP-3'ün ekspresyonlarını arttırdığı ileri sürülmüştür

Gözün dokularına baktığımızda ise; gözyaşı film tabakasından retinaya kadar bütün göz dokularında MMP'ler çalışılmış ve rapor edilmişlerdir. Anormal MMP ekspresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülen hastalıklar arasında, proliferatif vitreoretinopati, sekonder katarakt oluşumu, glokomatöz optik sinir başı hasarı, yaşa bağlı makula dejenerasyonları, kornea enfeksiyonları sayılabilir.²⁰⁵

Oküler rozasea gibi eksternal oküler inflamatuvar hastalıklarda gözyaşı MMP-9 aktivitesinde artış bildirilmiştir. Antimikrobiyal ajan olan doksisisiklinin MMP aktivitesini inhibe ederek etki ettiği ve rozaseada tedavide önemli yeri olduğu

bildirilmiştir.²⁰⁶ Vernal keratokonjonktivitde MMP'ler araştırılmış ve MMP-2 ve MMP-9'un proform ve aktif formları tesbit edilmiştir.²⁰⁷ Shield ülseri oluşum mekanizmalarında da MMP-2 ve MMP-9'ün rolü olduğu bildirilmiştir.²⁰⁶

Kornea'da; MMP'lerin yara iyileşmesindeki etkilerine dair çalışmalar mevcuttur. Kornea epitel yaralanmalarında, epitel migrasyon kenarında MMP-1 ve MMP-10 tesbit edilmiştir.²⁰⁸ Ye ve arkadaşları hasarlı rat kornealarında MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'e dikkat çekmişlerdir.²⁰⁹ Barletta ve arkadaşları sentetik MMP inhibitörü kullanarak psödomonas ülserasyonunun engellenebileceğini tavşan korneaları üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada göstermişlerdir.²¹⁰ Stromal ülserasyonda epitelin kollajenaz aktivitesi önemli rol oynar. Stromal hasarı takiben, o bölgede keratosit migrasyonu ve proliferasyonu görülür. Miyofibroblast aracılığı ile gerçekleşen düz kas kontraksiyonu hasarlı alanın kapatılmasını sağlar. Stromal fibroblastlar tarafından üretilen MMP-2 ve MMP-3 stromanın yeniden şekillenmesinde önemlidir. MMP yapım ve yıkımındaki dengesizlik korneada skar oluşumuna sebep olur.

Korneada hasar neovaskülarizasyon ile de sonuçlanabilir. Neovaskülarizasyonda ilk basamak; damar bazal membranlarının MMP'ler dahil bir çok proteolitik enzimle hasarlanmasıdır. Bazal membrandaki hasarlanmanın ardından, vasküler endotel hücrelerinden fibroblast büyüme faktörleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörleri salınır. Bu proanjiojenik faktörler TGF- β ve TIMP-3 gibi antianjiojenik faktörlerle dengelenir. Bu dengenin proanjiojenik faktörler lehine bozulması yeni damar oluşumu ile sonuçlanır. Limbal bölge ve kornea stroma neovaskülarizasyonlarında MMP-2 ve vasküler endotelyal büyüme faktöründe artış bildirilmiştir. Aynı şekilde ön kamarının inflamasyonlarında nötrofil kaynaklı MMP-2'nin kornea neovaskülarizasyonunda rol aldığı belirtilmiştir.²⁰⁵

Kornea epitel hücrelerinden salınan interlökin-1 β (IL1- β) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) MMP-9 yapımını stimüle etmektedir. Doksisisiklin ve metilprednizolon kullanılarak TNF- α ve IL-1 β aracılı MMP-9 aktivasyonunun engellenebileceğine dair yayınlar vardır.²¹¹

Korneanın refraksiyon cerrahisi sonrası da MMP'lerde artış gösterilmiştir. Nishida ve ark.ları refraksiyon cerrahisi geçiren kornealarda operasyon sonrası, ekstraselüler matriksin düzenlenmesinde etkili çeşitli faktörler saptamışlardır (MMP'ler, büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler).²¹² Gabison ve arkadaşları fotorefraktif keratektomi

geçiren kornealarda, operasyon sonrası uzun süreli diklofenak sodyum kullanımı sonucu korneal perforasyon gelişebileceğini bildirmişlerdir. Cerrahi sonrası artan MMP-2 ve MMP-3'ün yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olarak bu komplikasyonu ortaya çıkaracağını öne sürmüşlerdir.²¹³

MMP ve inhibitörleri arasındaki dengesizliğin keratokonus, keratoglobus ve korneal ektazi gibi hastalıklardan da sorumlu olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar keratokonusda MMP-2 seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir.²¹⁴

Katarakt ve arka kapsül opaklaşmasında MMP-2 ve MMP-9'un rolü olduğu bildirilmiştir.²¹⁵

Trabeküler ağ; aköz hümanın dışı akımı ve GİB kontrolü için çok önemli bir dokudur. Trabeküler ağ uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler alanlar olarak üç kısımda incelenebilir. İnsan trabekulumu hücre kültürlerinde ve aköz hümoda MMP ve TIMP'lerin varlığı birçok çalışmada bildirilmiştir.²¹⁶

Normal hümoda aközde MMP'lerin kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Kornea endoteli, trabeküler ağ gibi çevre dokulardan salındığı düşünülmektedir. Normal doku hemostazı için MMP/TIMP oranının 1:1 olması gerekmektedir. Hümoda aközde MMP ve TIMP'lerin çevre dokularda ekstraselüler matriks hemostazını normal seviyelerde tutmak için gerekli olduğu düşünülmektedir. Özellikle de trabeküler ağdaki ekstraselüler matriks döngüsünün sağlıklı olması, hümoda aköz dışı akım regülasyonu açısından çok önemlidir ve PAAG patogeneğinde vurgulanmıştır.²¹⁶

1994'de Brown ve ark.ları, 1998'de Plantner ve ark.ları vitreus ve interfotoreseptör matriksde MMP1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 ve TIMP-9'un varlığını göstermişlerdir.^{217,218} Yapılan birçok çalışmada arka segment patolojilerinde MMP'ların artmış olduğu bildirilmiştir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonları, Proliferatif diyabetik retinopati, glokomatöz optik sinir başı dejenerasyonu, vitreus likefaksiyonu, vitreoretinopati bunlardan bazılarıdır.²⁰⁵

MMP'lerin göz dokularındaki varlığı ve gözün tüm dokularında fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolleri anlaşıldıkça çok daha fazla hastalıkla ilişkili oldukları düşünülmektedir. MMP'lerin hem normal hem de patolojik hadiselerde hücrel sinyal yollarını nasıl etkiledikleri halen merak konusudur. Hücre matriks ilişkisindeki önemleri daha çok anlaşılmıştır. Aynı zamanda MMP'lerin gen ekspresyonları ve protein aktivasyonlarını kontrol eden faktörlerin tesbiti; enzimatik aktiviteyi bu yollarda inhibe

edecek tedavi seçenekleri fikrini ortaya çıkarmıştır. Tablo-1 'de MMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar özetlenmiştir.

Tablo 1. Göz dokularında bildirilen MMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar. ²⁰⁵

MMP ailesi	Bulundukları göz dokuları	İlgili hastalıklar
Kollajenaz 1 (MMP-1)	Kornea stroması Optik sinir başı	Korneada yara iyileşmesi Glokomatöz optik sinir
Kollajenaz 3 (MMP-13)	Kornea epiteli	Korneada yara iyileşmesi
Jelatinaz A (MMP-2)	Korneanın tüm tabakaları Optik sinir başı İnterfotoreseptör matriks Vitreus Lens epiteli	Korneada yara iyileşmesi, Glokomatöz optik sinir başı hasarı Vitreus likefaksiyonu Yaşa bağlı makula dejenerasyonu Katarakt oluşumu, Diyabetik retinopati, üveit
Jelatinaz B (MMP-9)	Kornea epiteli ve stroması Lens epiteli Retina gangliyon hücresi İris, siliyer cisim Vitreus	Korneanın ülserasyonu ve neovaskülarizasyonu, Vitreoretinopati Vitreus likefaksiyonu, Katarakt oluşumu Üveit
Stromelzin 1 (MMP-3)	Kornea stroması Optik sinir başı	Korneada yara iyileşmesi Optik sinir başı hasarı Diyabetik kornea
Stromelzin 2 (MMP-10)	Kornea epiteli	Diyabetik kornea
Matrilizin (MMP-7)	Kornea epiteli ve stroması	Korneada yara iyileşmesi
Membran tipi MMP'lar	Kornea epiteli	Korneanın enfeksiyonu, Korneada yara iyileşmesi Neovaskülarizasyon Diyabetik retinopati

TIMP ailesinden özellikle TIMP-3 Sorby'nin fundus distrofisinde gösterilmiştir. Bu distrofi; otozomal dominant geçişli olup, makulanın progresif dejenerasyonu ile gitmektedir. Bruch membranında kalınlaşma (retina pigment epitelinin koryokapillerlerden ayrılması), subretinal neovaskülarizasyon ve retina pigment epitelinde atrofiyle karakterizedir. 1994'de yayımlanan bir çalışmada Sorby'nin fundus distrofisinden sorumlu olduğu düşünülen bir TIMP-3 geni haritası rapor edilmiştir.²¹⁹

TIMP'lerin oküler dokulardaki fonksiyonları hakkında bilinenler ise çok daha azdır. Bu konuda yapılacak, özellikle halen devam eden gen inaktivasyon çalışmaları gelecekte birçok hastalık için umut ışığı olacaktır. Tablo-2'de Göz dokularında TIMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar özetlenmiştir.

Tablo 2. Göz dokularında bildirilen TIMP aile numaraları ve ilgili oldukları hastalıklar²⁰⁵

TIMP ailesi	Bulundukları göz dokuları	İlgili hastalıklar
TIMP-1	Kornea epitel ve endoteli	Korneada yara iyileşmesi Keratokonus
TIMP-2	Kornea epitel	Korneada yara iyileşmesi Keratokonus
TIMP-3	Retina pigment epitel Bruch's membranı Kornea epitel	Sorsby'nin distrofisi Yaşa bağlı makula dejenerasyonu Retinitis pigmentoza

2.4. Oküler renkli doppler ultrasonografi

Glokomda artmış göz içi basıncı, glokomatöz optik nöropati oluşumunda, bilinen en önemli risk faktörüdür. Nitekim hastalığın tedavisinde de amaç göz içi basıncını düşürmeye yönelik yaklaşımlardır.²²⁰ Ancak klinik deneyimler zamanla göstermiştir ki; çok iyi göz içi basıncı kontrolü sağlansa bile bazı hastalarda glokomatöz hasar devam etmektedir.^{5,6} Tek başına artmış göz içi basıncı değeri (oküler hipertansiyon) ya da normal bir göz içi basıncı değeri (normotansif glokom) glokom gelişimi ve progresyonunu açıklamak için yeterli değildir. Bu nedenle glokom patogenezinde başka bazı risk faktörleri olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan biri de vasküler

patolojilerdir. Yapılan çalışmalarda; optik sinir başının defektif perfüzyonu, glokomatöz optik sinir başı değişikliklerinin gelişimi ve progresyonu için risk faktörü olarak bildirilmiştir.⁷

Glokomda vasküler anormallikleri ve kan akımı defisitlerini gösteren fundus floresein anjiografi çalışmalarında; bozulmuş retina kan akım sirkülasyonu ile birlikte optik sinir başı, peripapiller retina ve koroidde azalmış perfüzyon gösterilmiştir.^{221,222} Yine aynı çalışmalarda; perfüzyon defektinin ciddiyeti ile glokomatöz hasarın ve görme alanı kayıplarının ciddiyetinin korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür.

Glokomda, retrobulber hemodinamik anormalliklerinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda optik sinir başı, retina, retrobulber kan damarları ve koroidde bozulmuş hemodinamik rapor edilmiştir. Santral retinal arter, oftalmik arter, kısa ve uzun siliyer arterler gibi retrobulber damarların kan akım hızları renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile ölçülebilir.

RDUS; eritrosit yer değişim hareket hızını B-scan görüntüyle birleştiren bir ultrasonografi tekniğidir.^{223,224} Esas olarak; kalp, karotis arteri ve periferel damarlarda kan akımının monitorizasyonu için geliştirilmiş bir tekniktir. Ancak retrobulber damarlarda kan akım hızı ölçümünde de kullanılmaktadır. RDUS'de renk kodlu hız bilgisi, B-scan görüntü ile birlikte yer almaktadır.

A-scan ultrasonografi (US) genellikle gözün aksiyel uzunluğunu hesaplamak için kullanılır. B-scan US ise, oküler yapıların gri skala görüntüsünü oluşturmak için kullanılmaktadır. Orbital damarlarda kan akım hızının RDUS ile ölçülebileceğini gösteren birçok yazar mevcuttur.^{223,224}

RDUS görüntüleme sistemi; tüm ölçümlerinde tek bir multifonksiyonel probun kullanıldığı yegane sistemdir. Oküler dopplerde genellikle 5 ila 7,5 MHz'lik probdan ses dalgaları gönderilir. Diğer doppler metodlarında olduğu gibi kan akım hızı, ses dalgalarının dönüş frekansı olarak tesbit edilmektedir. Oküler yapıların B-scan gri skala görüntüsüne renk eklenmesiyle, damarlardan geçen kanın hareketi gösterilmektedir. Renk oranları akım hızına göre değişmektedir. Kırmızı-beyaz renk kodu; proba doğru hareketi, mavi-beyaz renk kodu ise probdan uzaklaşma hareketini gösterir.²²⁵

RDUS görüntüleme tekniği, uygulayıcının istediği damarı bulup, selektif şekilde ayrı bir pencerede doppler ölçümünü yapabilmesine olanak sağlar. Zamana göre akım hızı bilgileri grafiklenir. Uygulayıcı akım hızı dalgalarının pik yaptığı yeri tesbit eder.

Buradan bilgisayar sistolik hız tepe değeri (peak systolic velocity, PSV) ve son diyastolik hız değerini (end diastolic velocity, EDV) hesaplar. Ortalama akım hızı da dalga spektrumundan hesaplanır. Ayrıca akım yönündeki vasküler rezistansın ölçümü olan Pourcelat'ın direnç indeks (resistive index, RI) değeri hesaplanabilir.

RI; (sistolik hız tepe değeri – son diyastolik hız değeri)/sistolik hız tepe değeri formülüyle hesaplanır. ($RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$) Bu indeks değeri 0 ile 1 arasında değişir. Yüksek değerler artmış distal vasküler direncin göstergesidir.²²⁶

RDUS; kolay uygulanabilir olması, tekrarlanabilir invazif olmayan bir yöntem olması ve özellikle oftalmik arter ölçümlerinde en iyi ölçümü yapması nedeniyle önemli bir tekniktir. Ancak damar çapı ölçümü ve total kan akımı ölçümü RDUS ile yapılamamaktadır. Göz kapaklarına uygulanacak bası, göz içi basınç değişikliklerine bu da perfüzyon basıncı ve kan akımı değişikliklerine neden olacağından tecrübeli ellerde yapılmalıdır.²²⁵

2.4.1. Glokomda vasküler anormallikler

Sistemik basınçdaki fluktuasyonlar ve göz içi basıncındaki değişikliklere göz dokuları çok hassastır. Bu dokularda sabit kan akımı, oküler hemodinamik otoregülasyon mekanizmaları tarafından sağlanır. Glokom hastalarında bu oküler kan akımı otoregülasyon mekanizmalarının bozulmasıyla, iskemik hasar ve reperfüzyon defektlerinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.²²⁷ Bu mekanizma, düşük diyastolik perfüzyon basıncının glokom gelişimde risk faktörü olduğunu açıklamaktadır. Gherghel ve ark.ları tarafından yayımlanan çalışmada; retrobulber kan akım parametreleri düzeltilmeyen hastalarda, ortalamadan daha düşük oküler diyastolik perfüzyon basıncı, glokomda kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir.²²⁸ Aynı çalışmada progresyon göstermeyen glokom hastaları ve kontrol grubunda böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Hem açık açılı glokom hastalarında hem de normal tansiyonlu glokom hastalarında, çeşitli oküler kan akım defektleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Floresein anjiyografi ile optik sinir başı kapillerlerinde ve retinada total azalmış kan akımının gösterilmesi; 'prekapiller iskekiye bağlı optik nöropati' düşüncesini ortaya çıkartmıştır.²²⁹ Bazı çalışmalarda; glokom hastalarında koroid dolaşımının yeteri kadar vazodilatasyon göstermediği ve koroidde dolum defektlerinin gözlenmesiyle, koroidde incelleme olduğu ileri sürülmüştür.^{230,231} Son yıllarda ise, glokomun gelişiminde ve

özellikle de ciddi görme alanı kayıplarında anormal retrobulber akım hızının önemli rolü olduğu bildirilmiştir.

