T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU, PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMU VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA VİTREORETİNAL ARAYÜZ HASTALIKLARININ SIKLIĞININ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. UĞUR ALTUNOK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2024

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU, PSÖDOEKSFOLİYASYON GLOKOMU VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA VİTREORETİNAL ARAYÜZ HASTALIKLARININ SIKLIĞININ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. UĞUR ALTUNOK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURŞEN YÜKSEL

ETİK KURUL ONAYI: KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GOKAEK-2024/05.04 2024/45

2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……5
KISALTAMALAR……6
TABLO LİSTESİ……8
ŞEKİL LİSTESİ……9
1. GİRİŞ VE AMAÇ…….....11
2. GENEL BİLGİLER …….....12
2.1. PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU…….....13
2.1.2.TARİHÇE……...13
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ…….....14
2.1.4.ETYOPATOGENEZ…… .16
2.1.5.PSÖDOEKSFOLİYASYON MATERYALİNİN MORFOLOJİSİ…….....28
2.1.6.PSÖDOEKSFOLİYASYON MATERYALİNİN BİYOKİMYASI……..28
2.1.7. PSÖDOEKSFOLYASYONDA PROTEOMİK VE METABOLOMİK……..29
2.1.8. PSÖDOEKSFOLYASYON KLİNİĞİ VE OKÜLER İLİŞKİLER……..29
2.2.PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM……36
2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ……..36
2.2.3.SEMPTOM VE KLİNİĞE BAŞVURU…….....36
2.2.4.RİSK FAKTÖRLERİ…….37
2.2.5.GENETİK……...41
2.2.6.PATOFİZYOLOJİ ……42
2.2.7. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA MUAYENE…….50
2.2.8. GLOKOMDA TANISAL TESTLER…….....55
2.3.VİTREORETİNAL ARAYÜZ HASTALIKLARI……..…..63
2.3.1.Vitreus …….....63
2.3.2.Vitreoretinal arayüz…….……64
2.3.3.Posterior Vitreus Korteksi ……..……64
2.3.4.İç Limitan Membran……64
2.3.5.Yaşlanma Süreci ve Normal PVD…….……..65
2.3.6.Vitreomaküler Adezyon…….…….68
2.3.7.Anormal Posterior Vitre Dekolmanı…….……..68
2.3.8.Vitreomaküler Traksiyon Sendromu……70
2.3.9.Epiretinal Membran…….……71
2.3.10.Tam Kat Maküler Delik……74
2.3.11.Lameller Maküler Delik……..…….....75
2.3.12. Maküler Psödodelik……..76
3.GEREÇ VE YÖNTEM…….…….....78
4.BULGULAR……..……84

5.TARTIŞMA…….……...107
6.SONUÇ……..……..117
7.ÖZET…….…....119
8.ABSTRACT…….…..122
9.KAYNAKÇA……..124

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi çalışmamın tamamlanmasında değerli katkıları bulunan birçok kişiye şükranlarımı sunmak isterim.

İlk olarak, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nurşen Yüksel'e en derin şükranlarımı sunuyorum. Kendisi, eğitime ve hastalarına gösterdiği özenle, nazik yaklaşımı ve desteğiyle, akademik yolculuğumda bana ışık tuttu.

Sayın Prof. Dr. Levent Karabaş'a, engin cerrahi deneyimlerini paylaşma konusundaki cömertliği için teşekkür ederim. Kendisinin her bir ameliyatı, benim için adeta bir ders niteliğindeydi ve bu bilgi hazinesinden faydalanma şansına eriştiğim için kendimi şanslı hissediyorum.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Dilara Pirhan'a, gösterdiği içten yaklaşım ve samimiyeti için minnettarım. Kendisi, sadece bir hoca değil, aynı zamanda bir arkadaş gibi yaklaşarak, uzmanlık eğitim sürecinin zorluklarında bana destek oldu.

Sayın Doç. Dr. Sevgi Subaşı'na, mesleki etik ve hasta bakımı konusundaki örnek tutumu için şükranlarımı sunarım. Kendisi, bir hekimin sahip olması gereken değerleri en güzel şekilde temsil ederek bana örnek oldu.

Sayın Doç. Dr. Büşra Yılmaz Tuğan'a, bana gösterdiği sonsuz destek ve emek için minnettarım. Kendisi, tez çalışmam boyunca her adımımda yanımda oldu ve akademik gelişimime karşılığı ödenemeyecek katkılarda bulundu.

Son olarak, Sayın Doç. Dr. Ecem Önder Tokuç'a, eğitimime yaptığı değerli katkılar için müteşekkirim. Rehberliği, mesleki becerilerimin gelişiminde önemli rol oynadı.

Buradaki çok saygıdeğer hocalarımın her biri, yalnızca bilimsel bilgi aktarımında bulunmakla kalmamış, aynı zamanda mesleki etik ve insani değerlerin önemini de her zaman vurgulamışlardır. Onların rehberliğinde geçen bu süreç, sadece akademik bir eğitim değil, benim için aynı zamanda kişisel ve profesyonel bir gelişim yolculuğu olmuştur.
Bu vesileyle, bana bu imkanı sağlayan üniversiteme, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım kliniğimizin değerli personel ve hemşirelerine ve bu süreçte yanımda olan tüm arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak bütün sıkıntılarımın ortağı ve en yakın dostum, sevgili eşim Ayşe Altunok'a ve varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili kızım Eliz Defne Altunok'a, hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

BMO: Bruch membran açıklığı

C/D : Çukurluk/disk oranı

DRP: Diyabetik retinopati

ECM: Ekstraselüler matriks

ERM: Epiretinal membran

FFA: Fundus flöresein anjiografi

GAT: Goldmann aplanasyon tonometri

GİB: Göz içi basıncı

IVTSG: Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu

LC: Lamina kribroza

LMD: Lameller maküler delik

LOXL1: *lysyl oxidase like 1*

MPD: Maküler psödodelik

NRR: Nöroretinal Rim

OD: Optik disk

OHT: Oküler hipertansiyon

OHTS: Oküler hipertansiyon tedavi çalışması

OKT: Optik koherens tomografi

OPB: Oküler perfüzyon basıncı

OSB: Optik sinir başı

PAAG: Primer açık açılı glokom

PE: Psödoeksfoliyasyon

PEG: Psödoeksfoliyasyon glokomu

PES: Psödoeksfoliyasyon sendromu

PVD: Posterior vitre dekolmanı

RGH: Retinal gangliyon hücresi

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

RVO: Retinal ven oklüzyonu

TKMD: Tam kat maküler delik

VMA: Vitreomaküler adezyon

VMT: Vitreomaküler traksiyon

VRAH: Vitreoretinal arayüz hastalıkları

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

İLM: İç limitan membran

İSOS: İç Segment/Dış Segment Kavşağı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer Açık Açılı Glokom Patogenezinde Rol Oynayan Genler

Tablo 2. Göz gruplarındaki hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri (n: 977, Çalışılan hasta sayısı)

Tablo 3. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması (N:1546; Çalışılan Göz)

Tablo 4. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Bulguları (N:1546; Çalışılan Göz)

Tablo 5. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede VRAH, PVD ve ERM Varlığı ile ERM Evre Değerlerinin Karşılaştırılması (n:1546; Çalışılan Göz)

Tablo 6. 6 ay ve üzerinde takip süresi olan gözlerin ilk ve son muayenede VRAH, PVD ve ERM varlığı ile ERM evrelerinin karşılaştırılması (n: 541 Göz)

Tablo 7. Kaplan Meier Analizi ile Göz Gruplarındaki Epiretinal Membran Gelişimi veya Progresyonunun Karşılaştırılması (n: 541 Göz, Takip Süresi 6 ay Üzeri Olanlar)

Tablo 8. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenedeki Lens Durumuna Göre Vitreoretinal Bulguların Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Tablo 9. Gruplardaki Gözlerin İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Glokom Cerrahisi Geçirme Durumuna Göre Vitreoretinal Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Tablo 10. İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Trabekülektomi Geçiren ve Geçirmeyen Gözlerin Vitreoretinal Arayüz Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546 Göz)

Tablo 11. İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Geçirilen Trabekülektomi Türlerine Göre Gözlerin Vitreoretinal Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Tablo 12. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenedeki Vitreoretinal Bulguları ile RSLT Değerleri Arasındaki İlişki (n: 1546, Göz)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Heidelber Spectralis OKT (Heidelber Engineering, Heidelberg, Germany) Cihazı ile Çekilmiş RSLT Görüntüsü.

Şekil 2. BMO-rim analizi. Sağ üst şekildeki mavi oklar BMO-MRW mesafesini göstermektedir.

Şekil 3. Heidelberg Spectralis OKT ile arka kutup kalınlık ve asimetri analizi

Şekil 4. Heidelberg Spectralis OKT ile gangliyon hücre tabakası analizi

Şekil 5. Kliniğimizden Evre 1 PVD olgusu

Şekil 6. Kliniğimizden Evre 2 PVD olgusu

Şekil 7. Kliniğimizden Evre 3 PVD olgusu

Şekil 8. Kliniğimizden Evre 4 PVD olgusu. Optik disk üzeri optik olarak boş görünmektedir.

Şekil 9. Kliniğimizden bir fokal VMA örneği.

Şekil 10. Kliniğimizden evre 1 VMT(soldaki resim) ve evre 3 VMT(sağdaki resim) örnekleri

Şekil 11. Kliniğimizden ERM olguları. Yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla evre 1, evre 2, evre3 ve evre 4 ERM.

Şekil 12. Kliniğimizden bir tam kat maküler delik olgusu.

Şekil 13. Kliniğimizden bir lameller maküler delik olgusu

Şekil 14. Kliniğimizden bir maküler psödodelik olgusu. Foevaya dik maküler kontur ile klasik maküler psödodelik görünümü.

Şekil 15. Göz gruplarına göre hasta sayısı dağılımları

Şekil 16. Gruplara göre göz sayısı dağılımları

Şekil 17. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene Görme Keskinliği (DEİGK, Snellen) Karşılaştırması

Şekil 18. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene RSLT Değerlerinin Karşılaştırması

Şekil 19. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene GİB Değerlerinin Karşılaştırmas

Şekil 20. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıklarının Dağılımı

Şekil 21. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıklarının Dağılımı (Yüzdelik)

Şekil 22. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıkları Olan Gözlerin Sayıları

Şekil 23. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Komplet PVD'si Olan Gözlerin Sayıları

Şekil 24. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede ERM'si Olan Gözlerin Sayıları

Şekil 25. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede VRAH oranları

Şekil 26. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede komplet PVD Oranları

Şekil 27. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede ERM Oranları

Şekil 28. Göz Gruplarındaki Epiretinal Membran Gelişimi veya İlerlemesini Değerlendiren Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bir asırdan fazla bir zaman önce keşfedilmiş bir hastalık olan ve hala akademik araştırmalara yoğun bir şekilde konu olan psödoeksfoliasyon sendromu (PES), vücutta neden olduğu önemli lokal ve sistemik etkiler dolayısıyla önemini daima korumaktadır. PES, gözün çeşitli bölgelerinde anormal fibrogranüler materyal birikintilerinin oluşumuyla karakterize, yaşa bağlı bir durumdur. Bu birikintiler, zamanla göz içi basıncını artırarak psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) gelişimine yol açabilir.

PES ve PEG'in, primer açık açılı glokom (PAAG) ile karşılaştırıldığında farklı klinik seyir ve prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, bu hastalıkların retina ve vitreus üzerindeki etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle vitreoretinal arayüz hastalıkları (VRAH) ile olan ilişkileri, araştırılmaya muhtaç bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde, optik koherens tomografi (OKT) teknolojisindeki ilerlemeler, VRAH'ın daha detaylı incelenmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler, PES, PEG ve PAAG hastalarında VRAH'ın prevalansını ve klinik özelliklerini karşılaştırmalı olarak inceleme fırsatı sunmaktadır. PES ve PEG'li gözlerde ERM prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.[1,2] Ancak bildiğimiz kadarıyla, PES, PEG ve PAAG'de VRAH'ın sıklığı ve klinik özellikleri hakkında kapsamlı karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, PES, PEG ve PAAG hastalarında VRAH'ın görülme sıklığını ve klinik özelliklerini kapsamlı bir şekilde araştırmaktır.Araştırmamızın, glokom hastalarının takip ve tedavisinde vitreoretinal arayüzün önemini vurgulaması ve göz hekimlerine bu hasta gruplarında daha bütüncül bir yaklaşım benimseme konusunda yol göstermesi beklenmektedir. Elde edilecek bulgular, PES, PEG ve PAAG hastalarının yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir ve gelecekteki araştırmalar için yeni perspektifler sunabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU

2.1.1.TANIM

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), yaş almayla birlikte ortaya çıkan ve genetik bir zemini bulunan sistemik bir elastik lif bozukluğudur. Çok sayıda intraoküler ve ekstraoküler dokuda elastotik materyalin aşırı üretimi ve birikmesi ile karakterizedir.

PES tanısı, tipik olarak lens ön kapsülü veya pupil kenarında karakteristik beyazımsı fibrogranüler materyalin biyomikroskop muayenesinde tespit edilmesi ile konulur. Bu sendromda lens ön kapsülü, iris damarları, iris stroması, pupiller marjin, kornea endoteli, silyer cisim, zonüller ve trabeküler ağ dahil gözün ön segmentindeki hemen hemen bütün dokularda, bahsedilen ekstraselüler fibriler materyalin birikimi meydana gelir.Bu materyalin ön segment yapılarında birikimi, trabeküler ağ hasarı nedeni ile sekonder açık açılı glokoma; pupiller ve silyer blok nedeni ile açı kapanması glokomuna; zonüler hasar nedeni ile fakodonesize, lens dislokasyonuna ve ekstrakapsüler katarakt cerrahisi sırasında arka kapsül rüptürüne ve dolayısıyla vitreus kaybına; kan-aköz bariyerinin yıkımı nedeniyle psödoüveite, posterior sineşiye, ön segment hipoksisine, zayıf ya da asimetrik pupil dilatasyonuna, melanin pigment dispersiyonuna; kornea endotel hasarı nedeni ile azalmış endotel sayısı ve korneal dekompansasyona neden olabilmektedir.[3–6]

PE materyalinin intraoküler yapılar haricinde göz kapağı, lakrimal gland, konjonktiva, ekstraoküler kaslar, orbita yağ dokusu ve orbita damarları gibi perioküler dokularda ve cilt, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekler gibi sistemik organlarda da depolandığı gösterilmiştir. PES, esasında sistemik bir hastalık olup, özellikle geçici iskemik atak, aort anevrizması, renal arter stenozu gibi kardiyovasküler hastalıklar, bozulmuş kognitif işlevler, Alzheimer hastalığı, sensörinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklar ve serebrovasküler morbidite riski ile birliktelik göstermektedir.[7,8]

2.1.2.TARİHÇE

John Gustaf Lindberg 1917 yılında PES'i ilk olarak tanımlayarak bu bulguyu özellikle subkapsüler katarakt ve glokom ile ilişkilendirdi.[9] Alfred Vogt, 1925-1930 yılları arasında yaptığı çalışmalar ile ön lens kapsülünde membranlar tespit ederek bunların lensin ön kapsülünden kaynaklandığını ve kronik glokoma neden olabileceğini öne sürdü. Bu durumu "lens ön kapsülünün eksfolyasyonu" ; neden olduğu glokomu ise ‘’kapsüler glokom ‘’olarak adlandırdı.[10–13]

Archimed Busacca, ilk ışık mikroskobu incelemesini 1927 yılında yaparak lens üzerindeki materyallerin küçük çalı veya mantar şeklindeki çıkıntılardan oluştuğunu gözlemledi. Bu materyal "Busacca depozitleri" olarak adlandırıldı. Busacca, materyalin lens kapsülünden pul pul dökülüyor gibi görünse de kapsülde hasar olmadığını fark etti.[14] Georgiana Dvorak-Theobald ise cam üfleyicilerinde görülen gerçek lens eksfolyasyonundan ayırmak için 1954 yılında "psödoeksfolyasyon" terimini önerdi. Birikimlerin ön kamara yapılarında, trabeküllerde ve Schlemm kanalında olduğunu ve göz içi basıncı artışına yol açtığını belirtti.[15] Sunde 1956 yılında yayınladığı makale ile "eksfolyasyon sendromu" terimini ilk öneren isimdir ve materyalin iris ile lens arasındaki yakın ilişki nedeniyle oluştuğunu savunmuştur.[16]

Elektron mikroskobunun gelişmesiyle Blackstad ve arkadaşları[17] tarafından 1960 yılında bu materyalin ilk elektron mikroskopik incelemesi yayınlandı. Materyalin heterojen olduğunu ve ince lifler ve filamentler içerdiğini gözlemlediler. Bertelsen ve arkadaşları[18] materyalin lensin preekvatoryal epitel hücreleri tarafından üretildiğini öne sürdü ve "fibrillopathia epitheliocapsularis" terimini kullandılar. Ashton ve arkadaşları ise[19], lens kapsülünün derin tabakasında bir yapısal anormallik olduğunu gösterdiler ve bu bölgeyi olası eksfolyasyon kaynağı olarak düşündüler.