Baltimore göz çalışmasından yıllar sonra ilk kez Yamazaki ve Drance anormal oküler kan akımı ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir.²³² Ciddi progresif görme alanı defekti olan normotansif glokom hastalarında, stabil görme alanına sahip normotansif glokom hastalarıyla kıyaslandığında, önemli derecede retrobulber kan akım defektleri olduğu bildirilmiştir. Gene aynı çalışmada; oftalmik arter akım direncinin glokom progresyon takibinde kullanılabilecek bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür. Galassi ve ark.ları oftalmik arter direnç değeri 0,78 ve üstünde olan hastaların altı kat daha fazla kötü progresyon gösterdiklerini bildirmişlerdir.²³³ Martinez ve Sanches 0,82'den daha fazla oftalmik arter direnç (RI: resistive index) olan hastalarda % 90,5 kötü prognoz görüleceğini öne sürmüşlerdir.²³⁴

Göz içi basıncı glokom için primer risk faktörüdür. Ancak göz içi basınç artışı ile vasküler defektler arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Vasküler disfonksiyon artmış göz içi basıncıyla direkt ya da indirekt olarak ilgili mi, yoksa göz içi basıncının artışının nedeni mi olduğu hala net değildir. Birçok çalışmada düşük basınçlı glokom hastalarında da vasküler anormallikler saptanmıştır.

Ani göz içi basınç yüksekliğinin oküler kan akım parametreleri üzerindeki etkisini inceleyen iki çalışmada; santral retinal arter ve posterior siliyer arterlerin GİB değişikliğinden etkilendiği ancak oftalmik arterin etkilenmediği bildirilmiştir.^{235,236}

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine başvuran, katarakt veya katarakt ve glokom tanısı ile operasyon planlanan hastalar prospektif olarak incelendi. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı, çalışmaya dahil edilen hastalar bu konuda ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve gönüllü onam formları alındı.

Fakoemülsifikasyon tekniği ile lensektomi ve göz içi lens implantasyonu planlanan 96 hasta çalışmaya alındı. 21 hastanın, operasyon planlanmayan ve daha önce operasyon geçirmemiş diğer gözleri de çalışmaya dahil edildi. Sonuçta 96 hastanın 117 gözü prospektif olarak incelendi.

Senil katarakt dışında kataraktı olanlar (travmatik, metabolik gibi), Behçet, romotoid artirit, sjögren sendromu, sistemik lupus gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, daha önce herhangi bir göz operasyonu geçirmiş olanlar, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanmış hastalar, keratokonus, keratoglobus, keratokonjonktivitis sikka gibi patolojileri olanlar, üveit hastaları ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Görme keskinliğinin belirlenmesi, GİB ölçümü, gonioskopi, biyomikroskopik muayeneyi içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Biyomikroskopik muayenede ön segment, lens ve vitreus değerlendirildi. % 1'lik tropikamid ile midriyasis sağlandıktan sonra +90 dioptrilik asferik lens ile fundus muayenesi yapıldı. Fundusu aydınlatılamayan yoğun kataraktı bulunan hastalarda B-mod ultrasonografi ile arka segment değerlendirilmeye çalışıldı. GİB değeri Goldmann Applanasyon tonometrisi ile topikal anestezi altında florosein şerit kullanılarak ölçüldü. Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile tüm kadranlarda gonioskopik muayene yapıldı. Operasyon planlanan gözlere kontakt yöntemle biyometrik ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler aynı klinisyen tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan tüm gözlere SKK ölçümü ve retrobulber kan akım dinamiğini belirlemek için doppler ultrasonografi görüntüleme tekniği ile ölçüm yapıldı. Operasyona alınan hastalardan ise fakoemülsifikasyona başlamadan, yan girişlerden, ön kamara sıvısı toplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerde gonyoskopik muayenede Shaffer evrelemesine göre evre 3-4, açık açılı mevcuttu.

Hastalardan ön kamara açısı açık, GİB ölçümleri 22 mmHg altında, ön segment ve fundus muayenesinde senil skleroz dışında hiçbir patolojisi olmayanlar; normal kontrol grubuna dahil edildi.

Hastalardan ön kamara açısı açık, farklı zamanlarda ölçülen GİB değerleri 22 mmHg'nin altında olup optik sinir başında glokomatöz değişiklikler bulunmayan, biyomikroskopik muayenelerinde pupilla kenarında ve lens ön yüzeyinde tipik PEM saptananlar; PES grubuna dahil edildiler.

Hastalardan ön kamara açısı açık, farklı zamanlarda ölçülen GİB değerleri 22 mmHg ve üstünde olup, diskte glokomatöz hasarı tesbit edilenler ya da daha önce glokom tanısı alıp, antiglokomatöz tedavi altında olanlar ve biyomikroskopik muayenelerinde pupilla kenarında ve lens ön yüzeyinde tipik PEM saptananlar; PEG grubuna dahil edildiler.

Hastalardan ön kamara açısı açık, farklı zamanlarda ölçülen GİB değerleri 22 mmHg ve üzerinde olup optik diskte glokomatöz hasarı saptananlar ve daha önce glokom tanısı alıp, antiglokomatöz tedavi altında olanlar, biyomikroskopik muayenede dilate edilmiş pupillada ve lens üzerinde PEM izlenmeyenler PAAG grubuna dahil edildiler.

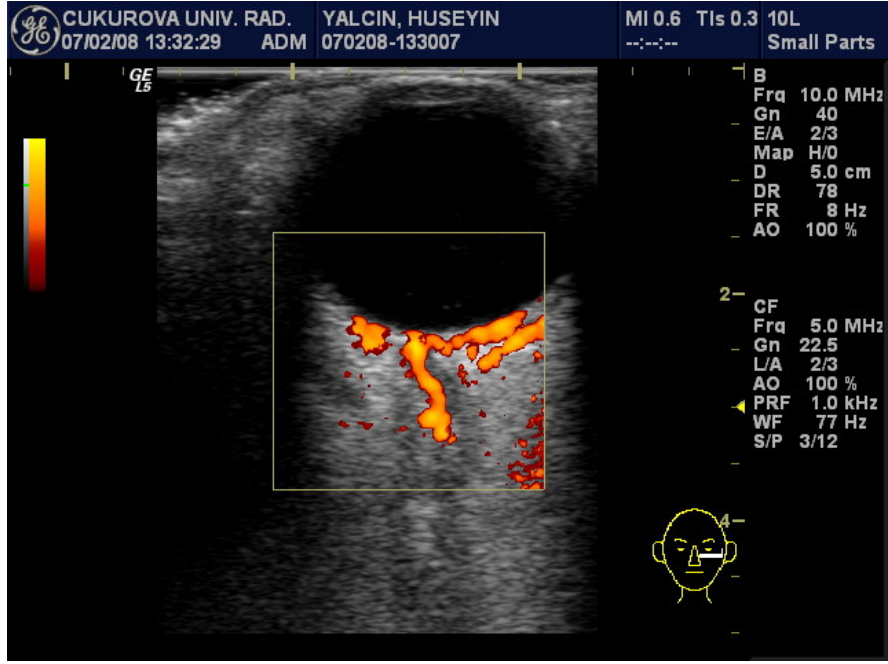
Çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip ardışık 96 hastadan; 23 hasta, 28 göz kontrol grubu; 30 hasta, 39 göz psödoeksfolyatif sendrom grubu; 19 hasta 22 göz psödoeksfolyatif glokom grubu; 24 hasta 28 göz ise primer açık açılı glokom grubuna dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerin topikal anestezi altında pakimetri Tomey Bio-Pachymeter AL-3000 ile SKK ölçümleri yapıldı. Hastalar oturur pozisyonda, başları dik karşıya bakarken kornea ışık refleksi belirlendi ve ışık refleksinin 1,5 mm temporaline yani korneanın santraline pakimetrinin probu dik bir şekilde temas ettirilerek 3 kez ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak SKK değerleri belirlendi.

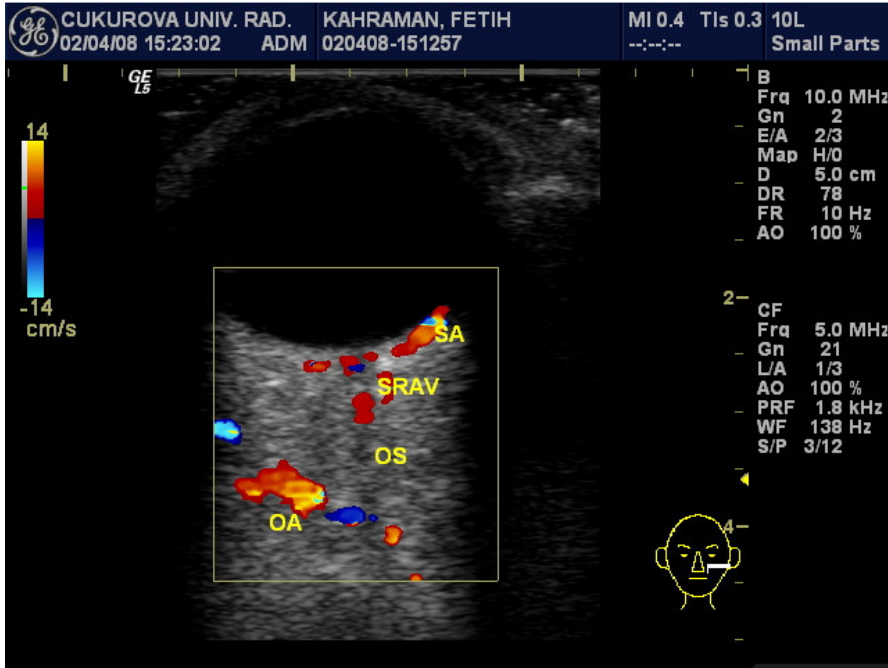
Operasyona alınacak tüm gözlerde topikal anestezi altında oturur pozisyonda, başları dik karşıya bakarken Tomey Bio-Pachymeter AL-3000 ile biyometrik ölçüm yapıldı. Hastaların; ön kamara derinliği (ÖKD), lens kalınlığı (LK), vitreus uzunluğu (VU) ve total aksiyel uzunluk (AU) değerleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerde; renkli doppler ultrasonografi görüntüleme tekniği ile ölçüm yapıldı. LOGIQ 5, General Electric Medical Systems, (Milwaukee, Wisconsin, USA) cihazı kullanıldı. Ölçüm için 6-10 MHz lineer prob (sıklıkla 10 MHz) kullanıldı. Virtual Convex mode ve colour mode 5-6,7 MHz kullanılarak yapılan ölçümlerde, hareket parazitlerini asgari düzeye indirmek için Wall Filter (24-25 MHz) kullanıldı. Hastalar düz yatar pozisyonda, başları 30° açıyla kaldırılarak ölçüm yapıldı. Gözleri kapalı iken prob üstüne metil selüloz jel konuldu, mümkün olduğunca globa ve kapaklara bası yapılmadan prob göz kapakları üstüne yerleştirildi ve ölçüm yapıldı.

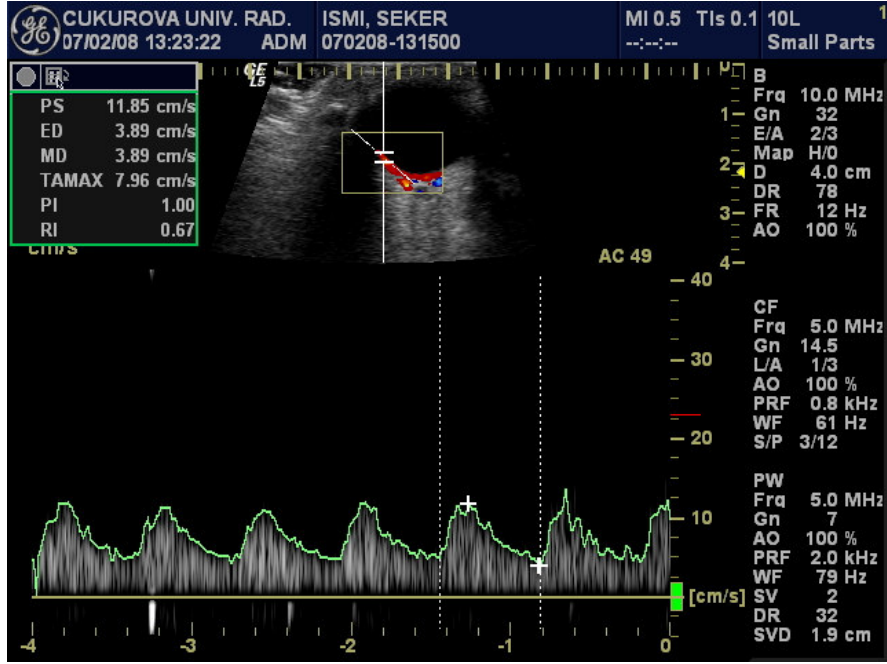
Kısa posterior siliyer arterler globun 10-20 mm gerisinden başlayıp, retrobulber alanda optik siniri çevrelemeden önce birçok dal oluşturlar ve damarların uzanımı çok çeşitlilik gösterir. Bu nedenle öncelikle optik sinir bulundu ve retrobulber damarların ayırımı için yol gösterici olarak kullanıldı (şekil-1, şekil-2). Kısa posterior siliyer damarların karakteristik doppler spektrumunda en iyi gözlemlendiği ve maksimum hız (PSV) ve minimum hızlarının (EDV) belirlenebildiği yer olan, damarların geçtiği glob arka yüzüne en yakın noktadan kesitler alınarak değerlendirme yapıldı. Gözlerin; kısa temporal posterior siliyer arter ve kısa nazal posterior siliyer arter kan akım hızları ayrı ayrı değerlendirildi. Damar bulunduktan sonra hız dalga boyu görüntüsünde bir sistol boyunca ölçülen PSV maksimum hız ve diyastol boyunca ölçülen EDV minimum hız olarak kaydedildi (şekil-3, şekil-4). Ölçümlerin hepsi aynı radyoloji uzmanı tarafından, hasta gruplarını bilmeden gerçekleştirildi. Her göz için kısa temporal ve nazal posterior siliyer arter kan akım maksimum hızı (peak sistolic velocity), minimum hızı (end diastolic velocity) ve ortalama hızları ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca daha sonra Pourcelet'in RI değeri $(PSV-EDV)/PSV$ formülü ile, gene her bir damar akımı için ayrı ayrı hesaplandı.



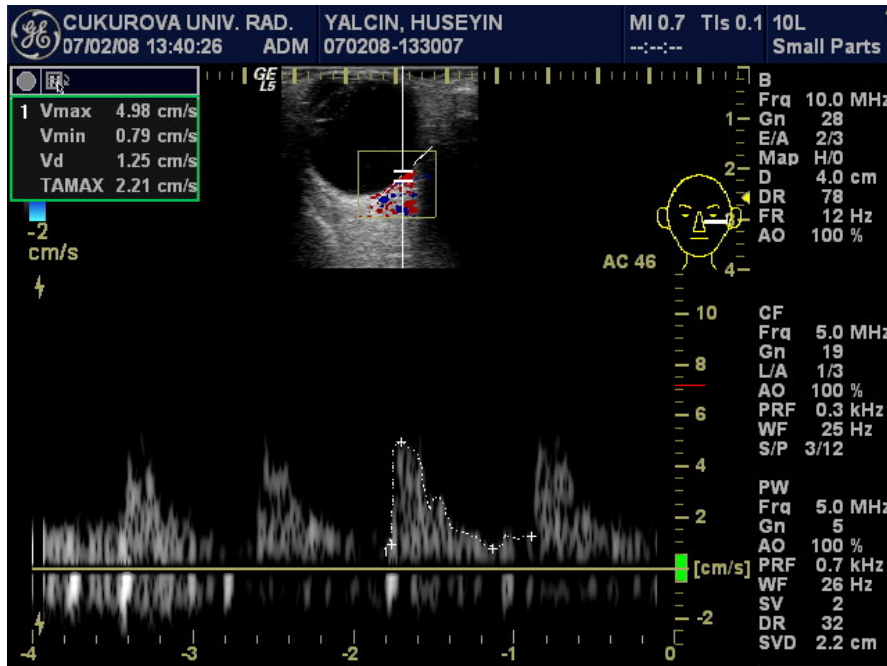
Şekil 1. Optik sinir ve retrobulber damarların renkli doppler ultrasonografi görüntüleri



Şekil 2. Oftalmik arter, optik sinir, santral retinal arter ve siliyer arter renkli doppler ultrasonografi görüntüsü



Şekil 3. Temporal kısa posterior siliyer arter renkli doppler ultrasonografi görüntüsü, akım frekans dalgası ve kan akım hızı parametreleri



Şekil 4. Nazal kısa posterior siliyer arter renkli doppler ultrasonografi görüntüsü, akım frekans dalgası ve kan akım hızı parametreleri

Operasyona alınan 96 hastanın hepsine fakoemülsifikasyon tekniği ile lensektomi ve göz içi lens implantasyonu uygulandı. Bu hastaların 78'inden yeterli aköz hümör örnekleri toplanabildi. Fakoemülsifikasyona başlamadan önce saydam korneal tünel insizyon yapıldı ve 15⁰ bıçak ile yan girişler açıldı. Ön kamaraya viskoelastik madde verilmeden önce bu yan girişlerden 30 gauge ön kamara iğnesi ile girilerek 100 µml aköz hümör örneği alınıp eppendorf tüplerine konuldu. Örnekler alınırken konjonktiva, kornea, iris, lens kapsülü ve lense hiç temas olmamasına özen gösterildi. Toplanan örnekler hiç bekletilmeden -70 santigrad derecede dondurulup, analiz edilinceye kadar aynı derecede muhafaza edildi.

Çalışmaya dahil edilen ve antiglokomatöz kullanan hastaların tedavileri operasyondan en az sekiz hafta önce kesildi. Hastaların GİB kontrolü, eğer gerekirse, oral asetazolamid ile sağlandı.

Alınan aköz hümör örnekleri 1:5 dilue edildi. MMP-2 düzeyleri (Uscn life science & technology) ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (cinsiyet, grup gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (yaş, skk, gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Bazı sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımı sağlamaması nedeniyle bu sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalamaları, kontrol grubunda; $59,52 \pm 9,209$ yıl, PES hastalarında; $72,17 \pm 7,612$ yıl, PEG hastalarında; $65,89 \pm 8,313$ yıl, PAAG hastalarına; $59,96 \pm 12,474$ yıl olarak bulundu. Grupların tümü değerlendirildiğinde PES ve PEG hastalarının yaş ortalamaları diğer grupların yaş ortalamalarından anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). PES grubunda yaş ortalaması belirgin derecede yüksekti ve normal kontrol grubu ve PAAG ve PEG grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$, $p = 0,009$). PAAG hastaları ile normal kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,725$).

Çalışmaya dahil olan 96 hastanın 39'u kadın, 57'si erkekti. Gruplara göre cinsiyet dağılımları ise şöyleydi; normal kontrol grubunda (NKG), hastaların 12'si kadın (% 52,2), 11'i erkekti (% 47,8). PES hastalarının 6'sı kadın (% 20), 24'ü erkekti (% 80). PEG hastalarının 7'si kadın (% 36,8), 12'si erkekti (% 63,2). PAAG hastalarının ise 14'ü kadın (% 58,3), 10'u erkekti (% 41,7). Grupların kadın erkek oranları birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı ($p = 0,02$). PES ve PEG grubunda erkek cinsiyet, PAAG grubunda ise kadın cinsiyet fazlaydı. Tablo 3'de tüm hasta gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların yaş (% , ortalama S.D.) ve cinsiyet özellikleri (n, %)

Grup	Hasta sayısı(n)	Yaş (yıl)	Kadın n (%)	Erkek n (%)
Kontrol	23	$59,52 \pm 9,209$	12 (52,2)	11 (47,8)
PES	30	$72,17 \pm 7,612$	6 (20)	24 (80)
PEG	19	$65,89 \pm 8,313$	7 (36,8)	12 (63,2)
PAAG	24	$59,96 \pm 12,474$	14 (58,3)	10 (41,7)

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG:psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glukom

PES ve PEG grupları ayrı ayrı incelendiğinde her iki grupta da çift taraflı tutulum hakimdi. 30 PES’li hastanın 24’de (% 80), 19 PEG’li hastanın ise 12’sinde (% 68,4) diğer gözlerde de PEM mevcudiyeti ya görüldü yada opere olmuş olan gözlerde retrospektif olarak dosya kayıtlarından tesbit edildi. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tablo 4’de PES ve PEG hastalarında tek ya da çift gözde tutulum oranları verilmiştir.

Tablo 4. Psödoeksfoliyasyon sendrom ve psödoeksfoliyatif glokom hastalarında tek ya da çift taraflı tutulum oranları. (n,hasta sayısı, %)

Grup	Tutulum şekli	Hasta sayısı n (%)	P
PES	Tek taraflı	6 (20)	0,498
	Çift taraflı	24 (80)	
PEG	Tek taraflı	6 (31,6)	
	Çift taraflı	13 (68,4)	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom

Ortalama SKK değerleri; NKG gözlerinde; $543,75 \pm 45,47 \mu\text{m}$, PES’li gözlerde; $527,64 \pm 34,78 \mu\text{m}$, PEG’li gözlerde; $527,14 \pm 39,35 \mu\text{m}$, PAAG’lı gözlerde ise; $533,54 \pm 41,96 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Bu değerlere göre tüm gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,475$). PES ve PEG’li hastalarda SKK değerleri daha düşük bulunmakla birlikte kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi. Tablo 5’de grupların ortalama SKK değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Tüm gruplarda ortalama SKK değerleri (μm , ortalama $\pm$ S.D.)

Grup	Göz sayısı (n)	SKK	p
Kontrol	28	543,75 $\pm$ 45,478	0,475
PES	39	527,64 $\pm$ 34,788	
PEG	22	527,14 $\pm$ 39,305	
PAAG	28	533,54 $\pm$ 41,965	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, SKK: santral kornea kalınlığı

Tüm gruplarda ortalama GİB değerlerine bakıldığında; normal kontrol grubunda, 13,14 $\pm$ 1,737 mmHg, PES’li hastalarda 14,46 $\pm$ 2,426 mmHg, PEG’li hastalarda 23,64 $\pm$ 7,81 mmHg ve PAAG’lı hastalarda 21,68 $\pm$ 7,741 mmHg ortalama GİB değerleri saptandı. Tüm gruplara bakıldığında GİB değerleri anlamlı derecede farklıydı (p<0,001). Hem PEG hem de PAAG hastalarının GİB değerleri normal kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Aynı zamanda PES’lu hastalarda da normal kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı GİB değerleri saptandı (p=0,003). PEG’li hastaların ve PAAG hastalarının ortalama GİB değerleri arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,433). Tablo 6’da tüm gruplarda ortalama GİB değerlerini gösteren bilgiler özetlenmiştir.

Tablo 6. Tüm gruplarda ortalama GİB değerleri (mmHg, ortalama $\pm$ S.D.)

Grup	Göz sayısı (n)	GİB	p
Kontrol	28	13,14 $\pm$ 1,737	< 0,001
PES	39	14,46 $\pm$ 2,426	
PEG	22	23,64 $\pm$ 7,811	
PAAG	28	21,68 $\pm$ 7,741	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, GİB: göz içi basıncı

Tüm gruplarda 60 yaş öncesi hastaların ortalama SKK değerleri; 533,78 $\pm$ 45,17 μ m, 60 yaşından daha yaşlı hastaların SKK ise 529,63 $\pm$ 37,03 μ m olarak bulundu. Yaşla birlikte tüm hasta gruplarında SKK’da istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (p<0,001).

Tablo 7. Tüm gruplarda yaş ve ortalama SKK değişimi (μ m, ortalama $\pm$ S.D.)

Yaş aralığı (yıl)	SKK	p
≤ 60	533,78 $\pm$ 45,175	<0,001
> 60	529,63 $\pm$ 37,031	

SKK: santral kornea kalınlığı

Her bir grup için ön kamara derinliği, lens kalınlığı, vitreus uzunluğu ve aksiyel uzunluk ölçümlerinin ortalaması incelendiğinde ön kamara derinliği; normal kontrol grubunda 3,02 $\pm$ 0,362 mm, PES’li gözlerde 2,909 $\pm$ 0,631 mm, PEG’li gözlerde 3,195 $\pm$ 0,95 mm ve PAAG’lı gözlerde 3,107 $\pm$ 0,518 mm, lens kalınlığı; normal kontrol

grubunda $4,018 \pm 0,559$ mm, PES’li gözlerde $4,219 \pm 0,978$, PEG’li gözlerde $3,714 \pm 1,420$ mm, PAAG’lı gözlerde $4,01 \pm 1,018$ mm, Vitreus uzunluğu; normal kontrol grubunda $16,30 \pm 1,08$ mm, PES’li gözlerde $15,834 \pm 1,04$ mm, PEG’li gözlerde $16,110 \pm 1,29$ mm, PAAG’lı gözlerde $16,135 \pm 1,61$ mm, aksiyel uzunluk; normal kontrol grubunda $23,35 \pm 1,107$ mm, PES’li gözlerde $22,96 \pm 1,161$ mm, PEG’li gözlerde $23,002 \pm 1,13$ mm, PAAG’lı gözlerde $23,25 \pm 1,47$ mm olarak tesbit edildi. Gruplar arasında biyometrik parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi (ön kamara derinliği için $p=0,175$, lens kalınlığı için $p=0,274$, vitreus uzunluğu için $p=0,364$ ve aksiyel uzunluk için $p=0,607$). Tablo 8’de tüm biyometrik ölçümlerin gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 8. Biyometrik ölçüm ortalamalarının tüm gruplarda dağılımı (mm, ortalama $\pm$ S.D.)

Biyometrik ölçümler	Kontrol	PES	PEG	PAAG	p
Önkamara derinliği	$3,027 \pm 0,362$	$2,909 \pm 0,631$	$3,195 \pm 0,95$	$3,107 \pm 0,518$	0,175
Lens kalınlığı	$4,018 \pm 0,559$	$4,219 \pm 0,978$	$3,714 \pm 1,420$	$4,01 \pm 1,018$	0,274
Vitreus uzunluğu	$16,30 \pm 1,08$	$15,834 \pm 1,04$	$16,110 \pm 1,29$	$16,135 \pm 1,61$	0,364
Aksiyel uzunluk	$23,35 \pm 1,107$	$22,96 \pm 1,161$	$23,002 \pm 1,13$	$23,25 \pm 1,47$	0,607

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom

Her bir grup için nazal kısa posterior siliyer arter (KPSA) ve temporal KPSA kan akım hızı doppler frekans dalgasında maksimum hız (PSV, peak sistolic velocity) değerleri nazal KPSA için; normal kontrol grubunda $6,83 \pm 2,90$ cm/sn, PES’li hastalarda $6,56 \pm 3,39$ cm/sn, PEG’li hastalar için $6,31 \pm 2,21$ cm/sn, PAAG’lı hastalar için $6,49 \pm 2,46$ cm/sn olarak ölçülürken, temporal KPSA’da normal kontrol grubunda $12,69 \pm 4,91$ cm/sn, PES’li hastalarda $8,85 \pm 2,88$ cm/sn, PEG’li hastalarda $9,80 \pm 3,0$ cm/sn, ve PAAG’lı hastalarda $9,51 \pm 3,94$ cm/sn olarak bulundu. Dört grup karşılaştırıldığında temporal KPSA PSA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p=0,006$). PES hastalarında temporal KPSA PSV değerleri normal

kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı ($p=0,001$). PEG hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında temporal KPSA PSV değerlerinin PEG’de da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu bulundu ($p=0,042$). PAAG ve kontrol grubu temporal KPSA PSV değerleri arasında da anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,009$). PES ile PEG ve PEG ile PAAG grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,352$, $p=0,618$). Nazal KPSA PSV değerlerinde ise dört grup karşılaştırmasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0,655$). Tablo 9’da tüm gruplarda temporal ve nazal KPSA PSV değerleri verilmiştir.

Tablo 9. Tüm gruplarda kısa posterior nazal ve temporal siliyer arterlerde maksimum hız (peak systolic velocity) skorları (cm/sn), (ortalama $\pm$ S.D.)

Arter PSV	Kontrol	PES	PEG	PAAG	p
Nazal KPSA PSV	6,83 $\pm$ 2,90	6,56 $\pm$ 3,39	6,31 $\pm$ 2,21	6,49 $\pm$ 2,46	0,655
Temporal KPSA PSV	12,69 $\pm$ 4,91	8,85 $\pm$ 2,88	9,80 $\pm$ 3,0	9,51 $\pm$ 3,94	0,006

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter

Her bir grup için nazal KPSA ve temporal KPSA kan akım hızı doppler frekans dalgasında ölçülen minimum akım hızı (EDV, end diastolic velocity) ortalama değerleri; nazal KPSA için; normal kontrol grubunda 2,64 $\pm$ 1,05 cm/sn, PES’li hastalarda 2,55 $\pm$ 0,89 cm/sn, PEG’li hastalarda 2,52 $\pm$ 0,77 cm/sn, PAAG’lı hastalarda 2,51 $\pm$ 0,77 cm/sn; temporal KPSA için normal kontrol grubunda; 4,68 $\pm$ 2,14 cm/sn, PES’li hastalarda 3,21 $\pm$ 1,12 cm/sn, PEG’li hastalarda 3,0 $\pm$ 1,10 cm/sn ve PAAG’lı hastalarda 3,26 $\pm$ 1,37 cm/sn olarak ölçüldü. Tüm gruplar karşılaştırıldığında temporal KPSA EDV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p=0,002$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PES, PEG ve PAAG’lı hastalarda anlamlı derecede azalmış EDV değerleri saptandı (sırasıyla p değerleri=0,002, 0,001, 0,006). Nazal KPSA EDV değerleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi ($p=0,975$). PES ve PEG hastaları arasında da nazal ve temporal KPSA,

EDV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,781$, $p=0,573$). PEG ile PAAG hastaları karşılaştırıldığında hem nazal hem de temporal KPSA EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,945$, $p=0,525$). Tablo 10'da tüm gruplarda nazal ve temporal KPSA, EDV değerleri verilmiştir.