Daha sonra Ringvold, PES materyalini iris damarlarının bazal membranında ve iris stromasında buldu. Ringvold, bazal membranın yapısındaki bozulmanın ve fibroblastların etrafındaki materyal yoğunluğunun, kollajen sentezi ve PES patogenezi arasında ortak bir yola işaret edebileceğini öne sürdü.[20,21] Daha sonraki yıllarda yine Ringvold[22,23] ve Speakman ve ark.[24] tarafından yapılan çalışmalar neticesinde PES’li gözlerde PE materyalinin limbal ve palpebral konjnktivada da mevcut olduğu gösterildi. Böylece PES materylinin göz dışındaki varlığı da gösterlişmiş oldu. 1979 yılında Eagle ve ark.[25]

materyali kısa posterior silyer arterin duvarında gözlemleyerek orbitadaki varlığını tanımladılar ve bazal membran ile ilişkisini vurgulayarak ‘’bazal membran eksfolyasyon sendromu ’’ terimini önerdiler. Daha sonraki çalışmalar, PE birikimlerini elastin, oksitalan ve fibrillin ile ilişkilendirdi ve PES'in bir tür "elastoz" olabileceği fikrini ortaya attı[26–29]. 1991 yılında Küchle[30] ve Schlötzer Schrehardt’ın[31] çalışmaları PES materyalinin ekstraoküler kaslarda, vorteks venlerinde, optik sinir kılıfında ve diğer ekstrabulber dokularda bulunduğunu gösterdi. 1990 yılında Streeten ve ark.[32] PES'li hastaların cilt biyopsilerinde PES materyali tespit ederek hastalığın sistemik doğasına dair güçlü bir kanıt sundu. 1992'de yapılan iki çalışma, hastalığın sistemik doğasını kesin olarak kanıtladı. Streeten ve ark.[33] tarafından yapılan çalışmada PES materyalinin akciğer, karaciğer, kalp ve idrar kesesinde bulunduğu gösterildi. Schlötzer- Schrehardt ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmada[34] ise cilt, kalp, akciğer, böbrek ve serebral meninkslerde PES materyali tespit edildi.

2007 yılına gelindiğinde ise hastalığın patogenizinin anlaşılması yolundaki önemli eşiklerden biri olarak, ‘’lysyl oxidase–like 1 (LOXL1) ‘’ gen mutasyonu tanımlandı. Bu konu genetik kısmında ayrıntılı bir şekilde tartışılacaktır.

2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ

2.1.3.1.Yaş ve Cinsiyet

PES yaşla birlikte sıklığı artan bir hastalıktır. 40 yaşın altında çok nadir görülür. Buna karşılık 60 yaş üstü bireylerin %25 kadarını etkilemektedir.[35] PES gelişimi ve cinsiyet arasındaki bağlantıya ilişkin literatürdeki yayınlarda çelişkili bulgular mevcuttur. Yayınların bir kısmı[36–40] kadınlarda daha sık olduğunu savunurken, bir kısmı[41–43] erkeklerde daha sık olduğunu ve bir diğer kısmı ise[44,45] cinsiyet farklılığının olmadığını savunmaktadır.

2.1.3.2. Coğrafya ve Etnik Köken

Günümüzde PES, araştırılan her ırk ve etnik grupta bulunmuştur.[46–49] PES bütün dünyada 70 milyondan fazla insanı etkilemektedir fakat prevalansı küresel olarak, popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir.[50]

Avrupa kıtasında en sık İzlanda, İsveç, Norveç ve Finlandiya gibi İskandinav ülkeleri ile birlikte Yunanistan ve Rusya'da görülmekte ve bu coğrafyalardaki 60 yaş üstü popülasyonun yaklaşık %20'sini etkilemektedir.[36,51–53] Orta Avrupa, İngiltere ve Almanya nispeten daha az etkilenmektedir. PES, İngiltere'de ve Almanya'da 60 yaş üstü popülasyonun sırası ile %4 ve %4,7 sini etkilemektedir.[54]

Etnik açıdan çeşitli nüfusa sahip olan Amerika'da PES'in sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bölgelere göre %0.4 ile %40 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.[55–57]

Avustralya'da farklı çalışmalarda %0.98 ile %4.7 arasında prevalans tespit edilmiştir.[37,58–60]

PES Afrika, Ortadoğu ve Doğu Asya'da da saptanmaktadır. Afrika'da coğrafi konuma göre %1,5 ile %7 arasında değişen sıklık oranları bildirilmiştir.[61–65]

Asya kıtasında ise Pakistan'da %6,45[66] Hindistan'da incelenen spesifik popülasyona ve bölgeye bağlı olarak %0,75 ila %24,4[67–72] İran'da ise %3,63 oranında PES bildirilmiştir.[73]

PES Doğu Asya ülkelerinde de görülmekle birlikte prevalansı genel olarak daha düşüktür. Japonya'da %2,8-%3,4[74,75] Kore'de %10.4 oranında PES sıklığı bildirilmiştir.[76] Doğu Asya'da en düşük oranlar %0.4 ve %0.55 ile Çin'den bildirilmektedir.[77,78]

Orta Doğuda bazı bölgelerde PES prevalansını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. PES prevalansı Suudi Arabistan'da %3,5[79]; Mısır'da %4,14[80]; Ürdün'de %4,9-%9,1 aralığında[81,82], Libya'nın doğusunda %14,1[83], Yemen'de %19,53[84]olarak bildirilmiştir.

Ülkemizden de PES prevalansı ile ilgili bir çok çalışma yayınlanmıştır. %5 ve %16,4 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.[44,85–89]

2.1.3.3.Bilateralite

PES genellikle klinik olarak tek taraflı olarak ortaya çıksa da histolojik olarak iki gözü de etkilediği bilinmektedir.[90] Klinik bilateralite ise yaşla birlikte artmaktadır.[90,91] PES'te unilateral tutulum olması daha sonraki bilateral tutulumun öncüsüdür ve iki taraflı PES'li hastalar, başlangıçta yalnızca bir gözü etkileyebilen, ardından diğer gözde gelişen glokom gelişme riski altındadır.[4]

2.1.4.ETYOPATOGENEZ

PES'in etyopatogenezi hususundaki güncel görüş, hastalığın, bireysel genetik yatkınlığı olan bireylerde birden fazla genin çeşitli çevresel ve yaşam tarzına ilişkin faktörlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıktığı yönündedir. Moleküler patofizyolojisi ise oldukça geniş ve komplekstir. Artmış oksidatif stres ve proinflamatuar sitokinler, değişmiş ekstraselüler matriks metabolizması, hatalı şaperon işlevleri nedeni ile hatalı protein katlanması, stres durumlarına hücresel cevapta disregülasyon ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içermektedir.[92–96]

2.1.4.1.ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Coğrafi Konum ve İklim: PES, kuzey enlemlerinde ve soğuk iklimlerde daha yaygındır. Örneğin, İskandinav ülkelerinde ve Amerika'nın kuzey eyaletlerinde daha yüksek görülme sıklığı, soğuk havanın ve güneş ışığı saatlerinin etkisini düşündürmektedir.[97,98] Düşük sıcaklıklar, PES'e özgü proteinlerin birikmesine yol açıyor olabilir.[99,100] Ancak, kuzey kutbunda yaşayan Eskimolarda PES'in nadir görülmesi[49] genetik faktörlerin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Güneş Işığına Maruz Kalma: Güneş ışığına maruz kalmanın da PES gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Yüksek rakımlı bölgelerde yaşayanlarda[43], açık havada çalışan[101] veya açık havada daha fazla zaman geçiren kişilerde[97] daha yüksek PES prevalansı gözlenmiştir.Ayrıca klimatik droplet keratopati ile PES arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur.[102] Deneysel olarak ise UV ışığa maruz bırakılan insan tenon fibroblast hücre kültüründe LOXL1 ve elastik proteinlerin ekspresyonunda önemli bir artış gösterilmiştir.[103] Bütün bunlar PES gelişiminde solar maruziyetin önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.4.2.DİYET

Çay ve Kahve Yüksek çay ve kahve tüketimi, PES riskini artırabilir. Kafeinin homosistein seviyelerini yükseltmesi, bu etkiye katkıda bulunuyor olabilir.[104,105]

Sigara: Sigara içenlerde PES daha yaygındır.[106]

Alkol: Uzun süreli alkol kullanımı da artmış PES riski ile ilişkilendirilmiştir.[107]

D vitamini: Düşük D vitamini seviyeleri ile PES arasında olası bir bağlantı olsa da, bu ilişki henüz tam olarak netleşmemiştir. Bazı çalışmalarda, PES hastalarında D vitamini seviyeleri ile ilişki gözlemlenememişken[108,109] bazı çalışmalarda[110] PES hastalarında daha düşük serum D vitamin düzeyleri saptanmıştır.

Sebze ve Meyve: Yüksek meyve ve sebze tüketimi, daha düşük PES riski ile ilişkilendirilmiştir.[40] Bu etki, sebze ve meyvelerde bulunan folatın homosistein metabolizmasındaki rolünden kaynaklanıyor olabilir.[111]

Vitamin A Metabolik Yolağı: A vitamininin bir metaboliti olan retinoik asit sinyal yolunun, PES hastalarının dokularında baskılandığı gösterilmiştir.[112] Ayrıca deneysel olarak retinoik asit sinyal yolunun inhibisyonunun, hücre kültürü üzerinde PES'e özgü proteinlerin üretimini artırabileceği gösterilmiştir.[113]

B vitaminleri ve Homosistein: PES hastalarında plazmada, aköz hümörde ve gözyaşı örneklerinde homosistein seviyeleri kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmaktadır.[114–118]Yüksek homosistein, oksidatif stres, inflamasyon ve anormal matriks metabolizması gibi PES ile ilgili çeşitli patolojik değişikliklere katkıda bulunabilmektedir.[92] Folik asit, B12 vitamini ve B6 vitamini, homosistein metabolizmasında rol oynamaktadır.[119] Bununla birlikte yapılan çalışmalar, PES ve PEG'in yüksek plazma homosistein ve düşük serum folat seviyeleri ile ilişkiliyken, serum B12 ve B6 vitamini seviyeleri ile ilişkili olmadığını göstermiştir.[120,121]

2.1.4.3.EKSTRASELÜLER MATRİKS METABOLİZMASI

Karaktersitik PES materyal birikintileri, mikrofibriller bileşenlerin aşırı üretimi ve düzensiz bir şekilde birleşmesinden kaynaklanır. Bu birikintiler elastin, fibrillin-1, fibulinler ve LOXL1 gibi elastik lif bileşenlerini içerir.

PES'te TIMP'lerin seviyeleri artarken MMP'lerin aktivitesi azalır, bu da dokularda ve aköz hümörde proteoliz dengesini bozarak eksfolyasyon materyalinin birikimine neden olabilir.[122–124] Bunun yanında PES'te ektraselüler matriks metabolizmasında görevli bazı genlerin upregüle olduğu gösterilmiştir. Bu genlerden bazıları fibrillin-1 (FBN1), latent TGF-β bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2), TGF-β1, TIMP'ler ve apolipoprotein D (APOD)'dir.[125,126]

Ayrıca versikan gibi glikozaminoglikanların aşırı birikimi, düzensiz glikozilasyon süreçlerinin de PES'in patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.[127]

Dönüştürücü büyüme faktörü- β1 (Transforming Growth Factor-β1) (TGF-β1): TGF-β1, hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen bir proteindir ve PES'li hastaların aköz hümöründe yüksek seviyelerde bulunur. TGF-β1'in eksfoliyasyon sendromunda LTBP-1, LTBP-2, tropoelastin, TGase-2 (tissue transglutaminase), clusterin ve LOLX1 gibi genlerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.[128] TGF-β1'in trabeküler ağda çapraz bağlayıcı (cross-linking) enzimler olan TGase-2, LOXL ve LOXL1'in ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir ve trabeküler ağın sertliğini bu genler aracılığıyla olumsuz etkilediği düşünülmektedir.[129]

Elastin (ELN): ELN, bağ dokularında fibril formunda bulunan bir ECM proteinidir. Elastinin yapıtaşı olan tropoelastin molekülleri LOX ve LOXL1 yoluyla elastine polimerize olur. PES hastalarında meydana gelen TGF beta upregülasyonu, hem ELN geninin ekspresyonunu hem de LOX ve LOXL1 genlerinin ekspresyonunu arttırır.[103,128,130–132] Bütün bunlar elastinin aşırı üretimine ve fibrogenezise yol açmaktadır.[95]

2.1.4.4. GENETİK FAKTÖRLER

PES patogenezinin genetik ayağı tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte PES ve PEG'in ortaya çıkışının altında çevresel faktörlerle birlikte poligenik kalıtımın birliktelik gösterdiği multifaktöriyel kompleks bir patogenez süreci yatmaktadır.