Tablo 10. Tüm gruplarda kısa posterior nazal ve temporal arterlerde minimum hız (end diastolic velocity) skorları (cm/sn), (ortalama $\pm$ S.D.)

Arter EDV	Kontrol	PES	PEG	PAAG	p
Nazal KPSA EDV	2,64 $\pm$ 1,05	2,55 $\pm$ 0,89	2,52 $\pm$ 0,77	2,51 $\pm$ 0,77	0,975
Temporal KPSA EDV	4,68 $\pm$ 2,14	3,21 $\pm$ 1,12	3,0 $\pm$ 1,10	3,26 $\pm$ 1,37	0,002

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter

Her bir grup için hem nazal hem de temporal KPSA'da ortalama kan akım hızlarına bakıldığında; nazal KPSA için; normal kontrol grubunda 4,19 $\pm$ 1,55 cm/sn, PES'li hastalarda 3,98 $\pm$ 1,55 cm/sn, PEG'li hastalarda 3,84 $\pm$ 1,24 cm/sn, PAAG'lı hastalarda 3,96 $\pm$ 1,53 cm/sn, temporal KPSA için; normal kontrol grubunda 7,69 $\pm$ 3,15 cm/sn, PES'li hastalarda 5,27 $\pm$ 1,98 cm/sn, PEG'li hastalarda 5,57 $\pm$ 1,76 cm/sn ve PAAG'lı hastalarda 5,40 $\pm$ 2,20 cm/sn olarak ölçüldü. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm gruplarda temporal KPSA ortalama kan akım hızları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (PES için $p<0,001$, PEG için $p=0,01$, PAAG için $p=0,023$). Nazal KPSA'da ortalama kan akım hızı değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. PES ile PEG arasında ve PEG ile PAAG arasında da hem nazal hem de temporal KPSA ortalama kan akım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (temporal KPSA; $p=0,360$, $p=0,571$, nazal KPSA; $p=0,881$, $p=0,799$). Tablo 11'de tüm gruplarda nazal ve temporal KPSA'de ölçülen ortalama kan akım hızı değerleri verilmiştir.

Tablo 11. Tüm gruplarda nazal ve temporal kısa posterior siliyer arterlerin ortalama kan akım hızları (mean velocity) (cm/sn, ortalama± S.D.)

Arter Vort	Kontrol	PES	PEG	PAAG	p
Nazal KPSA Vort	4,19±1,55	3,98±1,58	3,84±1,24	3,96±1,53	0,916
Temporal KPSA Vort	7,69±3,15	5,27±1,98	5,57±1,76	5,40±2,20	0,002

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter

Her bir grup için ölçülen nazal ve temporal KPSA'daki RI değerleri, nazal KPSA için; kontrol grubunda $0,598\pm0,12$, PES'li hastalarda $0,596\pm0,10$, PEG'li hastalarda $0,591\pm0,07$, PAAG'lı hastalarda $0,611\pm0,07$; temporal KPSA için; kontrol grubunda $0,626\pm0,90$, PES'li hastalarda $0,630\pm0,08$, PEG'li hastalarda $0,68\pm0,09$ ve PAAG'lı hastalarda $0,611\pm0,07$ olarak bulunmuştur. Tüm gruplar karşılaştırıldıklarında temporal KPSA RI değerleri arasındaki farkın sınırdan anlamlı olduğu tesbit edildi ($p=0,054$). Nazal KPSA RI değerlerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,881$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında yalnızca PEG'li hastalarda temporal KPSA RI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış olduğu bulundu ($p=0,023$). PES ve PAAG hastalarında ise kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı ($p=0,517$, $p=0,287$). PEG hasta grubunun nazal KPSA RI değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi ($p= 0,969$). PES'li hastalar ile PEG'li hastaların temporal KPSA RI değerleri karşılaştırıldığında, PEG'li hastalarda PES'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek temporal KPSA RI değerleri olduğu tesbit edildi ($p=0,011$). Nazal KPSA RI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,752$). Tablo 12'de tüm gruplardaki nazal ve temporal KPSA RI değerleri görülmektedir.

Tablo 12. Tüm gruplarda nazal ve temporal kısa posterior siliyer arterlerin direnç indeksleri (RI; resistive index), (ortalama± S.D.)

Arter RI	Kontrol	PES	PEG	PAAG	p
Nazal KPSA RI	0,598±0,12	0,596±0,10	0,591±0,07	0,611±0,07	0,881
Temporal KPSA RI	0,626±0,90	0,630±0,08	0,68±0,09	0,611±0,07	0,054

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter

Kan akım hızı parametreleriyle diğer faktörler arasındaki korelasyon incelendiğinde; özellikle yaş ve GİB değerleriyle vasküler parametreler arasındaki ilişki dikkat çekiciydi. Yaşla temporal KPSA kan akım hızı değerleri özellikle EDV ve ortalama kan akım hızı güçlü negatif korelasyon gösterirken, (temporal KPSA’de PSV, EDV, V_{ort} ve yaş için sırasıyla korelasyon katsayıları ve p değerleri; $r = -0,198$ $p = 0,053$; $r = -0,288$ $p = 0,004$; $r = -0,270$ $p = 0,008$), nazal arter kan akım değerleri ise orta derecede negatif korelasyon göstermekte idi (nazal KPSA’da PSV, EDV, V_{ort} ve yaş için sırasıyla korelasyon katsayıları ve p değerleri; $r = -0,198$, $p = 0,054$; $r = -0,96$ $p = 0,352$; $r = -0,157$ $p = 0,126$). Yaşla temporal arter RI değerleri arasında ise zayıf pozitif bir korelasyon mevcut olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r = 0,160$, $p = 0,119$).

GİB değerlerine baktığımızda; tüm akım hızı parametreleri GİB değerleriyle negatif korelasyon gösterirken, temporal arter RI değerleri ile GİB değerleri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p = 0,045$). GİB ile nazal KPSA RI değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi (temporal ve nazal KPSA RI değerleri ile GİB değerleri için korelasyon katsayısı r ve p değerleri sırasıyla; $r = 0,186$ $p = 0,045$; $r = 0,044$ $p = 0,635$). Tablo 13 ve Tablo 14’de yaş ve GİB’nin temporal ve nazal KPSA kan akım hızı parametreleriyle olan korelasyonuna dair bilgiler verilmiştir.

Tablo 13. Yaş ve GİB ile temporal KPSA kan akım hızı parametrelerinin korelasyonu (r=korelasyon katsayısı, p)

	r p	Temporal KPSA PSV	Temporal KPSA EDV	Temporal KPSA Vort	Temporal KPSA RI
Yaş	r	- 0,198	- 0,288	- 0,270	0,160
	p	0,054	0,004	0,008	0,119
GİB	r	-0,079	-0,172	-0,120	0,186
	p	0,399	0,063	0,197	0,045

PSV: peak sistolic velocity, maksimum hız EDV: end diastolic velocity, minimum hız Vort: ortalama kan akım hızı, RI: resistive index, direnç indeksi, GİB: göz içi basıncı

Tablo 14. Yaş ve GİB ile nazal KPSA kan akım hızı parametrelerinin korelasyonu (r= korelasyon katsayısı, p)

	r p	Nazal KPSA PSV	Nazal KPSA EDV	Nazal KPSA Vort	Nazal KPSA RI
Yaş	r	-0,198	-0,096	-0,157	-0,056
	p	0,54	0,352	0,126	0,588
GİB	r	-0,091	-0,044	-0,108	0,044
	p	0,331	0,641	0,248	0,635

PSV: peak sistolic velocity, maksimum hız, EDV: end diastolic velocity, minimum hız, Vort: ortalama kan akım hızı, RI: resistive index, direnç indeksi, GİB: göz içi basıncı

Tüm hasta grupları, 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olmak üzere iki ayrı yaş aralığında vasküler parametreler açısından incelendi. Normal kontrol grubunda 60 yaş üstü hastalarda sınırdan anlamlı derecede azalmış temporal KPSA EDV değerleri bulunurken

(p=0,053), PAAG grubu hastalarında ilerleyen yaş ile temporal KPSA EDV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu tesbit edildi (p=0,006). PES ve PEG hastalarında ise anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi (p=0,699, p=0,267).

Tüm hasta gruplarında temporal ve nazal KPSA PSV, Vort, RI değerleri incelendiğinde, ilerleyen yaş ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi. Yaşa göre vasküler parametrelerdeki değişiklikler ve istatistiksel anlamlılıklarına dair bilgiler tablo 15-22’de verilmiştir.

Tablo 15. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter maksimum hız (peak sistolic velocity) (ortalama $\pm$ S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Temporal KPSA PSV	p
Kontrol	≤ 60	17	13,63 $\pm$ 5,32	0,191
	>60	11	11,23 $\pm$ 4,17	
PES	≤ 60	5	7,41 $\pm$ 1,41	0,178
	>60	34	9,07 $\pm$ 3,0	
PEG	≤ 60	8	10,34 $\pm$ 2,63	0,365
	>60	14	9,48 $\pm$ 3,58	
PAAG	≤ 60	13	9,99 $\pm$ 3,32	0,274
	>60	15	9,10 $\pm$ 4,48	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter, PSV: maksimum hız, peak systolic velocity

Tablo 16. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter minimum hız (end diastolic velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Temporal KPSA EDV	p
Kontrol	≤60	17	5,32±2,43	0,053
	>60	11	3,68±1,05	
PES	≤60	5	2,93±0,71	0,699
	>60	34	3,26±1,17	
PEG	≤60	8	3,06±0,35	0,267
	>60	14	2,96±1,37	
PAAG	≤60	13	3,98±1,46	0,006
	>60	15	2,63±0,93	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, EDV: end diastolic velocity, minimum hız

Tablo 17. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter ortalama kan akım hız (mean velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Temporal KPSA V ort	p
Kontrol	≤60	17	8,56±3,50	0,134
	>61	11	6,34±1,96	
PES	≤60	5	4,68±1,00	0,474
	>61	34	5,36±2,08	
PEG	≤60	8	5,71±0,99	0,664
	>61	14	5,48±2,11	
PAAG	≤60	13	6,09±2,20	0,072
	>61	15	4,80±2,09	

Tablo 18. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter maksimum hız (peak systolic velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Nazal KPSA PSV	p
Kontrol	≤60	17	6,82±1,76	0,225
	>60	11	6,84±4,22	
PES	≤60	5	5,78±1,33	0,984
	>60	34	6,68±3,59	
PEG	≤60	8	7,03±1,65	0,082
	>60	14	5,91±2,43	
PAAG	≤60	13	6,52±2,95	0,786
	>60	15	6,47±2,04	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom

Tablo 19. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter minimum hız (end diastolic velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Nazal KPSA EDV	p
Kontrol	≤60	17	2,78±1,08	0,547
	>60	11	2,43±1,11	
PES	≤60	5	2,69±0,58	0,449
	>60	34	2,53±0,93	
PEG	≤60	8	2,86±0,81	0,127
	>60	14	2,33±0,71	
PAAG	≤60	13	2,47±0,96	0,856
	>60	15	2,55±0,58	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom

Tablo 20. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter ortalama kan akım hızı (mean velocity) (ortalama±S.D.) değerleri değişimi (cm/sn) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Nazal KPSA Vort	p
Kontrol	≤60	17	4,36±1,30	0,147
	>60	11	3,92±1,91	
PES	≤60	5	3,67±0,70	0,951
	>60	34	4,02±1,67	
PEG	≤60	8	4,16±0,94	0,165
	>60	14	3,67±1,38	
PAAG	≤60	13	4,10±2,02	0,751
	>60	15	3,84±0,98	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom

Tablo 21. Tüm gruplarda yaş ile temporal kısa posterior siliyer arter direnç indeksi (RI; resistive index) değerleri değişimi (ortalama±S.D.) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Temporal KPSA RI	p
Kontrol	≤60	17	0,61±0,08	0,285
	>60	11	0,65±0,09	
PES	≤60	5	0,60±0,04	0,275
	>60	34	0,63±0,08	
PEG	≤60	8	0,68±0,07	0,973
	>60	14	0,67±0,09	
PAAG	≤60	13	0,58±0,16	0,108
	>60	15	0,68±0,10	

Tablo 22. Tüm gruplarda yaş ile nazal kısa posterior siliyer arter direnç indeksi (RI; resistive index) değerleri değişimi (ortalama±S.D.) ve istatistiksel anlamlılığı

Grup	Yaş aralığı (yıl)	Göz sayısı (n)	Nazal KPSA RI	p
Kontrol	≤60	17	0,59±0,08	1,00
	>60	11	0,60±0,16	
PES	≤60	5	0,62±0,21	0,887
	>60	34	0,59±0,08	
PEG	≤60	8	0,59±0,04	0,664
	>60	14	0,59±0,08	
PAAG	≤60	13	0,61±0,59	0,618
	>60	15	0,60±0,09	

PES: psödoeksfoliyasyon sendromu, PEG: psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: primer açık açılı glokom, KPSA: kısa posterior siliyer arter, RI: resistive index

Her bir grup için aköz hümorede tesbit edilen total matrix metalloproteinaz 2 seviyeleri; kontrol grubunda ortalama 56,69±51,3 ng/ml, PES grubunda 97,84±81,12 ng/ml, PEG grubunda 108,00±83,7 ng/ml ve PAAG grubunda 83,89±71,68 ng/ml seviyelerinde bulundu. En yüksek ortalama MMP-2 değerleri PEG’li hastalarda saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,105). (Tablo 23.)

Tablo-23 Tüm gruplarda MMP-2 (ng/ml) seviyeleri

Grup	Göz sayısı (n)	MMP-2 (ng/ml)	p
Kontrol	21	56,69±51,3	0,105
PES	26	97,84±81,12	
PEG	16	108,00±83,7	
PAAG	15	83,89±71,68	

5. TARTIŞMA

Kalıcı görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olan glokom üzerinde yapılan çalışmalar; erken tanı, hastalığın progresyonu, tedavi ve takip aşamalarında hangi klinik unsurların ne kadar önemli olduğu konusuna yoğunlaşmaktadır. Ayrıca, özellikle psödoeksfoliyasyonun dokularda hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı ve nasıl engellenebileceği ve böylece; belki de bazı hastalarda daha hastalık ortaya çıkmadan bir takım önlemler alınabileceği düşüncesi ile birçok çalışma yapılmaktadır. Psödoeksfoliyasyon sadece glokom kliniklerinin değil, özellikle katarakt cerrahisi sırasında ve sonrasında neden olduğu problemler nedeniyle tüm klinisyenlerin dikkatini çekmektedir. Biz de çalışmamızda PE'nin glokom, SKK ve retrobulber kan akım değişiklikleri ile ilişkisini ortaya koymaya ve özellikle ön segment dokularında direkt görebildiğimiz PEM'in aköz hümör matrix metalloproteinazlarından MMP-2'de yaptığı kantitatif değişiklikleri tesbit etmeye çalıştık.