2.1.4.4.1 LOXL1(Lysyl oxidase-like 1)

LOXL1 geni tarafından üretilen protein, insan vücudunda bağ dokusunun oluşumunda önemli rol oynayan kollajen ve elastin proteinlerinin çapraz bağlanmasını sağlar.[133]

LOXL1 genindeki polimorfizmlerin PES ve PEG ile ilişkisi, dünya çapında yapılan çok sayıda çalışma ile detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu araştırmalar, çeşitli popülasyonlarda farklı polimorfizmlerin etkilerini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu varyantların hastalık için neden risk oluşturduğuna dair mekanizmalar hala bilinmemektedir, ancak anormal LOXL1 ekspresyon seviyelerini veya bozulmuş protein fonksiyonunu içerdiği öne sürülmüştür.[92]

LOXL1, PES ile ilişkili olduğu tespit edilen ilk gendir. Thorleifsson ve arkadaşları[134] İzlanda ve İsveç popülasyonlarında PES ve PEG ile anlamlı ilişki gösteren üç tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlamışlardır. Bu üç SNP rs1048661 (p.R141L), rs3825942 (p.G153D) ve rs2165241'dir.

Daha sonraki çalışmalarda Türk, Alman, Avusturyalı, İtalyan, Polonyalı, İspanyol, Yunan, Japon, Hint, Kore, ABD-Kafkas ve Suudi Arabistanlılar dahil olmak üzere dünya çapında çeşitli popülasyonlarda bu üç SNP'nin PES ile ilişkisi tutarlı bir şekilde ortaya konmuştur.[96,135]

Daha geniş araştırmalar neticesinde LOXL1 geninin promotör bölgesiyle ilgili varyantlar tanımlanmıştır. Örneğin bunlardan ikisi ABD'li beyazlarda gösterilen rs16958477 ve rs12914489 SNP'leridir.[136] Yine LOXL1 promotör bölgesi ile ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda, 2022 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada LOXL1 geninin promotör bölgesinde yer alan rs48886761, rs4886467, rs4558370, rs4461027, rs16958477 ve rs12914489 olmak üzere altı polimorfizmin Uygur Türk popülasyonunda PES ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu polimorfizmlerden son ikisi yukarıda bahsedilen ve beyaz Amerikalılarda risk alleli olan promotör bölge SNP'leridir.[137]

Alman, İtalyan ve Japon hastalar üzerinde yapılan genom çapında bir ilişkilendirme taraması, LOXL1'in intron 1 ve 2'sini kapsayan 3,5 kilobazlık polimorfik bir lokus tanımlamıştır. Bu polimorfizmlerden biri olan rs11638944:C>G'nin, LOXL1'in ekspresyon seviyelerini etkilediği ve sonuç olarak LOXL1 mRNA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.[138] Alternatik eklenme genetikte önemli bir post-transkripsiyonel düzenleme mekanizmasıdır. Bu süreç, tek bir gen tarafından kodlanan pre-mRNA'dan farklı olgun mRNA moleküllerinin üretilmesine olanak sağlar. Bir genin eksonlarının farklı kombinasyonlarda bir araya getirilmesiyle birden fazla mRNA varyantının oluşturulmasıdır. Bu süreç, protein çeşitliliğini artırır ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.[139] Buradaki alternatif olarak eklenmiş LOXL1 transkripti (LOXL1-a), gen ifadesi düzenlemesinin yaygın bir posttranskripsiyonel mekanizması olan NMD ile ilişkilendirilmiştir. Nonsense-mediated decay (NMD), genetik düzenlemede önemli bir rol oynayan evrimsel olarak korunmuş bir RNA kalite kontrol mekanizmasıdır. NMD'nin temel işlevi, prematüre (erken) sonlandırma kodonu (PTC) içeren hatalı mRNA'ları tespit edip yıkıma uğratarak potansiyel olarak zararlı olabilecek kısaltılmış proteinlerin üretimini engellemektir.[140] Dolayısıyla sözü geçen risk allelinin

taşıyıcılarının hücre ve dokularında, bu iki mekanizmanın sonucu olarak, LOXL1 gen ekspresyon seviyelerinin %40-50 civarında aşağı regülasyonu tespit edilmiştir.[138] Takip eden bir çalışmada, NMD'ye duyarlı bu alternatif ekleme mekanizmasının, TGF-β1, UV-B ışığı, oksidatif stres, mekanik stres, retinoik asit ve kafein gibi çeşitli PES ile ilişkili stres faktörlerine maruz bırakılma neticesinde modüle edilebileceği gösterilmiş ve dolayısıyla LOXL1 mRNA ekspresyonunun ve protein seviyelerinin azalabileceği gösterilmiştir.[141] Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta bulunmaktadır. Normalde bu stres faktörleri LOXL1 ekspresyon seviyelerini ve elastik proteinleri upregüle eder.[103] Fakat rs11638944:C>G varyantı varlığında bu moleküller yukarıda bahsedilen mekanizma ile downregüle edilmektedir. LOXL1 ekspresyonunun ve enzim aktivitesinin hastalığın evresine ve dokuya göre farklılık göstereceği ileride anlatılacaktır.

Derin yeniden dizileme çalışmaları, LOXL1 genindeki nadir varyasyonları da ortaya çıkarmıştır. Örneğin rs7173049:A>G varyantı tüm popülasyonlarda koruyucu bir etki göstermektedir. Bu varyant, ISLR2 ve STRA6 genlerinin ekspresyonunu artırarak koruyucu etki sağlar. Her iki gen de, STRA6 reseptör güdümlü retinoik asit sinyal yolunun diğer temel bileşenleri ile birlikte PES hastalarının dokusunda önemli ölçüde aşağı regüle edilmiştir. PES ile ilgili hücre tiplerinde retinoik asit sinyalinin inhibisyonu, LOXL1, TGF-ß1 ve PES ile ilişkili birçok matris geninin in vitro olarak önemli ölçüde yukarı regülasyonuna neden olmuştur. Tersine, all-trans retinoik asit uygulanarak yolun uyarılması, bu genlerin ifade düzeylerini düşürmüştür. Bu bulgular, PES hücrelerinde ve dokularında bozulmuş bir A vitamini metabolizmasının ve azalmış retinoik asit sinyalinin, PES ile ilgili genlerin transkripsiyonel yukarı regülasyonunda ve PES ile ilişkili fibrozda nedensel olarak rol oynayabileceğini göstermiştir.[93,112]

Yine derin yeniden dizileme çalışmaları neticesinde Japonlarda bulunan LOXL1 p.Y407F varyantının, PES'e karşı 25 kat koruma sağladığı keşfedilmiştir.[89] Bu varyantın insan lens epitel hücrelerinde eksprese edilmesi, nadir p. 407F alelinin, temel p. 407Y aleline kıyasla ECM proteinlerinde artış (elastin ve fibrillin-1'de artışa neden olduğu in vitro olarak gösterilmiştir) ve hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonunun artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da koruyucu etkiye hücre dışı matriks stabilizasyonunun aracılık edebileceğini düşündürmektedir.[89,93,96]

PES'te LOXL1'in ekspresyon seviyesi ve enzim aktivitesi, doku konumuna ve hastalık evresine bağlı olarak artmış veya azalmış görünmektedir. Lens kapsülü ve silyer cisim gibi ön segment dokularında hastalık seyrinin erken dönemlerinde LOXL1 ekspresyonunun geçici olarak upregüle olduğu fakat PEG'in ileri glokomatöz evresinde ekspresyonunda azalma olduğu kaydedilmiştir.[92,96] Erken evrelerdeki bu upregülasyon neticesinde fibrotik matriks şekillenmesi ve nihayetinde aköz çıkış yollarında mikrofibriler yapıların neden olduğu anormal matriks birikimi meydana gelir. Bu fibrotik süreç, PES hastalarının aköz hümöründe bulunan TGF-ß1 ve IL-6 gibi profibrotik tetikleyici faktörler tarafından da uyarılabilir.[92] Bununla birlikte LOXL1 ekspresyonu ve matris moleküllerinin in vitro sentezinin oksidatif stres, UV ışığı, hipoksi ve yüksek TGF-β1 konsantrasyonuna bağlı olarak arttığı zaten gösterilmiştir.[103] Buna karşılık, lamina cribrosa ve peripapiller sklera gibi arka segment dokularında ve aort duvarı dahil ekstraoküler dokularda LOXL1 ekspresyonunun downregüle olduğu hastalığın erken aşamalarında dahi gösterilmiştir.[96,142] LOXL1 enzim aktivitesinin azalması, elastin oluşumunda ve/veya elastin bakımında bozulmaya neden olabilir.[136] Böylece düşük LOXL1 seviyesinin elastin lif homeostazını bozduğu ve lamina cribrosa ve kan damarı duvarları gibi elastik açıdan zengin dokuların elastotik dejenerasyonuna ve biyomekanik özelliklerinin değişmesine neden olarak glokom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir.[92,143] Özetle LOXL1'in düzensiz ekspresyonu ve aktivitesi hem fibrotik hem de elastotik-dejeneratif bağ dokusu bozukluklarıyla ilişkilidir. Ayrıca LOXL1'in düzensiz ekspresyonu ve aktivitesinin aort anevrizması ve pelvik organ prolapsusu gibi elastotik dejeneratif bağ dokusu bozukluklarıyla ilişkilendirilmiş olması[92] da şaşırtıcı değildir.

2.1.4.4.2. Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanal Alt Birimi Alfa1 a (CACNA1A) Geni

Bu gen, P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa 1 alt birimini kodlar. rs4926244 polimorfizmi, PES ile ilişkilendirilmiştir. Bu polimorfizm, periferik kan hücrelerinde CACNA1A mRNA seviyelerini düşürebilir, ancak PES gözlerinde proteinin dağılımında veya ifadesinde bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle, bu genin PES patolojisine nasıl katkıda bulunduğu belirsizdir. Bir hipotez, kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklerin eksfoliyatif agregatların oluşumunu kolaylaştırabileceğidir.[96,144–146]

2.1.4.4.3. POMP (Proteazom Olgunlaşma Proteini) Geni

Bu gen, proteazom olgunlaşma proteinini kodlar. Bu protein, hücre içi protein yıkımında rol oynar.[147] POMP ekspresyon seviyeleri PES gözlerinin oküler dokularında azalmıştır ve rs7329408 SNP'si, PES riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.[89] Proteazom sistemindeki anormallikler, katlanmamış protein cevabında değişiklikler ve bozulmuş otofaji yolakları PES hastalarında gösterilmiştir.[148,149] Proteozom sistemindeki anormallikler ve azalmış proteozom aktiviteleri PES'te gözlenen anormal protein birikimi ve ekstrasellüler matriks bozuklukları ile ilişkili olabilir[150].

2.1.4.4.4. Transmembran Protein 136 (TMEM136)

Bu genin işlevi tam olarak bilinmemektedir, ancak oküler kan damarlarında ve trabeküler ağda ifade edilir. TMEM136 ekspresyon seviyeleri PES gözlerinde azalmıştır ve rs11827818 SNP'si PES riskiyle ilişkilendirilmiştir.[89] Bu genin endotel fonksiyonlarının ve aköz dışa akım yollarının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.[93]

2.1.4.4.5. AGPAT1 (Açilgliserol-3-fosfat açiltransferaz 1), RBMS3 (RNA binding motif, single-stranded interacting protein) 3 ve SEMA6 (Semaphorin 6)

Bu genler sırasıyla lipit metabolizması, tümör baskılama ve hücre göçü gibi çeşitli işlevlerde yer alır. Bu genlerdeki polimorfizmler PES ile ilişkilendirilmiştir.[89]

2.1.4.4.6.Clusterin (CLU)

Bu gen, protein katlanmasında görev alan bir hücre dışı şaperonu kodlar. CLU mRNA ekspresyonu PES gözlerinde azalmıştır. Bu azalmanın, PE materyalinin ekstraselüler birikimini teşvik ettiği düşünülmektedir.[151,152]

2.1.4.4.7. FBLN5 (Fibulin-5)

Bu gen, elastik liflerin oluşumuna katkıda bulunan bir protein olan fibulin-5'i kodlar. PES hastalarının lens kapsül örneklerinde fibulin-5 mRNA ve protein seviyeleri azalmıştır[153,154]. FBLN5'in azalmış ekspresyonu veya fonksiyon bozukluğu, elastik liflerin ve diğer ECM bileşenlerinin anormal düzenlenmesine neden olabilir ve ECM homeostazını bozarak anormal protein birikimine yol açabilir.[95,154]

2.1.4.4.8. CNTNAP2 (Contactin Associated Protein-Like 2) Geni

Nöronal ağların işlevinde rol oynadığı bilinen ve potasyum trafiğinde rol aynayan bir membran proteinidir. GWAS araştırmaları neticesinde Alman popülasyonunda PES ile ilişkili SNP'leri tanımlanmış olmakla birlikte, Türk, Polonyalı ve İtalyan popülasyonlarda PES ile ilişkili varyantlar saptanamamıştır.[155–158]

2.1.4.4.9.Apolipoproteinler

Bu proteinler lipit taşınmasında rol oynar. PES hastalarının aköz hümöründe apolipoprotein seviyelerinde değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle Apolipoprotein E, PES'te görülen fibriler birikintilerin oluşumunda rol oynayabilir. Apolipoprotein E polimorfik bir gen tarafından kodlanır ve üç ortak aleli vardır (epsilon2, epsilon3 ve epsilon4). Yılmaz ve ark.[159] tarafından yapılan çalışmada epsilon2 allelinin PES için risk faktörü iken epsilon3 allelinin koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir.

2.1.4.4.10. Sitokinler

TNF-α genindeki G-308A polimorfizmi, bazı popülasyonlarda PES ile ilişkilendirilmiştir.[160,161] Ancak, bu varyantın Tekeli ve ark.[162]tarafından yapılan çalışmada Türk popülasyonunda hastalıkla bir ilişkisi gösterilememiştir. IL-10 genindeki polimorfizmler de bazı popülasyonlarda PES riskiyle ilişkilendirilmişti.[163]

2.1.4.5.EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER VE GEN-ÇEVRE ETKİLEŞİMİ

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesini etkileyen, çevresel faktörler ve diyetle yakından ilişkili değişikliklerdir. Önemli epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon asetilasyonu/deasetilasyonu ve kodlamayan düzenleyici RNA'lardır.