GİB ölçümünde, Goldmann applanasyon tonometrisi halen en yaygın kullanılan yöntemdir. Goldmann bu tonometriyi dizayn ederken, korneaya temas edecek yüzeyi 3,06 mm çapı olan bir uç ile tasarlamıştır. Bu çapta kornea rijiditesi ve yüzey geriliminin ters kuvvetler ile nötralize olacağı ve 0,1 g'lık ek kuvvetin 1 mmHg'lık göz içi basıncı değerine karşılık geleceğini düşünmüştür. O zamandan bu yana, applanasyon tonometri ile SKK ilişkisi birçok detaylı çalışmaya konu olmuştur.¹⁷⁸

Biz çalışmamızda ortalama GİB değerlerini; normal kontrol grubunda; 13,14±1,73 mmHg, PES'lu hastalarda; 14,46±2,42 mmHg, PEG'li hastalarda 23,64±7,8 mmHg ve PAAG hastalarında 21,68±7,74 mmHg olarak bulduk. PEG grubunda ortalama GİB değerleri tüm gruplar içinde en yüksek seviyedeydi. Tüm grupların GİB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıydı. PEG ve PAAG hastalarının GİB değerleri PES'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken, PEG ile PAAG hastalarında ölçülen GİB değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

GİB ölçümleri değerlendirilirken SKK ölçümleri de mutlaka ele alınmalıdır.¹⁷⁸ Ehlers ve arkadaşları 20 mmHg ölçülen bir GİB değeri; 450 µm SKK'da 5,2 mmHg daha az, 590 µm SKK'da ise 4,7 mmHg daha fazla ölçülecektir diye bildirmişlerdir.¹⁷⁸ Recep ve arkadaşları ise; normal bireylerde SKK'yı 546±44,33 µm olarak saptamışlar ve GİB değerleri ile SKK arasında, 539 µm üzerinde anlamlı, 574,5 µm üzerinde ise

çok daha güçlü bir ilişki bildirmişlerdir.²³⁸ Kalın korneada daha yüksek basınç ölçümleri, ince korneada ise düşük basınç ölçümü hastaların ya gereksiz yere glokom tanısı alıp tedavi edilmesine ya da glokom tanısının atlanıp, hastaların tedavisiz bırakılmasına neden olur. Bu durum özellikle normotansif glokom (NTG), OHT ve refraktif cerrahi geçirmiş hastalarda tanısal anlamda önemlidir. Shah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SKK dikkate alındığında NTG hastalarının % 44'ünün PAAG tanısı aldığı, OHT hastalarının ise % 35'nin normal olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸⁶

Normal gözlerin SKK değerleri (552,9 μm) ile karşılaştırıldığında OHT hastalarında SKK (583,4 μm) daha kalın, NTG hastalarında (529,0 μm), PAAG'da (538,1 μm) ve PE'li ve glokom şüphesi olan hastalarda (540 μm) SKK'nın daha ince olduğu bildirilmiştir.¹⁹¹

Tüm glokom gruplarında SKK karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır. Shah ve ark. PEG'lu gözlerde SKK'nı 530,7 μm olarak bulmuşlar, PAAG ve normal gözlerle kıyaslandığında daha ince olduğunu bildirmişlerdir.³ Carolyn ve ark. PEG, NTG, PAAG ve OHT gruplarını normal kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, SKK değerlerini sırasıyla; 534,7 $\pm$ 47,42 μm , 532,1 $\pm$ 28,29 μm , 548,43 $\pm$ 27,89 μm ve 582,69 $\pm$ 31,83 μm , normal kontrol grubunda ise; 548,72 $\pm$ 32,09 μm olarak bildirilmiştir.¹⁹⁵ Singh ve ark. NTG'da (538 $\pm$ 51 μm) SKK daha düşük, OHT'da (570 $\pm$ 32 μm) ise daha yüksek olduğunu belirttikleri çalışmalarında; PAAG'da 547 $\pm$ 32 μm , normal gözlerde 554 $\pm$ 32 μm olan SKK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁷⁹ 2008'de yayımlanan Spiridon G ve ark. yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; ortalama SKK değerlerini; PAAG'da 514,67 $\pm$ 16,13 μm , PEG'da 495,36 $\pm$ 25,38 μm , OHT'da 554,98 $\pm$ 40,92 μm , normal kontrol grubunda 526,64 $\pm$ 23,61 μm olarak bildirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizle PEG'da SKK'nın diğer tüm gruplarla arasındaki fark ve OHT grubunda SKK'nın diğer tüm gruplarla arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.²³⁷

Biz çalışmamızda ortalama SKK değerlerini; kontrol grubunda, 543,75 $\pm$ 45,47 μm , PES grubunda, 527,64 $\pm$ 34,7 μm , PEG grubunda 527,64 $\pm$ 39,30 μm ve PAAG grubunda 533,54 $\pm$ 41,9 μm olarak tesbit ettik. PE'li olgular, kontrol grubu hastalarına ve PAAG hastalarına göre daha ince korneaya sahiplerdi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PAAG'lı hastalarda ortalama SKK değerleri normal kontrol grubuna

göre daha düşük, PES ve PEG'li hastalara göre ise daha yüksekti Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SKK'nın yaşla ilişkisinin ele alındığı birçok çalışmada, infant yaşları dışında SKK değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığını bildiren yayınlar vardır¹⁸⁰. Bununla birlikte, bazı etnik gruplarda ileri dekatlarda SKK'da yaşa bağımlı anlamlı azalma olduğunu bildiren yayınlar da vardır.¹⁸⁰ Bizim çalışmamızda tüm grupları birden ele aldığımızda; 60 yaş altı hastalarda ortalama SKK; $533,78 \pm 45,17 \mu\text{m}$, 60 yaş üstü hastalarda $529,63 \pm 37,031 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

SKK ile cinsiyet ilişkisini incelemiş olan çalışmalara bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Fakat bazı çalışmalarda SKK değerleri kadın hastalarda göreceli olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin ise, kontakt lens kullanımı veya hormonal faktörler gibi etkenler olabileceği düşünülmüştür.¹⁸⁰ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kadın hastaların ($535,28 \pm 38,09 \mu\text{m}$), erkek hastalara göre ($528,46 \pm 41,65 \mu\text{m}$) ortalama SKK değerleri daha yüksek tesbit edildi.

Daha önce yapılan çalışmalarda tüm hasta gruplarında PE'nun görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı ve PE'nin glokomla birlikte görüldüğü hastaların, glokomsuz PE'li hastalardan daha yaşlı oldukları bildirilmiştir.^{23,27,30} Bizim çalışmamızda; PES'li hastaların yaş ortalamaları, $72,17 \pm 7,61$ yıl, PEG'li hastaların yaş ortalaması ise $65,89 \pm 8,31$ yıl olarak bulundu. Normal kontrol grubu ve PAAG hastalarına göre, PE'nin görüldüğü yaş literatüre de uyumlu şekilde ileri yaşlardı. Ancak biz PEG grubunda değil de PES grubunda yaş ortalamasını daha yüksek bulduk. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,009$).

PE'nun cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında glokomu olmayan PES'li hastalarda cinsiyet farkı olmadığı bildirilmiştir.²² PEG ise erkeklerde daha sık görüldüğü ve daha şiddetli progresyon gösterdiğini öne süren yayınlar vardır.^{45,46} Bizim çalışmamızda ise, PES'li hastaların % 80'i, PEG'li hastaların % 63,2'si erkekti. Literatürle uyumlu olarak PEG'da erkek cinsiyetinin daha fazla olduğunu, ancak PES'de de erkek cinsiyetinin daha fazla olduğunu tesbit ettik.

Biz çalışmamızda hem PES'in hem de PEG'in çift taraflı görülme sıklığını daha yüksek bulduk.

PE'li gözlerin oküler ölçüleri ile ilgili olarak literatürde bildirilmiş tartışmalı görüşler vardır. Özellikle ön kamara derinliğinin, PE'li gözlerde azaldığını iddia eden çalışmalar olduğu gibi, normal kontrol grubu gözlerle karşılaştırıldığında anlamlı sığlaşma tesbit edilmediğini bildiren yayınlar da vardır.^{90,91} Junemann ve ark.ları PE'de ön segmentte anlamlı şekilde küçülme olduğunu ve rölatif anterior mikroftalmus görüldüğünü bildirmişlerdir.⁹² Ön kamara derinliği PE'li gözlerde intraoperatif komplikasyonlarla ilişkisi açısından önemlidir. Biz çalışmamızda $2,90 \pm 0,63$ mm ortalama ile PES grubu hastalarında diğer gruplara göre daha sığ ön kamara tesbit ettik. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lens kalınlığı, vitreus uzunluğu ve aksiyel uzunluk değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Glokom hastalarının takibi sırasında bütün faktörler göz önüne alınıp tedavi başlansa bile, yeterli tedavi ve kontrol altındaki GİB değerlerine rağmen, progresyon durdurulamayabilir. Bu tesbit glokomun progresyonunda vasküler faktörlerin de önemli olduğu fikrini ortaya çıkartmıştır. Glokom hastalarında oküler kan akımı otoregülasyon mekanizmalarında oluşan defekt sonucu, iskemik ve reperfüzyon hasarlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir.²²⁷ Bu mekanizma diyastolik oküler perfüzyondaki düşüklüğün neden glokom için risk faktörü olduğunu açıklamaktadır.²²⁸

Son yıllarda yapılan çalışmalar oküler kan akım bozukluklarının, glokomla ilişkisi olduğuna dair sonuçlar rapor etmişlerdir. Özellikle de glokomun progresyonu kan akım bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.

1997'de Yamazaki ve arkadaşları, anormal oküler kan akımı ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koydukları çalışmalarında; 5 yıl boyunca izledikleri progresyon gösteren NTG ve stabil seyreden NTG hastalarıyla, progresyon gösteren PAAG ve stabil seyreden PAAG hastalarını karşılaştırmışlardır. Renkli doppler ultrasonografi ile retrobulber kan akım hızları ölçümleri de yapılan hastalardan, progresyon gösteren NTG'lu hastaların santral retinal arter ve kısa posterior siliyer arterlerinde, stabil NTG'lu hastalara göre; azalmış PSV ve EDV ile artmış RI değerleri saptandığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada progresyon gösteren PAAG grubu ile stabil seyreden PAAG grubu arasında ise anlamlı bir fark gösterilememiştir.²³² Galassi ve arkadaşları ise 7 yıl boyunca takip ettikleri 44 PAAG hastasında, renkli doppler ultrasonografi ile yaptıkları ölçümlerle, progresyon gösteren hastaların oftalmik arterlerinde, stabil seyreden hastalara göre, azalmış EDV ve artmış RI değerleri

bildirmişlerdir.²³³ Satılmış ve arkadaşları ortalama 4,3 yıl takip ettikleri 21 PAAG hastasında, santral retinal arterde azalmış EDV ile progresyonun ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu grup da renkli doppler ultrasonografi görüntüleme tekniğini kullanmıştır.²⁴⁰ Martinez ve arkadaşları 3 yıllık takip sonucu 49 PAAG hastasının oftalmik arter ve kısa posterior siliyer arterlerinde artmış RI değerleri olanların, diğerlerine göre daha fazla progresyon gösterdiklerini bildirmişlerdir.²³⁴

Zeitz ve arkadaşları 114 NTG ile 40 normal gözün renkli doppler ultrasonografi sonuçlarını karşılaştırdıklarında, 295 günlük takip sonunda, progresif NTG'li hastaların kısa posterior siliyer arterlerinde, progresyon göstermeyen NTG'li hastalar ve normal kontrol grubuna göre daha azalmış PSV ve EDV değerleri tesbit etmişlerdir.²⁴¹

PES ve PEG'de retrobulber kan akımının özelliklerinin araştırıldığı çalışmalar da vardır.^{158,243,251} Bu çalışmalarda PES'de, oftalmik arter ve santral retinal arterlerde azalmış PSV, EDV ve artmış RI olduğu rapor edilmiştir. Detorakis ve arkadaşları PEG hastalarıyla, glokomu olmayan PES'li hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında; PEG grubunda, kısa posterior siliyer arterlerde, EDV'de anlamlı azalma, RI'de de anlamlı artış tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada PEG ile özellikle kısa posterior siliyer arter hemodinamizmi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.²⁴³

Biz de çalışmamızda nazal ve temporal KPSA'daki kan akım hızı parametrelerini karşılaştırdığımızda, PAAG, PES ve PEG'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, temporal KPSA'da, PSV'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tesbit ettik. Nazal KPSA'da PSV, EDV ve RI değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. PES ve PEG'li hastalar arasında temporal KPSA PSV değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

EDV değerleri incelendiğinde ise PES, PEG ve PAAG'lı hastaların tümünde normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış EDV değerleri tesbit ettik. Bu üç grubun kendi içinde yapılan karşılaştırmasında ise nazal ve temporal EDV değerleri açısından anlamlı bir fark bulamadık.

Tüm gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında temporal KPSA ortalama kan akım hızı değerlerinde anlamlı bir düşüş tesbit edilirken, nazal KPSA'de böyle bir ilişki saptamadık. PES, PEG ve PAAG'lı hastaların temporal KPSA ortalama kan akım hızları arasında fark saptamadık.

RI değerlerine baktığımızda ise; literatüre uygun sonuçlar elde ettik. Temporal KPSA'da RI değerleri PEG hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Aynı zamanda PEG'li hastalar ile PES'li hastalar karşılaştırıldığında; PEG hastalarının PES'li hastalara göre de temporal KPSA RI değerlerinin anlamlı olarak artmış olduğunu tesbit ettik. PAAG hastalarında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık. Nazal KPSA RI değerleri için ise gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit etmedik.

Çalışmamızda hasta grupları arasındaki yaş farklarını göze alarak; retrobulber kan akım hızı parametrelerinin yaşla olan korelasyonunu ve istatistiksel anlamlılığını araştırdık. Buna göre yaşla temporal KPSA kan akım hızı değerleri özellikle EDV ve ortalama kan akım hızı güçlü negatif korelasyon gösterirken, nazal arter kan akım değerleri ise orta derecede negatif korelasyon göstermekte idi. Yaşla temporal arter RI değerleri arasında ise zayıf pozitif bir korelasyon mevcut olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0,160$, $p=0,119$). Aynı şekilde; hasta gruplarını kendi içinde 60 yaş altı ve 60 yaş üstü gruplara ayırarak yaptığımız istatistiksel analizde; normal kontrol grubu ve PAAG grubu hastalarında temporal KPSA EDV değerlerinde yaşla anlamlı azalma tesbit ettik. Ancak PE'li hasta gruplarında hiçbir parametrede yaş ile ilişkili istatistiksel anlamlılık saptamadık.

Aslında oküler perfüzyon bozukluğu ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, birçok sebepten dolayı zordur. Öncelikle oküler kan akım ölçümü için kullanılabilecek altın standart bir metod yoktur. Kullanılan birçok metodun kendine özel sınırlayıcı dezavantajları vardır ve hepsi de farklı farklı parametreleri ölçmektedir. Örneğin renkli doppler ultrasonografi ile kan akım hızı ölçülebilirken, kan akımının kendisi, özellikleri, damar çapı gibi parametreler ölçülememektedir. İkinci sebep; glokom, progresyonu yavaş bir hastalıktır. Hastalığa bağlı bulguların ortaya çıkması bazen çok uzun yıllar almaktadır. Bu nedenle kan akım özellikleri ile glokom progresyonunu ilişkilendirmek için uzun dönem takip ve çalışmalara ihtiyaç vardır. Üçüncü sebep; lokal yada sistemik kullanılan ilaçlar muhtemelen vasküler değişiklikler ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi etkilemektedir. Son olarak da; oküler kan akım değişiklikleri, glokomun oluşturduğu sekonder değişiklikler midir? yoksa vasküler faktörlerin kendisi primer olarak glokomu ortaya çıkaran sebeplerden midir? hala merak konusudur.²³⁸ Son yıllarda yapılan çalışmalarda; bazı glokom tiplerinde vasküler

problemlerin primer olduğu, glokomun ise sekonder olarak ortaya çıktığı vurgulanmaktadır.²³³

Birçok çalışmada GİB değerlerinin oftalmik arteri etkilemezken, santral retinal arter ve kısa posterior siliyer arterlerdeki kan akım hızı parametrelerini etkilediği bildirilmiştir.^{235,236} GİB'daki artışla, bu arterlerde PSV ve EDV'de azalmış, RI'de artmış değerler tesbit edilmiştir. Bu nedenle antiglokomatöz kullanımı da retrobulber kan akım değişikliklerini etkileyebilmektedir.