Çevresel faktörlerin epigenetik etkilerine örnek olarak UV radyasyonun, oksidatif stresin ve hipoksinin kültürlenmiş insan Tenon kapsülü fibroblastlarında in vitro olarak LOXL1, elastin, fibrillin-1, TGF-β1, TGF bağlayıcı proteinler olan LTBP-1/2 ve fibulin-2/4 gibi PE materyal bileşenlerinin ekspresyonunun artışına yol açması örnek verilebilir.[103] UV radyasyon ve çevresel toksinler oküler dokularda reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumuna neden olmaktadır. ROT ise retina sinir lifi hasarına neden olur.[96] Yine gen-çevre etkileşimine başka bir örnek olarak hipoksi verilebilir. PES iris vaskülopatisi ve buna bağlı olarak ön kamara hipoksisi ile ilişkilidir.[164] Hücreler hipoksik bir ortama maruz kaldığında,

hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1α) artar ve çekirdekte LOXL1 mRNA'sı için bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar.[133]

2.1.4.5.1. DNA Modifikasyonları

DNA metilasyonu, bir epigenetik mekanizma olarak, PES'te önemli bir rol oynar. Glokom hastalarının lamina kribroza dokularında TGFB-1 geninin hipometilasyonu sonucu bu profibrotik genin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.[165] HSP70 (ısı şok proteini 70) geninin hipermetilasyonu ise PES hastalarında bu proteinin azalmasına ve anormal fibriler agregatların artmasına neden olabilir.[166] Uygur popülasyonunda gösterildiği üzere[167] LOXL1 geninin hipermetilasyonu ECM proteinlerinin çapraz bağlanmasında bozulmaya ve oküler dokularda protein agregasyonuna katkıda bulunabilir.[96]

2.1.4.5.2. Kodlamayan RNA'lar

Uzun Kodlamayan RNA'lar (Long noncoding RNAs-LncRNAs)

Proteinlere çevrilmemelerine rağmen, lncRNA'lar çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller oynar ve kromatin modifikasyonu, transkripsiyon ve posttranskripsiyonel işleme dahil olmak üzere birçok düzeyde gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynarlar.[168] CDKN2BAS1 (ANRIL) adlı lncRNA, glokomda optik sinir dejenerasyonuna katkıda bulunabilmektedir.[169] LOXL1AS1 adlı lncRNA ise LOXL1 geninin düzenlenmesinde rol oynayabilir ve PES gelişimine katkıda bulunabilir.[170,171] Bu düzenleyici lncRNA'nın PES patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir fakat tam olarak hangi mekanizmaları etkilediği hala bilinmemektedir.[172]

MikroRNA'lar (miRNA)

miRNA'lar yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda küçük, kodlanmayan RNA molekülleridir. Hedef genlerin transkripsiyonunu veya translasyonunu baskılayarak gen ekspresyonunu düzenlerler. PES'li ve PEG'li hastaların aköz hümörlerinde ve plazmalarında pekçok miRNA çalışılmış ve bazılarının hastalıkla ilişkisi tespit edilmiştir. Tespit edilen miRNA'ların daha çok fokal adezyon, sıkı bağlantılar ve TGF-ß sinyal yolağı gibi glokomla ilgili yolaklarda ve lipoprotein metabolizmasında görev aldıkları tespit edilmiştir.[93]

2.1.4.6.OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGESİ, İNFLAMASYON VE HÜCRESEL STRES

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri (ROS) ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ve ROS lehine kayması sonucu oluşur. ROS, mitokondriyel solunum, fagositik lökositler ve oksidaz enzimleri gibi çeşitli mekanizmalarla üretilir. Serbest radikaller, eşleşmemiş bir elektrona sahip olan kararsız moleküllerdir. Bunlar hücrelerde nükleik asitlere, proteinlere ve lipitlere zarar vererek yapısal bozukluklara yol açabilir.[173,174]

Özellikle oksidatif stres başta olmak üzere kronik stres koşullarının PES patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı yönündeki düşünceler giderek güç kazanmaktadır. PES'li ve PEG'li hastaların aköz hümörlerinde, oküler dokularında ve serumlarında oksidan/antioksidan dengesinin değiştiğini ve dengenin oksidatif hasar yönüne kaydığını gösteren birçok çalışma[125,175–191] mevcuttur.

Oksidatif stresin, NF-κB yolağı üzerinden, genel olarak sitokinler, kemokinler, growth faktörler ve hücre adezyon molekülleri gibi inflamatuar cevapta yer alan proteinlerin genlerini aktive ettiği bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinler kendileri de tekrar bu yolak üzerinden bahsedilen genlerin aktivasyonuna neden olurlar.[192] PES ve PEG hastalarının aköz hümörlerinde ve serumlarında, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir.[176,193,194] Bu sitokinler, TGF-β1, LOXL1, TIMP'ler ve elastik mikrofibril proteinleri gibi PES ile ilgili anahtar moleküllerin üretimini artırabilir.[176,195] Ayrıca TGF-β1 ve oksidatif stres LOXL1'i aktive etmede sinerjik etki göstermekte ve böylece oksidatif stres hem TGF-β1 hem de LOXL1 üzerinden ECM üzerine patogenetik etkisini göstermektedir.[130] TGF'nin trabeküler ağda ECM birikimine ve aköz hümörün akımına karşı oluşturduğu progresif direnç artışı da glokoma gidişte önemli bir mekanizmadır.[134,196,197]

Lipit peroksidasyon ürünlerinin son basamağı ürünlerinden biri olan malonildialdehidin (MDA) PES'li hastaların serumlarında arttığı tespit edilmiştir.[198,199] Benzer şekilde PES hastalarının aközlerinde 8-isoprostaglandin F_{2a} (8-IPGF) artışı gösterilmiştir. 8-IPGF hücre membranlarındaki araşidonik asite serbest radikal saldırısı sonrası ortaya çıkmaktadır.[177]

Benzer şekilde ileri glukasyon ürünlerinin de (AGE) PES ve PEG olan hastalarda yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir.[127,200,201] AGE'nin artması, trabeküler ağ hücrelerinde NO'nun azalmasına ve serbest radikallerin artmasına yol açar. NO'nun azalması, trabeküler ağın aköze karşı direncini artırarak ve trabeküler hücrelerde oksidatif hasara ve yaşlanmaya neden olarak aköz dışa akımını azaltır.[202] PEG hastalarında nitrik oksit (NO) konsantrasyonu, PES hastaları ve kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. NO seviyelerindeki bu değişiklik, PEG patogenezinde rol oynuyor olabilir.[199]

Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi reaktif oksijen türleri, lipid peroksidasyon ürünleri, metillenmiş ve oksitlenmiş protein ürünleri ve protein karbonil grupları gibi oksidatif stres biyobelirteçleri PES ve PEG hastalarının göz dokularında ve serumlarında önemli ölçüde artmıştır. Aksine, askorbik asit, glutatyon, eser elementler ve antioksidan enzimler gibi temel antioksidanların konsantrasyonları önemli ölçüde azalmıştır.[195,203] Ayrıca PES hastalarının serumlarında ve aközlerinde total oksidatif stres (TOS) seviyelerinde önemli bir artış ve serum TAK (total antioksidan kapasite) seviyelerinde önemli bir düşüş olduğunu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[195,203]

PES hastalarında oksidatif stresin arttığının başka önemli bir göstergesi ise tiol/disülfit oranının değişmesidir. Tiyoller, reaktiviteleri nedeniyle oksidasyon için önemli bir hedeftir. Orta düzeyde oksidatif stres koşulları altında, sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ile düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında, özellikle S-glutatyonilasyon ile tersinir disülfit (-S-S-) bağlarının oluşmasına neden olabilir. Böylece protein sistein kalıntılarının S-glutatyonilasyonu, protein tiyolünün geri dönüşümsüz oksidasyon durumlarına karşı koruma sağlar.[189,204] Bu yüzden, tiyol/disülfid homeostazı antioksidan savunma sisteminde hayati öneme sahiptir. PES/PEG hastalarının serumlarında daha düşük total tiol seviyesi,[183,186] daha düşük nativ tiol (-SH), daha düşük nativ tiol/disülfit oranı (-SH/-S-S) ve daha yüksek disülfit seviyeleri (-S-S) saptanmıştır.[189] Glutatyon (GSH), daha önce bahsi geçen antioksidan enzimlerden biri olan glutatyon peroksidaz (GPX) ile birlikte oksidatif hasara karşı hücresel savunmada esas rol oynayan düşük molekül ağırlıklı tiyollerden biridir. Yine benzer şekilde PES hastalarının aköz hümörlerinde GS-SG (glutatyon disülfit) miktarının arttığı, GSH miktarının azaldığı ve dolayısıyla GSH/GS-SG miktarının azaldığı tespit edilmiştir.[205]

Protein karbonil grupları, oksidatif stresin bir diğer göstergesidir. Proteinler okside olduğunda karbonil içerikleri artar. PES'li ve PEG'li hastaların aköz hümörlerinde ve serumlarında protein karbonillerinin arttığı gösterilmiştir.[179,198]

Yine artmış oksidatif stresin bir göstergesi olarak PES hastalarının aközlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ksantin oksidaz (XO) ve adenozin deaminaz (ADA) aktivite oranları saptanmıştır.[206,207]

PES'te askorbik asit ve glutatyon önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca PES hastalarının serumlarında ve aközlerinde total oksidatif stres (TOS) seviyelerinde önemli bir artış ve serum TAK (total antioksidan kapasite) seviyelerinde önemli bir düşüş olduğunu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[195,197,203] İz elementlerden olan ve glutatyon peroksidaz (GPX) enziminin bağımlı olduğu selenyumun da PES hastalarının aközlerinde ve konjonktivalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir.[185,195,197]Antioksidan savunma sisteminin önemli birer parçası olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve mikrozomal glutatyon-S-transferaz (MGST1) gibi antioksidan enzimlerin seviyelerinin PES hastalarının aköz hümör ve serumlarında ciddi derecede azaldığı gösterilmiştir.[126,199,208–210] Enzimlerin aktivasyon seviyelerindeki bu azalmaya rağmen, bahsedilen enzimlerden SOD ve MGST1 ile birlikte ALDH1A1 (aldehid dehidrogenaz) enziminin (MDA detoksifikasyonunda yer alan enzim) mRNA ekspresyonlarının PES hastalarında arttığı gözlenmiştir.[211] Bu durum hücrelerin oksidatif hasara karşı bu enzimlerin ekspresyonunu arttırarak tepki verdiğini düşündürmektedir.[95]

Yine antioksidan savunmanın birer parçası olan paraoksanaz (PON) ve arilesteraz (ARE) enzimlerini PES hastalarında inceyelen çalışmalar neticesinde bu enzimlerin PES hastalarının aközlerinde ve serumlarında anlamlı derecede azalmış olduğu göstgerilmiştir.[183,188,212,213]

Kataraktı olan PES hastalarının lens kapsül epitellerinde yüksek apoptoz ve düşük proliferasyon oranları saptanmıştır. Bu durum PES hastalarındaki artmış oksidatif hasarla ilişkilendirmiştir ve artmış apoptoz ve azalmış proliferasyonun, PES'li hastalarda kataraktın gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.[214]

2.1.5.PSÖDOEKSFOLİYASYON MATERYALİNİN MORFOLOJİSİ

PES materyali ışık mikroskobu altında hematoksilen eozin ile eozinofilik boyanan ve aynı zamanda PAS (Periyodik Asit-Schiff) pozitif boyanan çalı benzeri ya da tüysü birikintiler şeklinde görülür. PAS pozitif boyanma polisakkaritler açısından zengin bir materyal olduğunu işaret etmektedir.[15,18,215,216] Çeşitli glikozaminoglikanlar (örneğin, hyaluronik asit, keratan sülfat , heparan sülfat ve kondroitin sülfat) ve proteoglikanlar için çeşitli geleneksel histokimyasal boyalarla da aynı şekilde reaksiyona girerler.[146,217–220]

Transmisyon elektron mikroskobu ise, eksfoliyasyon materyalinin amorf bir zemin maddesi içine gömülü rastgele düzenlenmiş filamentler ve fibriller yumağı olduğunu gösterir. Bu amorf zemin maddesinin, PAS boyamasıyla tutarlı olarak proteoglikanlardan oluştuğu düşünülürken, filamentler ve fibrillerin protein çekirdeği oluşturduğu düşünülmektedir.[221] Böylece PE materyali (kimyasal bileşimi tam olarak bilinmemekle birlikte) çeşitli glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar gibi bol miktarda glikokonjugatla çevrili bir protein çekirdeğinden oluşan karmaşık bir glikoprotein/proteoglikan kompleksidir.[222]

2.1.6.PSÖDOEKSFOLİYASYON MATERYALİNİN BİYOKİMYASI

PE materyal üzerinde yapılan çeşitli enzimatik, histokimyasal ve immünolojik testler, materyalin yapısında bazal membran bileşenleri ve elastik lif sistemi bileşenleri olduğunu göstermiştir.[29,216,218,220,223–226] PE materyali elastin, tropoelastin, fibrillin, emilin, amiloid P, mikrofibril ilişkili glikoprotein (MAGP-1) ve latent TGF-beta bağlayıcı proteinler (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik lif sistemine ait bileşenleri [26,28,92,226,227] ve bazal membranın yapısında bulunan heparan sülfat, kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar ile birlikte, laminin, entaktin, nidojen, fibronektin gibi bileşenleri içermektedir.[218,226,228]

PES ile ilişkili proteoglikanlardan biri olan MAGP-1'in PES liflerinin agregasyonunda ve stabilizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.[28] PE materyalinde bulunan başka bir proteoglikan olan HNK-1 epitopunun, yine fibrillerin birbirine adezyonunda görev alabileceği düşünülmektedir.[217,229,230] İlgi çekici bir şekilde, HNK-1 karbonhidrat epitopunun sadece ön segment dokularındaki PE materyali içeriğinde bulunurken; konjonktival PE materyalinde bulunmadığı görülmüştür, bu durum PE materyalinin

karbonhidrat bileşiminin gözün farklı lokalizasyonlarına göre farlılık arz edebileciğini düşündürmektedir.[231]

PE materyali, elastik lif sistemi ve bazal membran bileşenleri içermesinin yanında amiloid birikimler de içerebileceğini düşündüren bazı özellikler sergiler. PE materyali Kongo kırmızısı, tioflavin T ve tioflavin S ve rutenyum kırmızısı gibi amiloidi boyayan boyalar ile boyanır ve histokimyasal testlerde tirozin ve triptofan için pozitif reaksiyon verir.[216,224,232–234] Amiloidozu olan bazı hastalarda lens ekvator ve iris yüzeyinde de PES benzeri birikintiler bildirilmiştir.[234] Yukarıda PES patogenezinde anlatıldığı gibi PES hastalarının aköz hümörlerinde TGF- β1 miktarı artmış olarak tespit edilir. TGF- β1, beyin astrositlerinde beta amiloid prekürsör protein üretimini artırır.[235] Bu nedenle, TGF- β1 sinyal yolunun Alzheimer hastalığını tedavi etmek için farmakolojik bir hedef olduğu öne sürülmektedir.[236] Yapılan epidemiyolojik çalışmalar neticesinde Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile PES arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.[94] Bütün bunların yanında yapılan başka çalışmalarda PE materyali Kongo kırmızısı ile boyanamamıştır ve tioflavin reaksiyonunun da amiloid için spesifik olmadığından bahsedilmiştir.[215,216,224]

2.1.7. PSÖDOEKSFOLYASYONDA PROTEOMİK VE METABOLOMİK

PES materyali üzerinde yapılan kütle spektrometrik analizler, PE materyal agregatları içinde fibrillin-1, fibulin-2, LTBP-2, fibronektin, vitronektin, amiloid P gibi elastik sistem bileşenleri, versikan ve sindekan-3 gibi proteoglikanlar, LOXL1 gibi çapraz bağlama enzimleri, clusterin gibi moleküler şaperonlar, apolipoproteinler (ApoE), C1q ve C3 gibi kompleman faktörleri ve metalloprotezlar ve metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP-3, ADAM19, ADAM21), ApoA1, ApoA4, fibrinojen beta, hemoglobin alt birimleri (HB alfa, beta, gama ve delta) ve kristalin alfa A (CRYAA) ve peroksiredoksin-2 (PRDX2) gibi stres yanıt proteinleri dahil olmak üzere çok çeşitli proteinlerin varlığını göstermiştir.[93,237,238]