Yapılan deneysel çalışmada PE'li hastaların çoğunlukla aköz hümör kompozisyonları incelenmiş ve analiz edilmiştir. Çünkü cerrahi sırasında aköz hümör toplanması kolaydır. Ayrıca tüm oküler dokular bu sıvıyla temas halinde olduğundan, aköz hümörün, tüm dokularda etkili olan faktörlerden etkilenmiş olması kuvvetle muhtemeldir.

Aköz hümör ve trabeküler ağda MMP ve TIMP'lerin varlığı geçmişte yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Çoğunlukla zimografik ve immunblat tekniklerinin kullanıldığı bu çalışmalarda, aköz hümör ve trabeküler ağda MMP ve inhibitörlerinin kantitatif değerleri ve birbirlerine oranları tartışılmıştır.

Yapılan çalışmalarda normal gözlerde aköz hümörde saptanan major MMP'nin MMP-2 (jelatinaz A) olduğu bildirilmiştir.^{245,246} MMP-9 (jelatinaz B) aktivitesi ise katarakt ve üveit hastalarında tanımlanmıştır.^{245,247} Aközde tanımlanan diğer MMP'ler ise MMP-1, MMP-3 ve inhibitörleri TIMP-1'dir.²⁴⁷ Schlötzer-Schrehardt ve arkadaşları'nın 2003'de yayımladıkları geniş ve ayrıntılı çalışmalarında ise aköz hümördeki MMP ve TIMP'ler geniş bir spektrumda ele alınmıştır.²⁴⁴ Zymografi, immunoblat ve ELİSA tekniklerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında; birçok MMP ve TIMP'in aköz hümördeki varlıkları, aktiviteleri ve kantitatif konsantrasyonları tesbit edilmiştir. 100 katarakt (kontrol grubu), 100 PES'li hasta, 100 PEG'li hasta ve 100 PAAG'lı hastanın aköz hümör örnekleri analiz edilmiştir. Sonuçta MMP-1 konsantrasyonu tüm gruplarda saptanamayacak kadar az bulunmuştur. MMP-2; 18,6 ng/ml ila 232,4 ng/ml arasında değişen miktarlarda tüm gruplarda gösterilmiştir.²⁴⁴ PE'li hastalarda, glokomlu ya da glokomsuz tümünde, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total MMP-2 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandığı bildirilmiştir.²⁴⁴ PAAG hastalarında ise MMP-2 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.²⁴⁴ Total MMP-3 konsantrasyonlarının tüm gruplarda minimal

konsantrasyonlarda görüldüğü ve yalnızca PEG’li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu bildirilmiştir.²⁴⁴ MMP-7 ve MMP-9’un standart kitlerle gösterilemeyecek kadar az konsantrasyonda olduğu ve ancak daha sensitif kitlerle tesbit edilen minimal konsantrasyonlarının da gruplar arasında fark göstermediği rapor edilmiştir.²⁴⁴

Matta ve arkadaşları katarakt ya da glokom nedeniyle opere ettikleri 71 gözden topladıkları aköz hümor örneklerini, western immünblat, zimografi ve ELİSA yöntemlerini kullanarak analiz ettikleri çalışmalarında; MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-13 ve MMP-14 ile TIMP-1 ve TIMP-2 konsantrasyonlarını araştırmışlardır.²⁴⁸

Normal aköz hümorda MMP’lerin kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Kornea endoteli ya da trabeküler ağ gibi çevre doku ve hücrelerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. PAAG ve PEG’de aközde artmış seviyelerdeki MMP ve TIMP’lerin ön segment dokularından kaynaklanabileceği gibi bozulmuş kan aköz bariyeri nedeniyle de olabileceği bildirilmiştir.⁸⁷

Bizim çalışmamızda da; PE’de özellikle de PEG hasta grubunda, ortalama MMP-2 seviyelerinin artmış olduğu görüldü. PE’de PEM’in birikimi sözkonusu olduğundan, bunun reaktif bir artış olduğu düşünüldü. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında elde edilen p değeri (p=0,105) daha fazla hasta ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmüştür.

PAAG ve PEG’de trabeküler ağda anormal ekstrasellüler matriks birikimi gösterilmiştir. Trabeküler ağ aköz hümorun dışa akımını kontrol eder. Bu nedenle burada oluşacak birikim dışa akım direncini çok etkileyecektir. MMP’ler normal trabeküler ağ yapısında da gösterilmiştir. PAAG’da trabeküler ağda modifiye ekstrasellüler matriks seviyelerinin artması ve Schlemm kanalında mevcut endotel hücrelerindeki azalmanın, artmış dışa akım direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

PAAG’lı gözlerde aköz hümörde TGF beta 2 seviyelerinin de artmış olması ekstrasellüler matriks birikimi fikrini desteklemiştir. Ayrıca PAAG’lı gözlerin aköz hümörlerinde azalmış kollojenolitik aktivite in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Hücre kültür çalışmalarında TGF beta 2’nin trabeküler ağ hücrelerinde TIMP-2 yapımını etkilemediğini göstermiştir. TGF beta 2’nin MMP’ler üzerinde etkisi olduğu, özellikle MMP-2 ve MMP-9 yapım ve aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

PES’de PAAG’dan farklı olarak TGF beta 1 seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir.⁹ TGF-1 birçok fibrotik hastalıkta matriks formasyonunda majör medyatördür. PE’de de anahtar medyatör olduğu düşünülmektedir. PE’de aköz hüümörde hem latent hem de aktif formları artmıştır. TGF beta 1’in ön segment dokuları tarafından üretildiği düşünülmektedir. İn vitro şartlarda TGF beta 1’in PEM oluşumunu hızlandırdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca PE’li gözlerde farklı şekilde ekspres edilen fibrillin-1, LTBP-1 ve 2 (latent TGF beta bağlayıcı protein), TGase-2 (transglutaminaz bağlayıcı enzim) gibi genlerin regülasyonunda da rol aldığı gösterilmiştir.⁹⁷

PEM’in patogeneğinde rol aldığı düşünülen diğer bir faktör de oksidatif stresdir. Nitekim yapılan çalışmalarda, PE’li gözlerde oksidatif stres markırı olan 8-isoprostaglangin F2 α ’nın arttığı, antioksidatif koruyucu faktör olan askorbik asidin ise azalmış olduğu gösterilmiştir.⁹⁹

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda ÇÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinde nükleer katarakt nedeniyle fakoemülsifikasyon ile lensektomi ve göz içi lens implantasyonu operasyonu planlanan 96 hastanın 117 gözü prospektif olarak incelendi. Hastalar çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olanlardan ardışık şekilde seçildi. Çalışmaya dahil olup antiglokomatöz ilaç kullanmakta olan hastaların tedavileri en az sekiz hafta önce kesildi ve gerekirse oral asetazolamid ile göz içi basınç kontrolü sağlandı. Tüm gözlere operasyon öncesi tam oftalmolojik muayene, SKK ölçümü ve renkli doppler görüntüleme sistemi ile nazal ve temporal KPSA kan akım hızı ölçümü yapıldı. Operasyon planlanan gözlere biyometrik ölçümler yapıldı. Operasyona alınan gözlerden hümrör aköz örnekleri toplandı ve ELİSA yöntemiyle analiz edildi.
- 2- Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde literatürde de olduğu gibi PE'li hastalar daha ileri yaş grubunda ve çoğunlukla erkek cinsiyet özelliği göstermekteydi. Literatürde PEG'li hastaların PES'li hastalara göre daha ileri yaş grubunda hastalar olduğu bildirilse de bizim çalışmamızda PES'li hastalarda yaş ortalaması PEG'li hastalara göre daha yüksekti.
- 3- Normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; PES ve PEG'li hastalarda SKK değerleri daha düşük bulundu. PAAG'lı hastalarda ise PE'li hastalardan daha yüksek ancak normal kontrol grubuna göre daha düşük SKK değerleri tesbit edildi. Ancak bu farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Daha fazla sayıda hasta grubuyla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.
- 4- Tüm gruplarda 60 yaş üstü hastalarda SKK değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Literatürde bazı çalışmalarda da bildirildiği gibi genel popülasyonda yaşla birlikte SKK'da belirgin azalma olduğu düşünüldü.
- 5- Biyometrik ölçümlerde, literatürle uyumlu olarak, gruplar arasında fark saptanmadı.
- 6- Temporal KPSA kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında; PES, PEG ve PAAG hastalarının hepsinde literatürle uyumlu olarak, PSV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. PES ile PEG hastaları ve PEG ile PAAG hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı. Nazal KPSA EDV değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

- 7- Temporal KPSA EDV değerleri incelendiğinde; PE varlığında (hem PES hem de PEG’de) ve PAAG grubunda normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış EDV değerleri tesbit edildi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. PES ve PEG grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Nazal KPSA EDV değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.
- 8- Ortalama kan akım hızları karşılaştırıldığında tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış temporal KPSA kan akım hızları tesbit edildi. PES, PEG ve PAAG’lı hastalar arasında ise fark saptanmadı. Nazal KPSA ortalama kan akım hızı açısından ise gruplar arasında fark saptanmadı.
- 9- Tüm gruplar ayrı ayrı 60 yaş altı ve üstü olmak üzere iki yaş aralığında incelendiğinde; kontrol grubunda sınırda anlamlı, PAAG grubunda ise anlamlı derecede azalmış temporal KPSA EDV değerleri tesbit edildi. Diğer vasküler parametrelerin hiçbirinde yaşla ilişkili olarak değişen anlamlı farklar saptanmadı.
- 10- Literatürde glokom takibinde en önemli vasküler parametrelerden biri olarak bildirilen RI değerleri incelendiğinde; literatürle uyumlu olarak sadece PEG’li hastalarda hem kontrol grubuyla hem de PES’li hastalarla karşılaştırıldığında temporal KPSA RI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,023$, $p=0,011$). PES ve PAAG grupları ise kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark saptanmadı. Nazal KPSA RI değerlerinde tüm gruplarda anlamlı bir fark bulunamadı.
- 11- Kan akım parametrelerinin yaş ve GİB değerleriyle olan korelasyonu incelendiğinde; literatürde de bildirildiği gibi temporal KPSA kan akım hızı parametrelerinin yüksek GİB değerlerinden anlamlı derecede etkilendiği ve azaldığı tesbit edildi. Aynı şekilde artmış GİB değerlerinin temporal KPSA RI değerlerindeki artışla olan korelasyonu da istatistiksel olarak anlamlı idi. Nazal KPSA’daki bu ilişkiler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşın kan akım hızı parametrelerine etkisine bakıldığında, yaşla birlikte özellikle temporal KPSA’da tüm akım hızlarının azaldığı görüldü. Ancak yaş ile RI değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bu nedenle literatürde de bildirildiği gibi tüm

parametreler içinde öncelikle RI değerlerinin PEG tanı ve takibinde kullanılabilecek vasküler parametre olabileceği düşünüldü.

12- Aköz hümor örnekleri çalışıldığında en yüksek ortalama MMP-2 seviyeleri PEG grubunda saptandı. PES grubunda da kontrol grubu ve PAAG grubu ile karşılaştırıldığında yüksek seviyelerde MMP-2 saptandı. PEM birikiminde matriks metalloproteinaz döngüsündeki bozukluğun önemli mekanizmalardan biri olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. **Herndon LW, Weiser JS, Stinnet SS.** Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* **1997**; 122:17-21.
2. **Gordon Mo.** The ocular hypertension treatment study. Baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **2002**; 120:714-720.
3. **Shah S, Chatterjee A, Mathai M.** Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology. *Ophthalmology* **1999**; 106: 2154-2160
4. **Konstas AGP, Hollo G, Astakhov YS.** Factors associated with long term progression or stability in exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:29-33.
5. **Collaborative Normal- Tension Glaucoma Study Group.** Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* **1998**; 126:487-497.
6. **Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, EMGT Group.** Predictors of long term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial *Ophthalmology* **2007**; 114:1965-1972.
7. **Plange N, Kaup M, Arend O, Remky A.** Asymmetric visual field loss and retrobulber haemodynamics in primary open angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* **2006**; 244:978-983.
8. **Schlötzer-Schrehart U, Koca MR, Naumann G, Volkholtz H.** Pseudoexfoliation syndrome ocular manifestation of a systemic disorder. *Arch Ophthalmol* **1992**; 110:1752-1756.
9. **Ritland J, Egge K, Lydersenn S, Juul R, Semb So.** Exfoliative glaucoma and primer open angle glaucoma associations with death causes and comorbididy. *Acta Ophthalmom Scand* **2004**; 82:401-404.
10. **Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* **2002**; 34:165-171.
11. **Ritch R.** The most common identifiable causa of open-angle glaucoma. *J Glaucoma* **1994**; 3:176-178.
12. **Tarkkanen A, Kivela T, John G.** Lindberg and discovery of exfoliation syndroma. *Acta Ophthalmol. Scand* **2002**; 80:151-154.
13. **Lindberg JG.** Clinical investigation on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris. *Acta Ophthalmol* **1989**, 67:1-96.
14. **Vogt A.** Ein neues Spaltlampenbild des pupillengebiets: Hellblaur Pupillensaumfilz mit hautchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klein Monatsbl Augenheilkd* **1925**, 75:1-12.
15. **Dvorak-Theobald G.** Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulara. *Am J Ophthalmol* **1954**; 37:1-12.
16. **Ghosh M, Speakmen JS.** The origin of senile lens exfoliation. *Can J Ophthalmol* **1983**; 18:340-343.

17. **Fitzman JS, Johnson DH.** Exfoliation material on intraoküler lens implants. *Arch Ophthalmol* **1996**; 114:355.
18. **Ritch R.** Exfoliation syndroma and occludable angels. *Trans Am Ophthalmol Soc* **1994**; 92:845-944.
19. **NaumannG, Schlötzer-Schrehart U, Kühle M.** Pseudoexfoliation syndroma for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestation. *Ophthalmology* **1998**; 105:951-968.
20. **Ringvold A.** Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* **1999**; 77:371-375.
21. **Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW.** Exfoliation syndroma: frequency, gender distrubition and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scan* **2002**; 80:478-484.
22. **Ritch R, Schöltzer-Schrehardt U.** Exfoliation syndrome. *Survey Ophthalmology* **2001**; 45:265-315.
23. **Krause U.** Frequency of capsular glaucoma in central Finland. *Acta Ophthalmol* **1973**; 51:235-240.
24. **Forsius H.** Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finn, Lapps, Ícelanders, Eskimos, and Russions. *Trans Ophthalmol Soc UK* **1979**; 99:296-298.
25. **Aasved H.** Prevalence of fibrilopathia ephiteliocapsularis (pseudoexfoliation) and capsular glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* **1975**; 99:293-295.
26. **Liebowitz HM, Krueger DE, Maunder LR.** The Framingham eye study monograph. *Survey Ophthalmology* **1980**; 24:335-610.
27. **Forsius H.** Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol* **1988**; 184:71-85.
28. **Cashwell J, Shields M.** Exfoliation syndrome in the southeastern United states: prevalence in open angle glaucoma and non-glaucoma populations. *Acta Ophthalmol* **1966**; 184:99-102.
29. **Örgen C.** Lens kapsülü eksfoliyasyonu. *Oto-Nöro-Oftalmoloji* **1949**; 4:1-28.
30. **Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A.** The frequency of pseudoexfoliation syndrome in eastern mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol* **1992**; 70:209-213.
31. **Aritürk N, Oge I, Eski Yücel O.** Exfoliation syndrome in middle east and black sea area of Turkey. *5th İnternational Glaucoma Symposium. Final program and book of abstracts* **2005**, A72.
32. **Ringvold A, Blika S, Elsas T.** The prevalence of pseudoexfoliation in three separate municipalitias of middle Norway. A preliminary report. *Acta Ophthalmol* **1987**; 182:17-20.
33. **Forsius H, Luukka H.** Pseudoexgoliation of the anterior capsule of the lens in Lapps and Eskimos. *Can J Ophthalmol* **1973**; 8:274-277.
34. **Damji KF, Bains HZ, Stefansson E.** Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genetics* **1998**; 19: 175-185.
35. **Orr AC, Robitaille JM, Price PA.** Exfoliation syndroma: clinical and genetic features. *Ophthalmic genetics* **2001**; 22:171-185.

36. **Gottfredsdottir M, Sverisson T, Musch C, Stefanson E.** Chronic open angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma* **1999**; 8:134-139.
37. **Slagvold JE, Nordahagen R.** The HLA system in open angle glaucoma and in patients with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta ophthalmol* **1980**; 58:188-192.
38. **Fitzsimon J, Mulvihill A, Kennedy S, Finch A, Colum LM, Eustace P.** Association of HLA tyoe withpseudoexfoliation of lens capsule. *Br. J Ophthalmol* **1996**; 80:402-404
39. **Alpay H, Ersoy G.** Psödoeksfoliyasyon sendromu (istatistiksel çalışma). *T Oft Gaz* **1989**; 19:63-66.
40. **Wiggs JL.** Abstract. *ARVO Meetings* **1998**.
41. **Satirova V.** Abstract. *ARVO Meetings* **1999**.
42. **Aragon Martin JA.** Abstract. *ARVO meetings* **2005**.
43. **Kozobolis VP, Detorakis ET, Sourvinos G, Pallikaris IG, Spandidos DA.** Loss of heterozygosity in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1999**; 40:1255-1260.
44. **Zalewska R, Pepinski W, Smolenska-Janika D.** Loss of heterozygosity in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis* **2003**; 9:257-261.
45. **Sveinsson K.** The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrillopaty or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol* **1974**; 52:596-602.
46. **Valle O.** Prevalence of simple and capsular glaucoma in the central hospital district of Kotka. *Acta Ophthalmol* **1988**; 184:116-119.
47. **Lindblom B, Thorburn W.** Observed incidence of glaucoma in Halsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol* **1984**; 62:217-222.
48. **Ohrt V, Nehen JH.** The incidence of glaucoma capsulare based on a Danish hospital material. *Acta Ophthalmol* **1981**; 59:888-893.
49. **Kozart DM, Yanoff M.** Intraocular presure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* **1982**; 89:214-218.
50. **Puska PM.** Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma a prospective 10 year fallow up study. *J Glaucoma* **2002**; 11:517-524.
51. **Tarkkanen A, Kivela T.** Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma* **2004**; 13:181-184.
52. **Prince AM, Streeten BW, Ritch R.** Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* **1987**; 105:1076-1082.
53. **Kivela T, Hiatanen J, Uusitalo M.** Autopsy analysis of clinically unilateral axfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1997**; 38:2008-2015.
54. **Hammer TH, Schlötzer-Schrehardt U, Naumman GOH.** Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch ophthalmol* **2001**;119:1023-1031.

55. **Morrison JC, Green WR.** Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* **1988**; 184:5-27.
56. **Schlötzer-Schrehardt U, Dorfner S, Naumann GO.** Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res* **1992**; 11:343-355.
57. **Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Hoffman-Rummelt C, Kraiser A, Kirchner TH.** Latent TGF- β 1 binding protein (LTBP-1): a new marker for intra and extraocular PEX deposits. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **2000**; 216:412-419.
58. **Davanger M.** On the interfibrillar matrix of the pseudoexfoliation material. *Acta Ophthalmol* **1978**; 56:233-240.
59. **Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GOH.** Electron –microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulber tissue. *Arch Ophthalmol* **1991**; 109:565-570.
60. **Seland J.** The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* **1988**; 66:28-34.
61. **Bergmanson J, Jones L, Chu WF.** Ultrastructural observations on pseudoexfoliation of the capsula: a reexamination of involvement of the lens epithelium. *Br J Ophthalmol* **1984**; 68:118-123.
62. **Ulusitalo M, Kivelda T, Tarkannen A.** Immunoreactivity of exfoliation material for the cell adhesion-related HNK-1 carbohydrate epitope. *Arch Ophthalmol*; 111:1419-1423.
63. **Johnson D.** The exfoliation syndrome-a continuing challenge. Principles and practise of ophthalmology. *Albert DM, Jakobiec FA.* W B Saunders Company. Vol 3, Chapter; 112:1400-1413.
64. **Ringvold A, Husby G.** Pseudoexfoliation material- an amyloid like substance. *Exp eye Res* **1973**; 17:289-299.
65. **Dark A, Streeten B, Cornwall C.** Pseudoexfoliative disease of the lens: a study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol* **1977**; 61:462-472.
66. **Garner A, Alexander RA.** Pseudoexfoliative disease: Histochemical evidence of an affinity with zonular fibers. *Br J Ophthalmol* **1984**; 68:574-580.
67. **Tetsumeto K, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Dorfner S, Naumann GOH.** Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **1992**; 230:252-257.
68. **Layden WE, Shaffer RN.** Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* **1974**; 78:835-841.
69. **Ruprecht KW, Hoh G, Guggenmoos-Holzmann T, Naumann GOH.** Pseudoexfoliation syndrome. Clinic and statistical studies. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **1985**; 187:9-13
70. **Horven E.** The frequency of senile exfoliation of the anterior surface of the lens in inflammatory glaucoma. *Acta Ophthalmol* **1948**; 26:231-234.
71. **Unazumi K, Takahashi D, Taniguchi T, Yamamoto T.** Ultrasound biomicroscopic classification of zonules in exfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* **2002**; 46:502-509.
72. **Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH.** Masked pseudoexfoliation syndrome in unoperated eyes with circular posterior synechia. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119: 1500-1504.

73. **Erdoğan H, Arıcı S, Toker İ, Arıcı K, Fariz G, Topalkara A.** Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clinical and Experimental Ophthalmology* **2006**; 34:108-113.
74. **Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GOH.** Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* **1993**; 11:666-674.
75. **Wang L, Yamasita R, Himmura S.** Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* **1999**; 213:387-391.
76. **Wirbelauer C, Anders N, Pham DT.** Intraocular pressure in non glaucomatous eyes with pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* **1998**; 29:466-471.
77. **Brooks AM, Grant G, Robertson IG, Gillies WE.** Progressive corneal endothelial cell changes in anterior segment disease. *Aust NZ J Ophthalmol* **1987**; 15:71-78.
78. **Sampaioles R, Zarata J, Croxato O.** The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* **1988**; 184:48-53.
79. **Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U.** Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* **2000**; 107:1111-1124.
80. **Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH.** A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* **1994**; 118:730-743.
81. **Von Der Lippe I, Küchle M, Naumann GOH.** Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for acute ciliary block angle closure glaucoma. *Acta ophthalmol* **1993**; 71:277-279.
82. **Motolka A, Phelps C.** The secondary glaucomas in clinical ophthalmology. *Dunne TD, Jaeger EA.* Philadelphia: Harper and Row Publishers, **1986**.
83. **Spinelli D, Felice G, Vigasio F, Coggi G.** The iris vessels in the exfoliation syndrome: ultrastructural changes. *Exp Eye Res* **1985**; 41:449-455.
84. **Shimuzi T.** Changes of iris vessels in capsular glaucoma: three dimensional and electron microscopic studies. *Jpn J Ophthalmol* **1985**; 29:434-452.
85. **Asona N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH.** A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* **1995**; 102:1279-1290.
86. **Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GOH.** Anterior chamber hypoxia iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German J Ophthalmol* **1994**; 3:148-153.
87. **Küchle M, Nguyen N, Hannapel E.** The blood aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* **1995**; 27:136-142.
88. **Nguyen NX, Küchle M, Martus P, Naumann GOH.** Quantification of blood aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* **1999**; 8:18-23.
89. **Schumacher S, Nguyen NX, Küchle M, Naumann GOH, .** Quantification of aqueous flare after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* **1999**; 117:733-735.

90. **Bartholomew RS.** Anterior chamber depth in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmology* **1980**; 64:322-323.
91. **Forsius H, Sveinsson K, Als E, Luuka H.** Pseudoexfoliation of the lens capsule and depth of anterior chamber in northern Iceland. *Acta Ophthalmol* **1974**; 52:421-428.
92. **Jünemann A, Martus P, Handel A, Naumann GOH.** Ocular dimensions in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* **1997**; 29:88.
93. **Kanski J.** Klinik oftalmoloji 2001, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi,**2001**.
94. **Zagoski Z, Grossler B, Naumann GOH.** Effects of low oxygen tension on the growth of bovine corneal endothelial cells in vitro. *Ophthalmic Res* **1989**; 21:440-442.
95. **Konstas AGP, Koliakos GG, Liakos P.** Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* **2005**; 82:319-322.
96. **Hu DN, Ritch R.** Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* **2001**; 10:152-157.
97. **Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, Sakai LY, Naumann GOH.** Role of transforming growth factor beta 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation glaucoma. *Exp Eye Res* **2001**; 73:765-780.
98. **Ho SL, Dogar GF, Wang J.** Elevated aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* **2005**; 89:169-173.
99. **Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U.** 8-Isoprostaglandin F_{2α} and ascorbic acid concentrations in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* **2003**; 87:353-356.
100. **Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U.** Endothelin-1 concentrations is increased in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* **2004**; 88:523-527.
101. **Streeten BV, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA.** Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch ophthalmol* **1992**; 110:1757-1762.
102. **Cursiefen C, Handel A, Schönherr U, Naumann GOH.** Pseudoexfoliation in patients with branch and central retinal vein thrombosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **1997**; 211:17-21.
103. **Gillies WE, Brooks AMV.** Central vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Exp Ophthalmol* **2002**; 30:176-178.
104. **Repo LP, Terasvirta ME, Koivisto KJ.** Generalized transluminescence of the iris and the frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. *Ophthalmology* **1993**; 100:352-355.
105. **Mitchell P, Wang JJ, Smith W.** Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* **1997**; 124:685-687.
106. **Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH.** Pseudoexfoliation and the aneurysm of the abdominal aorta. *Lancet* **2001**; 357:359-360.

107. **Bojic L, Ermacora R, Polic S.** Pseudoexfoliation syndroma and asymptomatic myocardial dysfunction . *Graefes Arch Clin Exp ophthalmol* **2005**; 243:446-449.
108. **Linner E, Popovic V, Gottfries C, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A.** The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovasculer or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* **2001**; 79:283-285.
109. **Cahil M, Early A, Srack S, Blayney AW, Eustace P.** Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye* **2002**; 16:261-266.
110. **Repo LP, Suhonnen MT, Terasvirta ME, Koivisto KJ.** Color doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had transient ischemic attack. *Ophthalmology* **1995**; 102:994-1119.
111. **Güven D, Sayinalp N, Kalaycı D, Başpınar E.** Psödoeksfoliyasyon sendromlu hastaların hemotolojik olarak değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* **2002**; 9:150-153.
112. **Saatçi OA, Fertieli ST, Fertieli M, Kaynak S, Ergin M.** Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. *Int ophthalmol* **1999**; 23:75:78.
113. **Turaçlı ME, Özdemir F, Tekeli O, Gökcan K.** Psödoeksfoliyasyonda sensorinöral işitme kaybı. *MN Oftalmoloji* **2004**; 11:123-125.
114. **Bleich S, Jünemann A, Von Ahsen N.** Homocysteine and risk of open angle glaucoma. *J Neural Trnsm* **2002**; 109:499-1504.
115. **Leibovich I, Kurtz S, Shemesh G.** Hyperhomosysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* **2003**; 12:36-39.
116. **Vesasani RM, Ritch R, Liebmann J, Jofe M.** Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am j Ophthalmol* **2003**; 136:41-46.
117. **Puustjarvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Terasvirta M.** Plasma and aqueous homour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2004**; 242:749-754.
118. **Altıntaş Ö, Maral H, Yüksel N, Karabas V, Dillioğlugil MÖ, Çağlar Y.** Homocysteine and nitric okside levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma and primer open angle glaucoma. . *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2005**; 243:677-683.
119. **Jünemann AG, Von Ahsen N, Reulbach U.** C 677T variant in the methylenetetrahydropholate reductase gene is a genetic risk factor for primer open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* **2005**; 139:721-723.
120. **Allingham RR, Lofstdottir M, Gotfredsdottir MS.** Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol* **2001**; 85:702-707.
121. **Ringvold A, Blika S, Sandvic L.** Pseudoexfoliation and mortality. *Acta Ophthalmol Scand* **1997**; 75:255-256.
122. **Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D.** Cardiovascular and serebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* **2000**; 129:83-86.
123. **Hiller R, Sperduto R, Krueger DE.** Pseudoexfoliation intraocular pressure, and senile lens changes in a population based survey. *Arch Ophthalmol* **1982**; 100:1080-1082.

124. **Hirvela H, Luukinen H, Laatikainen L.** Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly Finland. A population based study. *Ophthalmology* **1995**; 102:108-117.
125. **Hietanen J, Kivela T, Vesti E, Tarkkainen A.** Exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol* **1992**; 70:440-446.
126. **Kaljurand K, Puska P.** Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol* **2004**; 82:259-263.
127. **Puska P.** Lens opacity in unilateral exfoliation with or without glaucoma. *Acta Ophthalmol* **1994**; 72:290-296.
128. **Arnarrson A, Jonasson F, Sasaki H, Ono M, Jonsson V, Kojima M, Katoh N, Sasaki K.** Risk factors for nuclear lens opacifications: The Reykjavic eye study. *Dev Ophthalmol* **2002**; 35:12-20.
129. **Rouhiainen H, Terasvirta M.** Presence of pseudoexfoliation on clear and opacified crystalline lenses in an aged population. *Ophthalmologica* **1990**; 204:67-70.
130. **Lumme P, Laatikainen L.** Exfoliation syndrome and cataract extraction. *Am J ophthalmol* **1993**; 116:51-55.
131. **Drolsum R, Haaskjold E, Davanger M.** Results and complications after cataract extraction in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* **1993**; 71:771-776.
132. **Mizuno K, Hara S, Ishiguro S, Takei Y.** Acid phosphatase in eyes with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* **1980**; 89:482-489.
133. **Smolenska-Janicova D, Bernacka K.** Studies on the relationship between exfoliation syndrome and autoimmunity.III Results of aqueous investigation. *Klin Oczna* **1982**; 84:99-100.
134. **Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A.** Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* **2002**; 134:879-883.
135. **Goder GJ, Rechlin RG.** Exfoliation in Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol* **1988**; 184:44-47.
136. **Puska P, Sassi R, Tarkkainen A.** Image analysis to improve diagnosis of exfoliation. *Acta Ophthalmol Scan* **2000**; 78:58-60.
137. **Înazumi K, Takahashi D, Taniguchi T, Yamamoto T.** Ultrasound biomicroscopic classification of zonules in exfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* **2002**; 46:502-509.
138. **Guo S, Gewirtz M, Thacker R, Reed M.** Characterizing pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* **2006**; 32:614-617.
139. **Drolsum R, Haaskjold E, Davanger M.** Pseudoexfoliation and extracapsular cataract extraction. *Acta ophthalmol* **1993**; 71:765-770.
140. **Shastri R, Vasavata A.** Phacoemulsification in indian eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **2001**; 27:1629-1637.
141. **Küchle M, Viestenz A, Martus P, Handel A, Junemann A, Naumann GOH.** Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* **2000**; 129:281-285.