2.1.8. PSÖDOEKSFOLYASYON KLİNİĞİ VE OKÜLER İLİŞKİLER

PES lifleri, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, bağ dokusu hücreleri, kas hücreleri ve vasküler duvar hücreleri dahil olmak üzere çeşitli intraoküler ve ekstraoküler hücre tipleri tarafından multifokal olarak üretiliyor gibi görünmektedir. Gözde ise esas olarak preekvatoryal lens epiteli, nonpigmente siliyer epitel, trabeküler endotel, korneal

endotelyum ve iris pigment epiteli, iris stromasındaki hemen hemen tüm hücreler ve iris damarları tarafından üretilir. Bahsi geçen doku ve hücreler, ilginç bir biçimde aköz dolaşımı ile temas halinde olan bölgelerdir.[4]

2.1.8.1.Psödoeksfoliyasyon Glokomu

2.1.8.1.1.Açık Açılı Glokom

PES'e bağlı açık açılı glokom yüksek basınçlı ve sekonder açık açılı bir glokomdur. PES hastalarının yaklaşık %40 civarı ya tanı anında glokom geliştirmişlerdir ya da 10 yıl içinde glokom geliştireceklerdir.[4] Her iki gözde PES olan hastaların bir kısmında her iki gözde glokom gelişirken bazılarında tek taraflı glokom gelişir. Daha az oranda da unilateral olan olguların her iki gözünde glokom gelişir.[239] PES hastalarında GİB yükselmesinin aköz hümöre karşı trabeküler ağ direncinden kaynaklandığı, oysa ön kamaradan aköz akış hızının PES gözlerinde kontrol gözlerinden farklı olmadığı ve hatta biraz daha düşük olduğu bildirilmiştir.[240] Dolayısıyla GİB artışının temel sorumlusu aköz hümör dışa akımına karşı oluşan direnç gibi durmaktadır. Sorumlu olabilecek muhtemel mekanizmalar arasında PE materyalinin veya serbest bırakılan iris pigmenti veya her ikisinin de trabeküler ağı tıkaması ve trabeküler hücre disfonksiyonu bulunmaktadır.[241] Ekstratrabeküler PE materyalinin trabeküler ağı mekanik olarak tıkamasına ek olarak, trabeküler hücreler tarafından üretilen PE materyali üretimi de trabeküler disfonksiyona neden olabilir.[242] Aynı göz içi basıncı seviyelerinde PES'li gözlerin PES olmayan gözlere göre glokomatöz hasar geliştirme ihtimali daha yüksektir ve PES'li gözlerde glokomatöz hasar oluşması için GİB'in yüksek olması bir zorunluluk teşkil etmez.[4] Çünkü zaten PEG artmış vasküler dirençle birlikte azalmış oftalmik arter kan akışı[243] ve neticesinde optik sinir hipoperfüzyonu ile ilişkilidir. Bunun yanında lamina kribrozanın GİB yükselmesine karşı elastikiyetini bozan ve optik nöropatiyi daha da şiddetlendiren fibrilopati mevcuditeyi tabloyu daha da kırılgan hale getirmektedir. Bununla birlikte optik sinir hasarını engelleyecek modifiye edilebilir tek risk faktörü göz içi basıncı artışıdır. PAAG'de glokomatöz nöroretinal rim hasarı sektörel iken PEG'de daha diffüz olma eğilimindedir.[244] PEG diğer açık açılı glokomlar içinde daha kötü prognoz ve artmış körlük riski, daha büyük göz içi basıncı dalgalanmaları, daha büyük görme alanı hasarı, daha hızlı seyir, glokom ilaçlarına daha kötü cevap ve katarakt cerrahisi sırasında daha yüksek komplikasyon oranları ile karakterizedir.[245–247]

2.1.8.1.2.Açı Kapanması Glokomu

PES hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda %9-%18 aralığında kapanabilir açılar[248,249], %14'ünde ise açı kapanmasına dair kanıtlar (periferik anterior sineşiler) bulunmuştur.[249] Ritch[250] tarafından açı kapanması glokomu olan hastaların incelendiği çalışmada ise hastaların %25'inde klinik olarak PES tespit edilmiş, %3,3'ünde ise klinik olarak PES olmamasına rağmen konjonktiva biyopsilerinde PE materyaline rastlanılmıştır. Totalde, açı kapanması olan hastaların %28.3'ünde PES tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında açı kapanması olan hastaların azımsanmayacak bir biçimde, yaklaşık dörtte birinde, PES olması, açı kapanması glokomu olan hastaların, PE materyalini aramak adına göz hekimi tarafından dikkatli bir muayene gerektirdiği açıktır. PES hastalarında gelişen açı kapanması glokomunun çeşitli mekanizmaları bulunmaktadır:

Anteriora subluksasyon: Zonüler desteğin zayıflaması lensin hafif bir ön yer değiştirmesine ve pupiller blok gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Lensin fakodonozisi ve öne hareket eğilimi, PES hastalarının gözlerinde azalmış ön kamara hacminin azalması ile tutarlıdır.[251] Ön kamara hacminde bu azalma özellikle yüz üstü yatarken ve pilokarpin ile tetiklenebilir. Miyotikler, hem pupiller bloğu hem de lens-iris diyaframının öne hareketini şiddetlendirebilir. Zonüler zayıflık çok daha belirgin olduğunda lens tamamen öne yer değişitirip malign glokom (silyer blok glokomu) tablosuna neden olabilir. Miyotikler hem pupiller blok hem de silyer bloku arttırabilirler.[252,253]

Posterior sineşi ve pupiller blok: Pupiller blok, posterior sineşi, artmış iris kalınlığı veya rijiditesi veya zonüler zayıflığa bağlı olarak anterior lens hareketinin bir kombinasyonu tarafından oluşturulabilir. Temas halinde olan iris pigment epiteli ve lens yüzeyi, aralarındaki PE materyali nedeniyle ve özellikle de miyotik tedavi tarafından pupiller hareket engellendiğinde, posterior sineşi oluşturma eğilimindedir. İris normalden daha rijid olduğu için arka kamaradaki sıvı basıncı, en zayıf nokta olan iris kökünde kabarmaya neden olur, bu da gonioskopi muayenesinde görülen psödoplato konfigürasyonuna ve tedavi edilmezse kronik açı kapanması glokomuna yol açar. Periferik iridotomi sonrasında, açı geniş bir şekilde açılır, fakat gerçek plato iris'te, siliyer prosesler plato konfigürasyonunun devam etmesine neden olurlar.[241]

Kan aköz bariyer hasarı: Psödoeksfoliasyon sendromunda kan-aköz bariyerindeki hasar temel olarak psödoeksfoliatif materyal birikiminden kaynaklanır ve sebep olduğu harabiyet

sebebiyle bariyerin bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına yol açar. Bu hasarın sonuçları arasında artmış aköz flare ve protein konsantrasyonu bulunur.[254] Bu durum pupiller blok oluşumunu kolaylaştırabilir.

2.1.8.2. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Kornea

Klinik olarak PES'li gözlerde endotel üzerinde eksfolyatif materyal pullu bir görünüm sergileyebilir. Bu pullu görünüm bazen üveitik keratik presipitatları taklit ederek hatalı şekilde inflamatuar presipitat yorumuna neden olabilir.[255] Bunun yanında PES'li gözlerde endotel üzerinde pigment birikimleri görülebilir. Bu pigment birikimi genellikle korneanın santral kısmında endotelde diffüz, nonspesifik bir pigmentasyon şeklinde görülür fakat bazen Krukenberg iğciği (Krukenberg's spindle) şeklinde görülebilir.[256] Daha sık olarak, Schwalbe çizgisinin önünde, alt periferik korneada ''Sampaolesi çizgisi '' olarak bilinen bir veya birkaç dalgalı pigmentli çizgi gözlenebilir.[257] Bunlarla beraber PES hastalarının kornealarında endotel yoğunluğunda azalma, stromal keratosit hücre sayılarında azalma, bazal korneal epitel hücre sayılarında azalma, korneal nöral yoğunlukta azalma ve azalmış korneal hassasiyet tespit edilmiştir.[258–262]

2.1.8.3. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Ön Kamara Açısı

PES ve PEG'de trabeküler ağ pigmentasyonunda belirgin bir artış saptanır. PEG'de pigmentasyon PES'e göre daha fazladır. PES ve PEG'de görülen trabeküler pigmentasyon pigment disperisyon sendromu ve pigmenter glokomdaki pigmentasyondan farklı olarak düzgün dağılımlı değildir ve benekli bir görünüm sergiler. Ayrıca klinik olarak PES saptanmayan diğer gözdeki trabeküler ağda da pigmentasyon artışı saptanır.[249]

2.1.8.4. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve İris

PE materyali iris üzerinde en belirgin pupiller sınırda gözlenir fakat klinik olarak her zaman mevcut değildir ve sadece küçük birkaç nokta şeklinde görülebilir. Bu yüzden dikkatli bir muayene gerektirir.

PES'li gözlerin tamamında yapısal iris değişiklikleri görülür ve değişiklikler tüm iris yapılarını ve hücrelerini içerir. Eksfolyasyon materyali stromada, dilatatör ve sfinkter kasları içinde, iris kan damarları duvarlarında ve iris pigment epiteli üzerinde birikir ve bütün bu yapıları dejenerasyona uğratabilir.[241] Dejenere olan pigment epitel tabakasındaki fokal hücre zarı rüptürleri nedeni ile melanin granül deşarjı meydana gelebilir.[263,264] PES

materyali iris damarlarında birikerek kapiller kan akımını bozabileceği gibi vasküler yapıları tamamen dejenere ederek geride yalnızca hayalet damarların kalmasına yol açabilir.[164,265] PES hastalarının ön kamaralarında bir hipoksi durumu mevcuttur ve tespit edilen bu hipoksinin iris vaskülopatisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bahsedilen damar kaybı ve iris hipoperfüzyonu nedeniyle iriste kollateraller ve özellikle pupiller bölgede neovasküler damarlar gelişebilir. Posterior sineşilerin neovaskülarizasyonu, farmakolojik dilatasyonu takiben yükselmiş GİB ile birlikte mikrohifemaya neden olabilir.[241] Sfinkter ve dilatatör kaslardaki dejenerasyon ve atrofi nedeniyle ve ayrıca iris rijiditesinin artması nedeni ile zayıf pupil dilatasyonu meydana gelir. Aköz hümördeki hipoksinin kaslardaki bu dejenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir[164,241]. Sfinkter bölgesindeki irisin posterior pigmentli tabakasından pigmentin kaybı ve ön segment boyunca çökmesi, iris sfinkter bölgesi transilluminasyonuna, pupiller ruff kaybına, trabeküler ağın pigmentasyonunun artmasına ve iris yüzeyinde pigment çökmesine neden olur. İris yüzeyine çöken pigment belirgin bir şekilde granülerdir ve pigmenter glokomdaki pigment çökeltilerinden belirgin şekilde daha büyüktür. Çoğunlukla sfinkter üzerindeki stromaya, sıklıkla girdap benzeri bir desende çöker. Pigment çökmesi eğer periferik iriste de meydana gelirse, pigmenter glokomda olduğu gibi tercihen iris oluklarında değil, irisin yüzeyinde yaygın bir şekilde çöker[256]. Transilluminasyon defektleri, pupiller ruff ve kenarında meydana gelir.[266] Ancak, geniş çaplı depigmentasyon meydana gelmişse, defektler tüm sfinkter bölgesi üzerinde görülebilir. Sfinkter bölgesindeki bu transilüminasyon defektleri çoğunlukla ‘’güve yeniği tarzında’’ gözlemlenir. Pigment salınımının en olası nedenlerinin iris ve lens arasındaki mekanik sürtünme ve iris vaskülopatisi olduğu değerlendirilmektedir.[241,267]

2.1.8.5. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Lens

Ön lens yüzeyinde eksfoliyasyon birikintileri üç farklı bölgeden oluşur: 1-Santral disk, 2-şeffaf ara bölge, 3-Periferik granüler bölge. Bu bölgeler hastalığın belirgin aşamalarında görülür. Bu bölgelerin görülmediği hastalığın erken evrelerinde elektron mikroskobu ile ön lens kapsülünün tüm yüzeyinde yaygın bir prekapsüler mikrofibril tabakası bulunabilir ve bu tipik PES’in öncüsü olarak düşünülmektedir.[241] Hastalığın belirgin aşamalarında dahi bazı durumlarda merkezi disk bulunmayabilir ve periferik bölge farmakolojik dilatasyon olmadan tam olarak görselleştirilemeyebilir ve tanı atlanabilir. Santral diskin boyutu pupil boyutuna göre değişmektedir. Örneğin miyotik bir göz bebeği daha küçük çaplı bir santral

diske neden olurken kronik dilate bir pupil daha büyük santral disk ile karakterizedir[241,256]. Şeffaf ara bölge, önceden var olan prekapsüler tabakanın, irisin miyozis ve midriyazis hareketleri ile aşınması sonucu gelişir. Pupiller hareket sırasında irisin lens yüzeyine sürtünmesiyle oluşur. Prekapsüler tabaka kalınlaştıkça, iris sfinkter bölgesi normal pupiller hareket sırasında ona sürtünmeye başlar ve üzerinde ince yarıklar oluşmaya başlar. Zamanla bu yarıkların boyutu artar ve konfluent hale gelirler. Sonunda, şeffaf ara bölgede önceki PE materyal tabakasının bir göstergesi olarak sadece küçük köprüler kalabilir. Periferik granüler bölge ise yine iris hareketleri nedeniyle iris pigment epiteli tarafından pasif olarak biriktirilen nodüler agregatlardan oluşur.[241] Bu 3 bölgeye ek olarak klinik olarak görünmeyen preekvatoriyal bölgede, zonülleri ve bunların ön lens kapsülüne bağlantılarını kaplayan nodüler ekskresyonlar bulunmaktadır. Bahsi geçen ve muayane ile görülen bu üç bölgedeki birikintiler aköz ve iris kaynaklı pasif birikimden kaynaklanırken, preekvatoryal bölgedeki bu ekskresyonlar lens epiteli tarafından üretilir. Metabolik olarak aktif olan prekatvatoriyal lens epiteli aktif bir şekilde eksfolyasyon materyalinin üretildiği tek lens bölgesidir.[18,241,265,268] Bu bölgede, epitel tarafından lokal olarak üretilen PE materyali lens kapsülünü penetre eder ve kapsül yüzeyinden dışarı çıkar ve zonüller lameli fokal olarak infiltre ederek kapsüle bağlandığı yerden ayrılmasına ve rüptüre olmasına neden olur. PES materyali içinde lizozomal enzimlerin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi zonüler parçalanmaya proteolitik mekanizmaların neden olduğunu düşündürmektedir.[269] Zonüler zayıflığa bağlı fakodonezis yaygındır ve PE materyali birikimi ne kadar yoğunsa, fakodonezis olma olasılığı o kadar yüksektir. Fakodonezis ile iridodonezis her zaman birlikte değildir. Bu muhtemelen iris rijiditesinin artması ile ilgilidir.[241]

2.1.8.6. Psödoeksfoliyasyon Sendromu, Zonüller ve Silyer Cisim

PE materyali klinik olarak görünür olmadan önce silyer cisimlerde ve zonüllerde saptanabilir. Ayrıca biyomiksroskopi ile klinik olarak unilateral olarak saptanan olguların yaklaşık dörtte üçünde zonüllerde veya silyer proseslerde PE materyali sikloskopi ile gösterilmiştir.[270]