142. **Guzek JP, Holm M, Cotter JB.** Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology* **1987**; 94:461-466.
143. **Naumann GOH, Kuchle M, Schonnherr U.** Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extracapsular cataract extraction. The Erlangen Eye Information Group *Fortscher Ophthalmol* **1989**; 86:543-545.
144. **Conway RM, Schlötzer Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GOH.** Pseudoexfoliation syndrome: pathologic manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clin Exp Ophthalmol* **2004**; 32:199-210.
145. **Vannas A.** Fluorescein angiography of the vessels of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule, capsular glaucoma and some other forms of glaucoma. *Acta Ophthalmol* **1969**; 105:1-75.
146. **Drolsum D, Davanger M, Haaskjold E.** Long term follow up after deep sclerotomy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* **2006**; 84:502-506.
147. **Zetterström C, Lundvall A, Oliverstedt G.** Exfoliation syndrome and heparin surface modified intraocular lenses. *Acta Ophthalmol* **1992**; 70:91-95.
148. **Katsimpris JM, Petrapoulos IK, Apostolakis K, Feretis D.** Comparing phacoemulsification and extracapsular cataract extraction in eyes with pseudoexfoliation syndrome, small pupil, and phacodonesis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **2004**; 221:328-333.
149. **Nagashima RJ.** Decreased of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **2004**; 30:127-131.
150. **Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O.** Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J cataract Refract Surg* **2005**; 31:1002-1005.
151. **Jehan FS, Mamalis N, Crandall AS.** Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in pseudoexfoliation patients. *Ophthalmology* **2001**; 108:1727-1731.
152. **Masket O, Osher RH.** Late complications with intraocular lens dislocation after capsulorhexis in pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **2002**; 28:1481-1484.
153. **Moreno Montanes J, Rodriguez Conde R.** Capsular tension ring in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **2002**; 28:2241-2242.
154. **Bialasiewicz AA, Wali U, Shenoy R, Al Saeidi R.** Patients with secondary open angle glaucoma in pseudoexfoliation syndrome among a population with high prevalence of PEX: clinic findings and morphological and surgical characteristics. *Ophthalmology* **2005**; 102:1064-1068.
155. **Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH.** Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open angle glaucoma: a morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1995**; 36:1750-1764.
156. **Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P.** Correlation of pseudoexfoliation material and optic disc damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1997**; 38:2435-2446.
157. **Cobb CJ, Blanco G, Spaeth GL.** Exfoliation syndrome angle characteristics: a lack of correlation with amount of disc damage. *Br J Ophthalmol* **2004**; 88:1002-1003.

158. **Yüksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Çağlar Y.** Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology* **2001**; 108:1043-1049.
159. **Harju M, Vesti E.** Blood flow of optic nerve head and peripapiller retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2001**; 239:271-277.
160. **Ocakoğlu O, Koyluoğlu N, Kayıran A, Tamçelik N, Ozkan S.** Microvasculer blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* **2004**; 82:49-53.
161. **Netlan PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR.** Elastosis of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* **1995**; 102:878-886.
162. **Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C.** Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a three year follow up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **1999**; 237:457-462.
163. **Konstas AGP, Stewart WC, Stromman GA.** Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Surg Lasers* **1997**; 28:111-117.
164. **Konstas AGP, Mantziris DA, Stewart WC.** Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open angle glaucoma *Arch Ophthalmol* **1997**; 115:182-185.
165. **Lanzl IM, Merte RL, Graham AD.** Does head position influence anterior chamber depth in pseudoexfoliation syndrome? *J Glaucoma* **2000**; 9:214-218.
166. **Teus MA, Castejon MA, Calvo MA.** Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliation and in primary open angle glaucoma. *Ophthalmology* **1998**; 105:2225-2229.
167. **Gümüş K, Bozkurt B, Sönmez B, İrkeç M, Orhan M, Saraçbaşı O.** Diurnal variation of intraocular pressure and its correlation with retinal nerve fiber analysis in Turkish patient with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2005**; 2:1-7.
168. **Bergea B, Bodin L, Svedberg B.** Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open angle glaucoma. *Ophthalmology* **1999**; 106:997-1004.
169. **Altınbaş Ö, Yüksel N, Karabas VL, Çağlar Y.** Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* **2004**; 14:495-500.
170. **Shihadeh W.** Abstract. *ARVO meetings* **2005**.
171. **Grodum K, Heijl AB, Bengtsson B.** Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without exfoliation syndrome. *Ophthalmology* **2005**; 112:386-390.
172. **Konstas AGP, Mylopoulos N, Karabatsas CH.** Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005 compared to timolol maleate 0.5 as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye* **2004**; 18:893-899.
173. **Threlkelt AB, Hertzmark A, Sturman RD.** Comparative study of the efficacy of argon laser trabeculoplasty for exfoliation and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* **1996**; 5:311-316.
174. **Jacobi PC, Kriegelstein GK.** Trabecular aspiration a new method to treat pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1995**; 36:2271-2276.

175. **Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, Schlote T.** Trabecular aspiration in pseudoexfoliation glaucoma surgery to primarily reduce intraocular pressure. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **2002**; 219:353-355.
176. **Drance SM.** The coefficient of scleral rigidity in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* **1960**; 63:668-674.
177. **Goldmann H, Schmidt T.** Über applanationstonometrie. *Ophthalmologica* **1957**;134:221-242.
178. **Ehlers N, Bramsen T, Sperling S.** Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* **1975**; 53:34-43.
179. **Sing-Ravinder P, Ivan F, Stuart GL.** Central corneal thickness, tonometry and ocular dimensions in glaucoma and ocular hypertension.
180. **Doughty M, Zaman M.** Human corneal thickness measures. A review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* **2000**; 44:367-408.
181. **Schmidt T.** The clinical application of the Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol* **1960**; 49:967-987.
182. **Leon W, Weiser J, Stinnet S.** Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:17-21.
183. **Aghaian E, Choe J, Lin S, Stamper L.** Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, african Americans and Japanese in Glaucoma Clinic. *American acedemy of ophthalmology* **2004**; 111:221-2219.
184. **Autzen T, Bjornstrom L.** Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol* **1991**; 69:251-252.
185. **Mohammed AW, Evelyn AP, Bell NP, Coats DK.** Corneal thickness in childeren. *Am J Ophthalmol* **2005**; 138:744-748.
186. **Brand JD, Beier JA, Gordon MO.** Central corneal thickness in ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* **2001**; 108:1778-1788.
187. **Alsbrirk PH.** Corneal thickness age variation, sex differences and oculometric correlation. *Acta Ophthalmol* **1978**; 56:95-104.
188. **Foster PJ, Wong JS, Wong E.** Acurracy of clinical estimates of intraocular pressure in chinese eyes. *Ophthalmology* **2000**; 107:1816-1821.
189. **Akman A, Yaylalı V, Ünal M.** Santral kornea kalınlığı ve non kontakt tonometri. *MN Oftalmoloji* **2000**; 7:240-242.
190. **Demirbay PD, Asyalı ŞA, Tuna T.** Primer açık açılı glokomlu, oküler hipertansiyonlu ve normal gözlerde santral kornea kalınlığı. *MN Oftalmoloji* **2000**; 7:237-239.
191. **Wolfs RCW, Klaver CCV, Vingerling JR, Grobbee DEi Hoffman A, Jong P.** Distrubition of the central corneal thickness and its association with intraocular pressure. The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* **1997**; 123:767-772.

192. **Morgan AJ, Halper J, Hosking SL, Glimartin B.** The effect of corneal thickness and corneal curvature on pneumotonometer measurements. *Curr Eye Res* **2002**; 25:107-112.
193. **Arıtürk N.** Glokomda santral kornea kalınlık ölçümü ve önemi. *Glokom- katarakt dergisi* **2006**; 1:1-6.
194. **Sobottka V, Böhnke M, Mojon DS.** Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* **2001**; 85:792-795.
195. **Shih CY, Ziviv JG, Trokel SL, Tsai JC.** Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:1270-1275.
196. **Yağcı R, Ekşioğlu Ü, Yalvaç I, Midillioğlu I.** Pimer açık açılı glokom, psödoeksfoliyatif glokom ve normal bireylerde merkezi kornea kalınlığı. *T Oft Gaz* **2004**; 13:170-74.
197. **Bechmann M, Thiel MJ, Roesen B, Stephanie U, Ulbig MW, Ludwig K.** Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. *Br J Ophthalmol* **2000**; 84:1233-1237.
198. **Nagasa H, Woessner JF.** Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* **1999**; 274:491-494.
199. **Visse R, Nagase H.** Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure function and biochemistry. *Circ Res* **2003**; 92:827-839.
200. **Kerrigan JJ, Mansell JP, Sandy JR.** Matrix turnover. *J Orthod* **2000**; 27:227-223.
201. **John A, Tuszynski G.** The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res* **2001**; 7:14-23.
202. **Mohammed FF, Smookler DS, Khokha R.** Metalloproteinases, inflammation and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2003**; 62:43-47.
203. **Seki M.** Membran type 1 matrix metalloproteinases a key enzyme for tumor invasion. *Cancer Lett* **2003**; 194:1-11.
204. **Brew K, Dinakarandian D, Nagase H.** Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* **2000**; 1477:267-283.
205. **Sivak JM, Fini ME.** MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Progress in Retinal and Eye Research* **2002**; 21:1-14.
206. **Sobrin L, Lin Z, Monroy DC.** Regulation of MMP-9 activity in humor tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest ophthalmol Vis Sci* **2000**; 41:1703-1709.
207. **Kumagai N, Yamamoto K, Fukuda K.** Active matrix metalloproteinases in tear fluid of individuals with vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 110:489-491.
208. **Vaaloma M, Leivo T, Saarialho U.** Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1,-2,-3,-4) in normal and aberrant wound healing. *Hum Pathol* **1999**; 30:795-892.
209. **Ye HQ, Maeda M, Yu FS.** Differential expression of MT 1-MMP and collagenase III genes in normal and Wounded rat corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2000**; 41:2894-2899.

210. **Barletta JP, Angela G, Balch KC.** Inhibition of pseudomonal ulceration in rabbit corneas by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1996**; 37:28-28.
211. **Dursun D, Kim M, Solomon A, Pflugfelder SC.** Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase 9, Doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol* **2001**; 132:8-13.
212. **Nishida Ti Tanaka T.** Extracellular matrix and growth factors in corneal wound healing. *Curr Opin in Ophthalmol* **1996**;7:2-11.
213. **Gabisson EE, Chastang P, Menashi S.** Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac. *American Academy of Ophthalmology* **2003**; 110:1626-1631.
214. **Smith VA, Hoh HB, Littleton M.** Over expressions of gelatinase and activity in keratoconus. *Eye* **1995**; 9:429-433.
215. **Shigeo T, Wormstone M, Marcantonio J.** Induction of MMP-2 and MMP-9 Following stress to the lens. *Exp Eye Res* **2000**; 71:591-597.
216. **Van Buskirk EM, Cioffi GA.** Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* **1992**; 113:447-452.
217. **Brown D, Hamdi H, Bahri S, Kenny MC.** Characterization of an endogenous metalloproteinase in the vitreous. *Curr Eye Res* **1994**; 13:639-647.
218. **Plantner JJ, Smine A, Quinn TA.** Matrix metalloproteinase and metalloproteinase inhibitors in human interphotoreceptor matrix and vitreous. *Curr Eye Res* **1998**;17:132-140.
219. **Weber BH, Vogt G, pruet RC, Stohr H, Felbor U.** Mutations in tissue inhibitor of metalloproteinase -3 (TIMP-3) In patients with Sorby's Fundus dystrophy. *Nat Genet* **1994**; 8:352-356.
220. **Sommer A, Tielsch JM, Katz J.** Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Study. *Survey Arch Ophthalmol* **1991**; 109:1090-1095.
221. **Plange N, Remky A, Arend O.** Colour doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* **2003**; 87:731-736.
222. **Plange N, Kaup M, Weber A, Remky A, Arend.** Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:195-201.
223. **Lieb WE, Cohen SM, Merton DA.** Color doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* **1991**; 109:527-531.
224. **Taylor KJ, Holland S.** Doppler US Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology* **1990**; 174:297-307.
225. **Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L.** Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* **1999**; 18:669-687.

226. **Pourcelot L.** Indications de l'ultrasonographie Doppler dans l'étude des vaisseaux périphériques. *Revue du Praticien* **1975**; 25:4671-4680.
227. **Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho HS, Lee CH, Kook MS.** Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2007**; 48:104-111.
228. **Ghergel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J.** Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Glaucoma* **2000**; 130:597-605.
229. **Wolf S, Arend O, Haase A.** Retinal hemodynamics in patients with open angle glaucoma. *Ger J Ophthalmol* **1995**; 4:279-282.
230. **Yin ZQ, Vaegan A, Millar TJ.** Widespread choroidal insufficiency in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* **1997**; 6:23-32.
231. **Duijm HFA, Thomas J, Van Den Berg TP, Greve EL.** A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* **1997**; 123:644-656.
232. **Yamazaki Y, Dreance SM.** The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* **1997**; 124:287-295.
233. **Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M.** Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* **2003**; 121:1711-1715.
234. **Martinez A, Sanches M.** Predictive value of color doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* **2005**; 83:716-722.
235. **Harris H, Joos K, Kay M.** Acute intraocular pressure elevation with scleral suction: effects on retrobulbar hemodynamics. *Br J Ophthalmol* **1996**; 80:1-5.
236. **Joos KM, Kay MD, Pillunat LE.** The effect of acute intraocular pressure changes on short posterior ciliary artery hemodynamics. *Br J Ophthalmol* **1999**; 83:33-38.
237. **Spirodon G, Gartzos C, Maria S, Konstantis M, Aggelos S, Georgios K.** Comparative results of central corneal thickness measurements in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **2008**; 39:17-21.
238. **Recep Ö, Hasiripi H, Çağl N, Sarikatipoğlu H.** Relation between corneal thickness and intraocular pressure measurement by non contact and applanation tonometry. *J Cataract Refract Surgery* **2001**; 27:1787-1791.
239. **Harris A, Werne A, Cantor LB.** Vascular abnormalities in glaucoma: from population based studies to clinic? *Am J Ophthalmology* **2008**; 145:595-597.
240. **Satılmış M, Orgül S, Doubler B, Flammer J.** Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* **2003**; 135:664-669.
241. **Zeits O, Galambos P, Wagenfeld L.** Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* **2006**; 90:1245-1248.
242. **Yüksel N, Karabaş VL, Demirci A, Arslan A, Altıntaş O, Çağlar Y.** Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with exfoliation or primary open angle glaucoma. *Ophthalmologica* **2001**; 215:424-429.

- 243.**Detorakis ET, Actharapoulos KA, Dropkanaski E, Kozobolis VP.** Hemodynamic evolution of the posterior ciliary circulation in exfoliation syndrome and axfoliation glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* **2007**; 245:516-521.
- 244.**Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AGP, Naumann GOH.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primer open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**; 44:117-1025.
- 245.**AndoH, Twining SS, Yue BYJT.** MMPs and proteinase inhibitors in the human aquaous humour. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1993**; 34:3541-3548.
- 246.**Kee C, Son S, Ahn BH.** The relationship between gelatinase A activity in aqueous humour and glaucoma. *J Glaucoma* **1999**; 8:51-55.
- 247.**Digirolamo N, Verma MJ, Mc Cluskey PJ, Lloyd A, Wakefield D.** Increased matrix metalloproteinases in the aquaous humour of patients and experimental animals with uveitis. *Curr Eye Res* **1996**; 15:1060-1068.
- 248.**Maatta M, Tervahaltiala T, Harju M.** Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primer open angle glaucoma, exfoliation syndroma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* **2005**; 14:64-69.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Neşe Çetin Doğan

Doğum tarihi ve yeri : 12-07-1978 Gaziantep

Medeni Durumu : Evli

Adres : Beyazevler mah. 22 sok. çamlık sitesi A blok 10/20
Seyhan/ Adana

Telefon : 03222272204

Faks : -

E.posta : nesecetin2003@yahoo.com
drnesecetindogan@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları AD, Adana

Dernek Üyelikleri : Türk Oftalmoloji Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce

Diğer Hususlar : -