PES ve PEG'de bir zonülopati ve zonüler instabilite durumu mevcuttur. Bu zonülopatinin PE materyali içindeki proteolitik enzimlere bağlı olduğu

düşünülmektedir.Bu zonülopati nedeni ile fakodonezisin yanısıra lensin spontan bir subluksasyonu ve luksasyonuna meydana gelebilir, yüz üstü yatış pozisyonunda pupil bloğu meydana gelebilir. Zonüllerin silyer cismin nonpigmente epitelinden orijin alan başlangıç noktalarında ve lens kapsülüne bağlandıkları alanlarda PE materyali ve zonüller üzerinde yarattığı hasar daha belirgindir.[269]

2.1.8.7. Psödoeksfoliyasyon Sendromu ve Katarakt

PES olan gözlerde katarakt daha sık ortaya çıkmaktadır. PES hastalarında katarakt sıklığının; katarakt hastalarında ise PES sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. PES hastalarında en sık nüleer katarakt görülmekte ve ardından subkapsüler katarakt seyretmekte ve daha az olarak kortikal katarakt görülmektedir.[4,271] Katarakt oluşumunda muhtemelen etkili mekanizmalardan biri ön segmentteki artmış oksidatif strestir.[197]

PES hastalarında arka lens kapsülü daha ince ve zonüller hasarlı olduğu için fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında arka kapsül rüptürü ve zonüler diyaliz riski artmıştır. Bununla birlikte pupil dilatasyonunun zayıf olması da komplikasyona davetiye çıkaran bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.[272–274] Zayıf zonüller, fakodonezis, zayıf dilatasyon ve sığ ön kamara, PES hastalarında katarakt ameliyatını cerrahi komplikasyonlara açık hale getirmekte, arka kapsül rüptürü, vitreus kaybı, artmış retina dekolmanı riski, GİL subluksasyonu veya vitre içine dislokasyonu gibi sorunlara neden olabilmektedir. Ayrıca bu olumsuz koşullara PES hastalarının ön kamaralarındaki artmış oksidatif stres ve bozulmuş kan aköz bariyerlerinin de eklenmesiyle, postoperatif fibrinoid reaksiyon, artmış göz içi basıncı ve korneal ödem gibi inflamasyon ile ilişkili durumlara daha açık hale geldikleri; bunların yanında kapsüler kontraksiyon ve fimozis durumlarının sıklığının da artmış olduğu hatırda tutulması gereken sorunlardır.[4,275–277]

2.2.PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

2.2.1.TANIM

Primer açık açılı glokom (PAAG), ön kamara açısının açık olduğu, eşlik eden konjenital oküler bir anomalinin veya klinik olarak gözlenebilir başka herhangi bir oküler patolojinin olmadığı ve en büyük risk faktörlerinin GİB artışı olduğu, kronik progresif bir optik nöropatidir. PAAG'deki optik nöropatinin karakteristiği, önce retinal gangliyon hücre (RGH) hasarı ve bu hücrelerin aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) hasarı; ve çoğunlukla bu hasarın sonrasında gelişen karakteristik optik disk (OD) bulguları ve görme alanı defektleridir.

2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ

Glokom, dünyada katarakttan sonra körlük yapan en sık ikinci nedendir[278] ve geri dönüşümsüz körlüğün en sık nedenidir. PAAG ise glokomun en sık tipidir.[279]

Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. 40 yaş altında oldukça nadir olup, 40-50 yaş arası %1 civarı, 50-60 yaş arası %2 ve 80 yaş üstü %9 civarında görülmektedir.[279]

2021 yılında yapılan bir meta-analize göre 2021 yılında PAAG 'nin dünya çapındaki genel prevalansı %2.4'tür ve 68,5 milyon insanın PAAG olduğu düşünülmektedir.[279] 2040 yılına kadar sayının 111.8 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir.[280] Afrikalılar en yüksek prevalansa sahiptir (%4.0). Afrika kökenli Amerikalılar ve Hispanik Amerikalılarda da %4'ü aştığı bildirilmektedir. Avrupalılar ve Kuzey Amerikalı beyazlarda %2,3-2,4 civarı iken Asyalılarda %2 civarıdır. Siyahiler diğer etnik kökenlere göre PAAG'yi daha erken geliştirmektedir. Siyahilerin PAAG'den etkilenme olasılığı beyazlara göre altı kat daha fazlayken, Asyalıların beyazlara kıyasla primer açı kapanması glokomuna (PAKG) PAAG'den daha fazla yakalanma olasılığı vardır.[279–283]

2.2.3.SEMPTOM VE KLİNİĞE BAŞVURU

PAAG genellikle her iki gözü de etkiler, ancak asimetrik olarak ilerler. Bazı hastalarda baş ağrısı, bulanık görme ve ışık hassasiyeti gibi şikayetler görülebilir ancak genellikle sinsi bir başlangıç yapmaktadır ve çoğunlukla kalıcı görme keskinliği ve/veya görme alanı kayıplarına neden olana kadar asemptomatik kalır.[284–286]

2.2.4.RİSK FAKTÖRLERİ

- Göz içi basıncı
- Yaş
- Irk
- Aile geçmişi
- Kornea Kalınlığı
- Miyopi
- Oküler Perfüzyon Basıncı
- Sistemik Faktörler

2.2.4.1.Göz İçi Basıncı

Göz içi basıncının normal değer aralığı klasik olarak olarak 10-21 mmHg olarak kabul edilmektedir. Bu kabul 1958 yılında yapılan bir Alman nüfus araştırmasına dayanmaktadır.[287]

PAAG riski GİB artışı ile önemli ölçüde ilişkilidir ve PAAG gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Bunun yanında bazı hastalarda normal kabul edilen GİB düzeylerinde (21 mmHg altında) bile PAAG gelişebilir veya ilerleyebilir. Bu durum normotansif glokom olarak isimlendirilir. Bu durum, GİB dışındaki faktörlerin de (örneğin, vasküler disregülasyon) hastalık patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.[288] Günümüzde normotansif glokom PAAG spektrumunun bir parçası olarak sınıflandırılmakla birlikte klinik pratikte PAAG terimi genellikle yüksek basınçlı glokom için kullanılmaktadır. İridokorneal açısı açık olan ve GİB 22 mmhg ve üzerinde olan fakat optik sinir hasarı geliştirmeyen olgular ise oküler hipertansiyon (OHT) olarak isimlendirilmektedir. Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS)[289], göz içi basıncı yüksek olan hastalarda glokom gelişimini önlemek için erken tedavinin etkinliğini araştıran önemli bir klinik çalışmadır. Bu çalışmaya göre topikal göz içi basıncı düşürücü ilaçlar, primer açık açılı glokom (PAAG) gelişme riskini önemli ölçüde azalmaktadır. 5 yıllık takip sonunda, gözlem grubunda PAAG gelişme oranı %9.5 iken ilaç grubunda PAAG gelişme oranı %4.4 olarak bulunmuştur. Böylece tedavi, PAAG gelişme riskini yaklaşık %50-60 oranında azaltmıştır.

Bunun yanında birçok çalışma göz içi basıncı artışı ile hastalığın prevalansının ve insidansının arttığını göstermekle birlikte, hastalığın 12 mmHg basınçta dahi görülmeye başladığını ve GİB artışı ile orantılı bir şekilde sıklığının ve progresyonunun arttığını göstermektedir.[289–293] Sommer ve arkadaşlarının[292] Baltimore Eye Survey'de yaptığı çalışmaya göre, glokomatöz gözlerin, tedavi alsın veya almasın yarısından fazlasının 21 mmHg altında GİB'e sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre GİB düzeyleri arttıkça PAAG gelişme riski şu şekilde artmaktadır: Eğer 15 mm Hg ve altındaki değerler referans risk olarak kabul edilirse, 16-18 mm Hg arası 2 kat risk; 19-21 mm Hg arası 2.8 kat risk; 22-29 mm Hg arası 12.8 kat risk; 30-34 mmHg arası 39 kat risk artışı olarak belirlenmiştir.

GİB normalde de gün içerisinde fluktuasyonlar göstermektedir. Sabah saatlerinde daha yüksek olup öğleden sonra azalmaya başlar ve en düşük seviyelerine akşam 21.30 civarında ulaşır. Bu saatten sonra sonra tekrar yükselmeye başlayarak sabah saat 5 civarlarında en yüksek düzeyine ulaşır. Günlük GİB dalgalanmaları glokom hastalarında yaklaşık 5 ila 11 mmHg arasında değişirken, normal bireylerde sadece 3-5 mmHg fluktuasyon görülür.[287,294–296]

2.2.4.2.Yaş

Yaş, GİB artışı ile birlikte PAAG için en güçlü bağımsız risk faktörüdür. PAAG görülme sıklığı yaşla birlikte artar. 40 yaş altında oldukça nadir olup, 40-50 yaş arası %1 civarı, 50-60 yaş arası %2 ve 80 yaş üstü %9 civarında görülmektedir[279].

2.2.4.3.Irk

Glokom Afrikalılarda ve Hispaniklerde daha sık görülmektedir. Örneğin Amerikada aynı mahallede yaşayan Afrika kökenlilerde Avrupa kökenlilere kıyasla yaklaşık 4 kat fazla PAAG prevalansı saptanmaktadır.[283] Afrikalılar genel olarak daha genç yaşta, daha ileri ve tedaviye daha dirençli bir glokomla tanı almakta, Hispanikler ise özellikle 80 yaş üzerinde diğer tüm ırklara göre en yüksek prevalansı göstermektedirler.[279,297,298]

2.2.4.4.Aile Geçmişi

Yapılan araştırmalar, PAAG hastalarının birinci derece akrabalarında PAAG riskinin belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir.

Baltimore Göz Araştırması'na göre[299], PAAG için yaşa göre düzeltilmiş risk oranları (odds ratio, OR) kardeşlerde: OR = 3.69, ebeveynlerde: OR = 2.17, çocuklarda: OR = 1.12'dir. Glokomlu bir ebeveyne veya kardeşe sahip olmak en büyük risk grubunu oluştururken glokomlu bir çocuğa sahip olmak glokom için risk artışı göstermemiştir. Rotterdam Çalışması'na göre[300], PAAG'li hastaların akrabalarında yaşam boyu glokoma geliştirme riski %22 iken, kontrol grubunun akrabalarında bu risk %2.3'tür. Aile öyküsü olan bireylerde, artmış cup-disk oranı gibi erken glokomatöz değişiklikler ve artmış göz içi basıncı da daha sık görülmektedir.

2.2.4.5.Kornea Kalınlığı

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS), merkezi kornea kalınlığının (CCT) PAAG gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre, CCT 555 µm veya daha az olan gözlerde, CCT 588 µm'den fazla olan gözlere kıyasla PAAG geliştirme riski 3 kat daha yüksektir.[301] İnce korneaya sahip bireylerde, göz içi basıncı (GİB) ölçümleri gerçek değerlerinden daha düşük olabilir. Bu durum, PAAG riskinin yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. PAAG hastalarında, daha ince kornea ile daha ileri hastalık arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. İnce korneaya sahip PAAG hastalarında, daha kalın korneaya sahip hastalara göre daha büyük glokomatöz optik sinir ve görme alanı hasarları gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu ilişki, kornea kalınlığının sadece GİB ölçümlerini etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda optik sinir başının yapısal özelliklerini de etkileyebileceğini düşündürmektedir.[302] PAAG tedavisinin planlanmasında ve hedef GİB'nin belirlenmesinde kornea kalınlığı dikkate alınmalıdır ve daha ince kornealarda daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerekebilir.

2.2.4.6.Miyopi

Miyopi ile primer açık açılı glokom (PAAG) arasındaki ilişki, oftalmoloji alanında önemli bir araştırma konusudur. Epidemiyolojik kanıtlar, yüksek miyopinin PAAG gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir metaanalizde[303] hem düşük miyopi (-3 dioptri ve altındaki dioptri değerler) hem de yüksek miyopinin (-3 dioptriden yüksek değerler) PAAG riski ile ilişkili olduğu ve özellikle yüksek miyoplarda PAAG gelişme riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı gösterilmiştir. Pekin Göz Çalışması'nda[304] ise -6 dioptri ve üzeri miyopinin riski 7.3 kat artırdığı

bulunmuştur. 2022 yılında yapılan bir meta-analize göre ise[305] miyopinin her bir dioptri (D) artışı, glokom riskini yaklaşık %20 oranında artırmaktadır. Miyopi yükseldikçe bu risk daha da belirgin hale gelmektedir.

Miyopi ve PAAG arasındaki ilişki etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Asya, Siyah ve Hispanik kökenli bireylerde bu ilişkinin daha güçlü olduğu gözlemlenmiştir.[306]

2.2.4.7.Oküler Perfüzyon Basıncı (OPB)

OPB, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve GİB arasındaki fark olarak hesaplanır. Düşük OPB'nin, OPB'deki ve OAB'deki özellikle gece saatlerinde meydana gelen dalgalanmaların PAAG progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük OPB'nin PAAG patogenezindeki rolü, muhtemelen optik sinir başındaki kan akışının bozulmasıyla ilişkilidir.[307–309]

2.2.4.8.Sistemik Faktörler

Birçok popülasyon bazlı çalışma, sistemik hipertansiyon ve PAAG arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. 2020'de yapılan ve 50.000'den fazla hastayı içeren bir meta-analizde[288] hipertansiyonun PAAG için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, hipertansiyonu olan kişilerde PAAG riski 1.69 kat daha yüksektir Yeni araştırmalar[310] sadece yüksek kan basıncının değil, kan basıncındaki dalgalanmaların da PAAG riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Özellikle 60 yaş altı bireylerde, sistolik kan basıncındaki yüksek değişkenlik PAAG riskini artırmaktadır

Hipertansiyonun PAAG riskini artırmasının birkaç potansiyel mekanizması vardır:

- GİB Üzerine Etkisi: Beaver Dam Eye Study[311] çalışmasına göre, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış, GİB'de 0.21 mmHg'lik bir artışa; diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış ise GİB'de 0,43 mmHg'lik bir artışa neden olmaktadır.
- Oküler Perfüzyon Basıncı Üzerine Etkisi: Genç bireylerde, yüksek kan basıncı OPB'yi artırarak koruyucu bir etki gösterebilirken, yaşlı bireylerde kronik hipertansiyon, vasküler hasara yol açarak PAAG riskini artırabilir.[312]

- Vasküler Disregülasyon: Hipertansiyon, oküler kan akışının ve optik sinir vasküler yataklarındaki otoregülasyonunu bozabilir. Bu da, optik sinir başında iskemik hasara yol açabilir.[312]

Antihipertansif ilaçların PAAG üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, agresif kan basıncı düşürmenin OPB'yi azaltarak PAAG riskini artırabileceğini öne sürerken, diğerleri antihipertansif tedavinin koruyucu olabileceğini belirtmektedir.[313]

Hipertansiyon haricinde diyabet,[314,315] migren,[316] sistemik vazospazm[317] ve obstrüktif uyku apnesinin de[318] PAAG ile ilişkili risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu patolojilerde optik sinir hasarından sorumlu tutulan mekanizmalar genel olarak vasküler disfonksiyon, vasküler otoregülasyon bozuklukları, hipoksi ve oksidatif stres ve inflamasyon olarak belirtilmiştir.

2.2.5.GENETİK

Primer açık açılı glokomun genetik yapısı karmaşıktır ve birçok gen, çeşitli mekanizmalar yoluyla hastalığın patogenezine katkıda bulunmaktadır. PAAG olgularının çok küçük bir bölümünü, yaklaşık %5 civarını, tek gen mutasyonları oluşturur.[319] Tek gen bozuklukları Mendeliyan kalıtım paternine uyarlar ve OD, OR veya X'e bağlı olarak kalıtılırlar. Genellikle erken başlangıçlı glokomlar ile ilişkilidirler. Diğer olgular ise karmaşık genetik ve çevresel faktör etkileşimleri tarafından etkilenmektedir. Non-Mendeliyen kalıtım sergilerler. Günümüzde PAAG ile ilgili 100'den fazla risk lokusu tanımlanmıştır.[320] MYOC ve OPTN, PAAG ile ilişkili en iyi bilinen genler olmakla birlikte CYP1B1, TBK1, WDR36, Caveolin 1 ve Caveolin 2 gibi diğer genler de önemli roller oynamaktadır. Tablo 1'de PAAG patogenezinde rol aldığı bilinen genlerin bir özeti sunulmuştur.

Tablo 1. Primer Açık Açılı Glokom Patogenezinde Rol Oynayan Genler

Gen	Temel İşlevi	PAAG İle İlişkisi	Etki mekanizması
MYOC	Miyosilin proteini üretimi	PAAG olgularının %3-4'ünden sorumlu	- Hatalı protein katlanması - Endoplazmik retikulum stresi - Mitokondriyal disfonksiyon - Nörit oluşumunun engellenmesi[319,321–324]
OPTN	Otofaji ve mitofaji düzenlemesi	Normal tansiyonlu glokom vakalarının %1-2'si	- Otofaji süreçlerinin bozulması - Mitokondriyal hasar - Nöroinflamasyon - Vezikül trafiği düzensizliği[149,325–327]
TBK1	Protein kinaz aktivitesi	Normal tansiyonlu glokom vakalarının %0.4-1.3'ü	- Aşırı otofaji aktivasyonu - mTORC1 yolağının inhibisyonu - Retinal ganglion hücre ölümü[325,328,329]
WDR36	Ribozomal RNA işlenmesi	Rolü tartışmalı	Hücresel stres ve apoptoz[319,330]
CAV1/CAV2	Hücre zarı yapılanması	PAAG risk artışı	Aköz hümör drenajının azalması[331,332]
SIXI/SIX6	Transkripsiyon faktörleri	Optik sinir gelişimi ile ilişkili	Retinal ganglion hücre sayısının azalması[333,334]
OPA1	Mitokondriyal iç membran füzyonu	Normal tansiyonlu glokom riski	Mitokondriyal disfonksiyon[335]
TLR4	Bağışıklık sistem reseptörü	İnflamasyon ile ilişkili	İnflamatuar mediyatörlerin aktivasyonu[336,337]
CDKN2B	Hücre döngüsü regülasyonu	PAAG risk artışı	Hücre yaşam süresinin modülasyonu[321,338,339]

2.2.6.PATOFİZYOLOJİ

2.2.6.1.AKÖZ HÜMÖR ÜRETİMİ

Silyer cismin pars plicata bölgesinden salgılanan AH pupilla aracılığıyla arka kamaradan ön kamaraya geçer ve açıdan gözü terk eder. Fizyolojik şartlarda avasküler olan kornea, kristalin lens ve trabeküler ağ gibi dokuların beslenmesini sağlar ve bu nedenle arka kamaradan ön kamaraya yol aldıkça metabolik içeriği değişir. Aköz hümör üretimi,

yaklaşık 2-3 µL/dk hızında gerçekleşir. Bu da günde yaklaşık 3-4 ml aköz hümör üretimine denk gelir. Ön kamara hacmininin 250 mikrolitre olduğu hesaba katılırsa ön kamaradaki aköz hümörün tam bir devri yaklaşık 1,5 saatlik bir süre almaktadır. Üretim üç aşamada gerçekleşir:

1. Difüzyon: Plazma ve aköz hümör arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir.
2. Ultrafiltrasyon: Hidrostatik basınç farkına bağlı olarak gerçekleşir.
3. Aktif sekresyon: En önemli mekanizmadır ve aköz hümör üretiminin yaklaşık %80-90'ını oluşturur.

Aktif sekresyon, Na+/K+-ATPaz pompası ve karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreçte, aşağıdaki adımlar izlenir:

1. Na+/K+-ATPaz pompası, hücre içine Na+ girişini sağlar.
2. Na+ girişi, Cl- ve HCO3- iyonlarının hücre içine girişini tetikler.
3. Bu iyonlar, hücrenin apikal membranından aköz hümöre sekrete edilir.
4. Osmotik gradyan nedeniyle su, iyonları takip eder.

Aköz hümörün bileşimi %99.9 oranında sudan, Na+, K+, Ca2+, Mg2+, Cl-, HCO3- gibi elektrolitlerden , glikoz, laktat, üre, amino asitler gibi organik bileşenlerden, plazma proteinlerinin yaklaşık %0,02'si kadar derişimdeki proteinlerden (protein oranı plazmaya göre oldukça düşüktür) ve plazmadan 20-50 kat yüksek konsantrasyonda askorbik asitten oluşmaktadır.[340,341]

2.2.6.2. AKÖZ HÜMÖR DRENAJI

Konvansiyonel (trabeküler) yol: Aköz hümörün %80-90'ı bu yolla drene olur. Aköz hümör bu yolda sırasıyla trabeküler ağ ,schlemm kanalı, toplayıcı kanallar ve episkleral venleri geçer. Basınca bağımlı bir akış yoludur. Bu nedenle GİB arttıkça, bu yoldan drenaj da artar.

Uveoskleral yol: Aköz hümörün %10-20'si bu yolu kullanır. Aköz hümör iris kökü ve silyer cisim arasındaki boşluklardan suprakoroidal alana geçerek skleral emilime uğrar. Basınçtan bağımsız bir yoldur. Yaşla birlikte artan ECM nedeniyle uveoskleral akış azalır.

İrisyal yol: Aköz hümörün çok küçük bir kısmı (<%1) bu yolu kullanır. Aköz hümör, iris stroması boyunca hareket eder ve iris kan damarları tarafından emilir.[340–344]

2.2.6.3.AKÖZ DRENAJ YOLLARININ PATOLOJİSİ VE GİB ARTIŞI

Trabeküler Ağdaki Değişiklikler: PAAG'lı gözlerde trabeküler ağ yapısı genişler, çöker ve düzensizleşir. Bu da aköz humor akışını engelleyerek GİB artışına neden olur.[345] Ayrıca, trabeküler ağda aşırı ECM birikimi görülür. Bu birikimde özellikle fibronektin, laminin, elastin ve kollajen tip IV gibi ECM proteinleri artış gösterir.[346–349] PAAG'da özellikle JCT'de (juxtacanalicular tissue) ECM birikimi ve hücre kaybı daha belirgindir.[350,351] JCT'de "plak materyal" olarak adlandırılan anormal ECM birikimi gözlenir. Bu plaklar, glikozaminoglikanlar ve diğer ECM bileşenlerinden oluşur ve aköz hümör akışını engeller.[352] PAAG'de ECM yıkımından sorumlu matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve bunların inhibitörleri (TIMP'ler) arasındaki dengenin bozulduğu gözlenmiştir. Bu dengesizlik, ECM birikimini artırır.[353] Yapılan çalışmalar[350,354] trabeküler hücrelerde artmış apoptoz oranları bildirmekte ve trabeküler kök hücre sayısında da azalmalar bildirmektedir. Kalan hücreler de daha kontraktil bir yapı kazanır.

Schlemm kanalındaki değişiklikler: PAAG'lı gözlerde Schlemm kanalının çapı küçülür ve kanal duvarında düzensizlikler ve kalınlaşmalar görülür.[355] Yüksek göz içi basıncı nedeniyle Schlemm kanalının kısmen veya tamamen kollabe olduğu gözlenir.[356] PAAG'de Schlemm kanalında özellikle endotel hücrelerinde kayıp ve dev vakuollerin ve porların kaybı gibi yapısal değişiklikler gözlenir. Ayrıca glokomatöz Schlemm kanalı endotel hücreleri daha fibroblastik bir fenotip sergilerler.[357]

Yukarıda anlatılan patolojik değişikliklere neden olan etkenler tam olarak belirlenememiştir fakat PAAG gözlerinde bazı belirgin moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar öne çıkmaktadır: PAAG'de TGF-β2 artışı, ECM protein üretimini artırarak ve trabeküler ağ hücrelerinin kontraktilitesini artırarak GİB'ı yükseltir.[358–360] Yine PAAG'de görülen Rho kinaz yolağı aktivasyonu trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hücrelerinin kontraktilitesini artırarak aköz humor drenajını azaltır.[361] Bunların yanında PAAG'de meydana gelen kronik inflamasyon,[350,362–366] artmış oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon[367] trabeküler ağ hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel hasara neden olmaktadır.

2.2.6.4.OPTİK SİNİR

2.2.6.4.1.Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinir, retinadaki ganglion hücrelerinin aksonlarının bir araya gelmesiyle oluşan ve beyne görsel bilgi taşıyan bir kranyal sinirdir. Yaklaşık 1.2-1.5 milyon akson lifinden oluşur ve 4 bölümden meydana gelir: intraorbital, intrakanaliküler, intrakraniyel ve intraoküler segment (optik sinir başı).

2.2.6.4.1.1.Retina Sinir Lifi Tabakası

Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan ve retinanın en iç katmanını oluşturan kısımdır. RSLT lifleri optik sinir başına girerken retinotopik bir düzenleme gösterir. Optik diskin lateralinden gelenler lateralden girerken nazalinden gelenler nazalden girerler. Horizontal rafe ile anatomik olarak ikiye ayrılmış olan temporal sinir liflerinin, horizontal rafe üstünde kalan lifleri OSB'ye üstten girerken, horizontal rafe altında kalanları ise OSB'ye alttan girer. Optik sinirin yaklaşık üçte birini oluşturan maküler lifler ise yatay hatta papillomaküler demeti oluşturarak doğrudan optik sinir başına girerler. Makulanın temporalinden köken alan ve horizontal rafe ile birbirinden ayrılan tüm lifler, papillomaküler demetin üstünde ve altında arkuat olarak seyrederler. Optik diskin nazalinden çıkan lifler ise radyal bir uzanım seyrederek OSB'ye girerler. Periferden gelen sinir lifleri RSLT tabakasının içerisinde daha altta (koroide yakın) ve optik sinirin daha lateralinde yer alırken lifler OSB'ye ne kadar yakınsa RSLT organizasyonu içinde o kadar yukarıda (vitreusa yakın) ve optik sinirin o kadar merkezinde seyrederler.

2.2.6.4.1.2.Prelaminer Bölge

Merkezinde fizyolojik çukurluk bulunan bu bölge, myelinsiz RGH aksonları, astrositler, bağ dokusu ve vasküler yapılardan oluşur. Retinanın en iç katmanını saran İLM tabakası burada sonlanır ve görevini astrositlere devreder.

2.2.6.4.1.3.Laminer Bölge

Lamina cribrosa (LC), önden arkaya doğru plakalar halinde düzenlenmiş ve porlar içeren elek benzeri bir yapıdır. RSLT lifleri bu porlardan geçer. LC, esas yapısını kollajenin oluşturduğu (tip 1 ve tip 3 kollajen), kollajen, elastin, laminin ve fibronektin bileşiminden oluşan bir bağ dokusudur. LC'nin porları üst ve alt bölgelerinde nazal ve temporal bölgelerine göre daha geniştir ve bu bölgelerde doku daha zayıftır. Bu da bu bölgelerdeki RTSL'nin desteğinin azalmasına ve glokomatöz hasara karşı daha duyarlı olmasına neden olabilmektedir.

2.2.6.3.1.4. Retrolaminer Bölge

Sinir liflerinin etrafını oligodendrositlerin sarmaya başladığı ve optik sinirin miyelinleşmesinin başladığı bölgedir.

2.2.6.3.1.5. Optik Sinirin Kanlanması

RSLT esas olarak santral retinal arterden dallanan rekürren retinal arteriyollerle beslenir. Prelaminer ve laminer bölge esas olarak kısa posterior silier arterlerin dalları ve mevcut olduğunda Zinn-Haller halkasının dalları tarafından beslenirler. Retrolaminer bölge ise kısa posterior siliyer arterlerin dallarının yanı sıra pial arteriyel dallar tarafından beslenir.[342,343]

2.2.6.5. GLOKOMATÖZ OPTİK NÖROPATİ

Glokomatöz optik nöropati, retinal ganglion hücrelerinin ve retina sinir lifi tabakasının tedrici bir biçimde azalmasıyla karakterize bir optik nöropatidir. Glokomatöz hasara neden olan patofizyolojik mekanizmalar kesin olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte birden fazla mekanizmanın birlikte rol oynadığı görüşü büyük oranda kabul görmektedir.

2.2.6.5.1. Mekanik Teori

Bu teori, yüksek GİB'in lamina kribroza'da optik sinir liflerine doğrudan mekanik hasar verdiğini öne sürer. Ortaya çıkan deformasyon ve sıkışma, aksonal hasara ve retina

gangliyon hücre ölümüne yol açar. Optik sinir başı, özellikle lamina kribroza, yüksek GİB'e bağlı mekanik stresin ortaya çıktığı kritik bir bölgedir. Artan GİB, lamina kribroza'nın arkaya doğru eğilmesine ve deformasyonuna neden olabilir, bu deformasyon optik sinir liflerini sıkıştırabilir, besinlerin ve hücresel sinyallerin taşınması için gerekli olan aksoplazmik akımı bozabilir.[285,286] Deneysel hayvan modellerinde[368] yüksek GİB'e bağlı aksonal baskı nedeni ile BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) gibi nörotrofik faktörlerin RGH gövdesine doğru retrograd aksonal transportunun azaldığı gösterilmiştir. Bu bozulma, aksonal hasara ve retina gangliyon hücrelerinin apoptozuna yol açabilir.

2.2.6.5.2. Vasküler/İskemik Teori

Göz içi basıncı yüksek olan her hastada glokom gelişmemekte veya göz içi basıncı normal olan hastalarda glokom gelişebilmekte (normotansif glokom) veya GİB kontrol altına alındığı halde glokom progresyonu devam eden hastalar olabilmektedir. Bu durumlarda optik sinir hasarı patogeneziyle ilişkili vasküler/ iskemik teori modeli ön plana çıkmaktadır. Bu teoriye göre PAAG'da, bozulmuş kan akışı hipertansiyon veya diyabet gibi sistemik vasküler durumlardan veya oküler kan akışının lokalize disregülasyonundan kaynaklanabilir. Azalmış perfüzyon nedeniyle oluşan kronik veya aralıklı hipoksi ve iskemi, retina gangliyon hücre ölümüne katkıda bulunabilir. Optik sinir başı, sistemik kan basıncı veya GİB dalgalanmalarına rağmen tutarlı perfüzyonu sürdürmek için kan akışını otoregüle eden mekanizmalara sahiptir. Bu otoregülasyon mekanizmalarındaki disfonksiyon, iskemi dönemlerine yol açabilir ve optik sinir hasarını şiddetlendirebilir.

Yapılan bir çok çalışma[307–318,369] göstermektedir ki, düşük oküler perfüzyon basıncı, oküler perfüzyon basıncındaki dalgalanmalar, hipertansiyon, sistemik arter basıncındaki dalgalanmalar ve migren, sistemik vazospazm, obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi hipoksi ve iskemi ile ilişkili durumlar PA238AG ile oldukça güçlü bağlantılara sahiptir

2.2.6.5.3. Translaminer Basınç Farkı

Nispeten yeni bir konsept olan translaminar basınç farkı (TLBF), göz içi basıncı (GİB) ile intrakranyal basınç (İKB) (BOS basıncı) arasındaki farkı ifade eden önemli bir biyomekanik parametredir. GİB, lamina kribrosanın ön tarafından, İKB ise arka tarafından kuvvet uygular. Yüksek TLBF, lamina kribrosanın arka tarafa doğru yer değiştirmesine ve

deformasyonuna yol açabilir. Bu deformasyon, optik sinir lifleri üzerinde mekanik strese neden olur ve glokomatoz hasara katkıda bulunur.[370,371]

PAAG'da, GİB yüksekliği çok iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen son çalışmalar, artan GİB veya azalan İKB'den den kaynaklanan yüksek TLBF'nin, lamina kribrosa üzerindeki mekanik stresi artırarak optik sinir hasarını şiddetlendirebileceğini öne sürmektedir. Çalışmalar, PAAG hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük İKB'ye sahip olduğunu göstermiştir. Bu düşük İKB, daha yüksek TLBF'ye katkıda bulunur ve bu da glokomatoz hasara yol açabilir. Bu da GİB normal olsa bile hasarın devam etmesini açıklayabilir. Normotansif glokom hastalarındaki İKB ise PAAG hastalarınkinden de düşük bulunmuştur. Araştırmalar[371–377] düşük İKB'nin, yüksek TLBF'ye yol açarak, NTG patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada,[370] TLBF ile oküler perfüzyon basıncı (OPB) arasında negatif bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir. Bu bulgu, glokomun "üç basınçlı bir hastalık" olabileceği fikrini desteklemektedir. Bu üç basınç, GİB, İKB ve OPB'dir. Bu ilişki, glokom patogenezinin daha karmaşık olduğunu ve sadece GİB'e odaklanmanın yetersiz olabileceğini göstermektedir.

2.2.6.5.4. Hücresel Faktörler

Apoptoz: PAAG'de RGH kaybının esas mekanizması apoptozdur. Hem intrinsik (mitokondriyal sinyaller tarafından düzenlenir) hem de ekstrinsik (hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerini içerir) yollar PAAG'da apoptoza katkıda bulunur.[378–380]

Eksitotoksisite: PAAG'de, hipoksi, iskemi, inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle sinaptik aralıktan glutamatı uzaklaştıran sistemdeki bozulma ve ayrıca TNF alfa artışı nedeniyle astrositlerdeki glutaminaz ekspresyonunun artması glutamat artışına neden olur.[381–383] Bu fazla glutamat, RGC'lerde NMDA reseptörlerini aşırı uyararak hücrelere büyük miktarda kalsiyum iyonu girişine neden olur. Yükselmiş hücre içi kalsiyum seviyeleri, hücresel bileşenleri parçalayan proteazlar, fosfolipazlar ve endonükleazlar gibi çeşitli kalsiyum bağımlı enzimleri aktive eder ve nihayetinde apoptoza yol açar. Glutamat eksitotoksisitesinin, RGC ölümünde ana neden olmaktan ziyade PAAG'deki hipoksi ve iskemiyle ilişkili yaygın hasarın olası bir sonucu olduğu düşünülmektedir.[382–384]

Nörotrofik Faktörlerin Rolü: PAAG'de, yükselmiş GİB ve optik sinir başındaki yapısal değişiklikler nedeniyle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ve glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi nörotrofik faktörlerin beyinden retinaya aksonal taşınması, bozulur. Bu yoksunluk, bu hücrelerin hayatta kalmak için nörotrofik desteğe bağımlı olması nedeniyle RGC apoptozunu intrinsik yolak üzerinden aktive eder.[383,385]

Nöroinflamasyon: PAAG'da kronik ve düşük dereceli inflamasyon, hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Araştırmalar[386,387], PAAG hastalarının aköz hümörlerinde TGF-beta, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 gibi inflamatuar moleküllerin konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir. PAAG'de artan bu sitokinler, mikroglia ve astrositleri aktive ederek, T hücre infiltrasyonuna neden olarak ve proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olarak nöronal hasarı ve apoptozu kötüleştiren bir inflamatuar yanıt döngüsü oluşturabilir.[378] Normal koşullar altında nöronlara yapısal ve metabolik destek sağlayan glial hücreler olan astrositler, yaralanma veya strese yanıt olarak, reaktif değişiklikler geçirir. Bu süreç, hipertrofi, proliferasyon ve sitokinler ile kemokinler gibi inflamatuar mediatörlerin salınımını içerir. Glokomlu optik sinir başında reaktif hale gelen astrositler ECM'nin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur, bu da aksonal taşımayı engelleyebilir ve nörodejenerasyonu kötüleştirebilir. Bu süreç ''reaktif gliyozis '' olarak bilinir. Reaktif astrositler, kendileri de pro-inflamatuar sitokinler (örneğin IL-1β, TNF-α) ve reaktif oksijen türleri gibi nörotoksik maddeler salgılayarak ve aksonal rejenerasyonu engelleyen glial skarlar oluşturarak nöronlar için düşmanca bir ortam yaratabilir ve nörodejenerasyona katkıda bulunabilir.[388–390]

2.2.6.5.5. Oksidatif Stres

Yüksek GİB, hipoksi ve inflamasyon gibi stres faktörleri oksidatif strese ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına neden olur. ROS, lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek hücresel hasara ve RGH ölümüne yol açar.[378,391] Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stresi daha da şiddetlendirir. PAAG hastalarında mitokondri disfonksiyonuna yol açan ve oksidatif stresi arttıran mitokondriyal DNA mutasyonları saptanmıştır.[392] Demir homeostazının bozulması[393] ve magnezyum eksikliği de[394] artmış oksidatif stres ve PAAG patogenezine katkıda bulunabilir.

2.2.6.5.6. Anormal İmmünite ve Otoimmünite

PAAG hastalarında trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış gözlenmiştir ve bu da sistemik inflamatuar süreçlerin rolünü düşündürmektedir.[395]

Otoimmün mekanizmalar da PAAG patogenezinde rol oynayabilir. Hem hümoral hem de hücresel bağışıklık sisteminin glokomatöz nörodejenerasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, glokom hastalarında oküler antijenlere karşı önemli ve kalıcı immünoreaktivite artışları göstermiştir. Glokom hastalarının retinalarında antikor birikintileri gözlemlenmiştir.[396,397] Ayrıca araştırmalar[398–401], PAAG hastalarında rodopsin, gama enolaz, nörofilaman proteini ve fosfatidilserin gibi retinal antijenlere ve optik sinir başı glikozaminoglikanlarına karşı yüksek serum otoantikor titreleri saptamıştır. Bunun yanında ısı şok proteinlerine (HSP) ve glutatyon -S- transferaza karşı oluşan otoantikorlar, nöroprotektif ve antioksidan kapasiteyi düşürerek retina ganglion hücrelerine ve optik sinir hasarına katkıda bulunabilmektedir.[402–404] Bu çalışmaların çoğu bu yüksek otoantikor titrelerinin daha çok normotansif glokom hastalarında meydana geldiğini göstermektedir. Fakat yüksek basınçlı PAAG'de de otoantikorlar artabilmektedir.[405] PAAG'de T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonu, özellikle optik sinir başında gözlenmiştir.[406–408]

Bunun yanında PAAG'de bağırsak mikrobiyomundaki dengesizlikler de sistemik nöroinflamasyon ve otoimmün süreçlerle ilişkilendirilmiştir.[409,410] Ayrıca yapılan bir çalışma[411] ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıkların hem PAAG hem de primer açı kapanması glokomu (PAKG) riskini arttırdığını göstermiştir.

2.2.7. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA MUAYENE

2.2.7.1.Gonyoskopi

''Gonyo '' açı anlamına gelmektedir. Gonyoskopi ise açının görüntülenmesi anlamındadır. 'Kritik açı ''olarak tanımlanan fiziksel prensip nedeni ile ön kamara açısından korneya belli bir açı ile çarpan ışınlar, kornea ve havanın kırıcılık indekslerinin arasındaki farkın büyük olması nedeni ile korneadan tekrar içe yansımakta ve bu nedenle biyomikroskopta açı direkt olarak görülememektedir. Bu yansımanın olmaması için ışınların geldiği açının kornea hava arayüzeyinde 46 dereceden (kritik açı) daha dik olması gerekir. Bu prensibi alt etmek için gonyolensler geliştirilmiştir. Gonyolenslerin kırıcılık

indeksi korneaya çok yakın olduğundan korneadan lense geçen ışın kırılmadan gonyolense geçmekte ve ön kamarayı görüntülemek mümkün olmaktadır. İlk olarak 1907 yılında Tarantas keratoglobusu olan bir gözü limbustan çökerterek açıyı görüntülemiş ve bu işleme ‘’gonyoskopi ‘’ ismini vermiştir. İlk gonyolensi ise Salsmann geliştirmiş, Koeppe ve Toronco gibi çeşitli bilim insanlarının katkılarıyla lensler daha da geliştirilmiş ve bugünkü haline 1938 yılında Goldmann’ ın gonyoprizmayı tanımlamasıyla gelmiştir. Barkan ise gonyoskopinin glokom tanı ve tedavisinde kullanımını tanımlamıştır.[412]

Direkt ve indirekt lensler olarak iki tür gonyolens bulunmaktadır. Direkt lenslerde ışın gonyolensin fiziksel özellikleri nedeniyle doğrudan lens hava arayüzeyine ulaşmakta ve indirekt gonyolenslerde ise ışığı yansıtarak lens hava arayüzeyine ulaştıran değişen sayıda aynalar bulunmaktadır. Direkt lensler daha çok ameliyathane ortamında ve özellikle çocuklarda cerrahi işlemler için kullanılmakta, indirekt lensler ise klinikte muayene ortamında daha sık kullanılmaktadır.

Açı elemanları korneadan irise doğru sırası ile Schwalbe hattı, trabekülum, skleral mahmuz, silyer cisim bandı ve iris kökü olarak sıralanmaktadır

Açı değerlendirmesi için Shaffer, Scheie ve Spaeth gibi farklı açı derecelendirme sistemleri bulunmaktadır. Schaffer sistemi klinikte en sık kulanılan açı derecelendirme sistemlerinden biridir. Bu sisteme göre ön kamara açısı görülen anatomik yapıların durumuna göre 0 ile 4 arasında değerlendirilir; evre 4 en geniş açı; evre 0 ise kapalı açı olarak tanımlanır.[413]

- **Evre 4:** 45-35 derece arasındaki açıdır. En geniş açıdıdır ve siliyer cisim de dahil tüm açı elemanları görülebilir. Kapanma riski yoktur.
- **Evre 3:** 35-20 derece arasındaki açıdır. Skleral mahmuz görülebilir, fakat silyer cisim görülemez. Kapanma riski yoktur. Evre 4 ve evre 3 açılar kapanma riski olmayan açılar olup, PAAG’de tespit edilen açı evreleridir.
- **Evre 2:** Yaklaşık 20 derecelik açıdır. Skeral mahmuz izlenemez. Trabeküler ağ gözlemlenir. Dar açıdır ve kapanma ihtimali vardır.
- **Evre 1:** Yaklaşık 10 derecelik açıdır. Yalnızca Schwalbe hattı görülebilir. Trabeküler ağ dahi görülemez. Çok dar açıdır. Kapanma ihtimali yüksektir.
- **Evre 0:** Açı kapanmıştır ve hiçbir açı elemanı izlenemez. İridokorneal temas hali mevcuttur.

2.2.7.2. Göz İçi Basıncı ve Ölçümü

Göz içi basıncını etkileyen tüm parametreler matematiksel bir denklem haline getirildiğinde ortaya Goldmann eşitliği çıkmaktadır. Buna göre:

GİB= (F-U)/C+Pv

F: Aköz üretim miktarı (µl/dk)

U: Üveoskleral akım hızı (µl/dk)

C: Trabeküler dışa akım kolaylığı (µl/dk/mmHg)

Pv: Episkleral venöz basınç (mmHg)

Bu denkleme göre GİB; aköz hümör üretimi, episkleral venöz basınç ve aköz hümör dışa akım direnci ile doğru orantılı; üveoskleral dışa akım hızı ile ters orantılıdır. Episkleral venöz basıncın normal aralığı 8-11 mmHg dir. Denklem üzerinden de görüleceği gibi her 1 mmHg'lik episkleral venöz basınç artışı GİB'de 1mmHg lik basınç artışına neden olmaktadır. Dolayısıyla venöz geri dönüşü bozup episkleral venöz basıncı arttıracak herhangi bir patoloji doğrudan GİB'i arttırmaktadır. Bu patolojilere karotikokavernöz fistül, süperior vena kava sendromu, orbital inflamasyonlar, Sturge Weber sendromu gibi durumlar örnek olarak verilebilir.

Goldmann aplanasyon tonometrisi (GAT), göz içi basıncını ölçmek için kullanılan altın standart yöntemdir. Imbert-Fick prensibine dayanır. Bu prensibe göre, bir kürenin içindeki basınç (P), yüzeyini düzleştirmek için gereken kuvvetin (F) düzleştirilen alana (A) bölünmesiyle elde edilir. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir: **P =F/A** . Bu prensip, kürenin mükemmel şekilde küresel, ince, kuru ve esnek olduğunu varsayar. GAT'ta:

1. Korneanın merkezi bölgesi, bilinen bir kuvvet uygulanarak düzleştirilir.
2. Düzleştirilen alanın çapı 3.06 mm olduğunda, korneanın yüzey gerilimi ve gözyaşı menisküsünün kapiler çekimi birbirini dengeler.
3. Bu noktada uygulanan kuvvet, doğrudan göz içi basıncını yansıtır[414].

Kornea, İmbert- Fick prensibinin varsaydığı gibi mükemmel küresellik, incelik, kuruluk ve ideal elastikiyet özelliklerine sahip olmadığından GAT ölçümlerini ekileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Örneğin kalın kornealar GİB'in olduğundan yüksek, ince

kornealar ise düşük ölçülmesine neden olur. Düz kornealar GİB'in olduğundan düşük, dik kornealar ise yüksek ölçülmesine neden olabilir. Ödemli kornea, GİB'in olduğundan düşük ölçülmesine yol açabilir. Ölçüm sırasında hastanın gözünü sıkması GİB'i arttırabilir.[414–416]

Goldmann aplanasyon tonometresi dışında, kornea apeksini düzleştirmek için hava akımı kullanan nonkontakt tonometreler (pnönmatik tonometre), rebound tonometreler (ICare) , elde taşınan tonometreler (TonoPen) ve dinamik kontur tonometre dahil olmak üzere birçok tonometre mevcuttur. Günümüzde GAT altın standart olarak kabul görmektedir. Buna rağmen ölçüm sonuçları yukarıda bahsedildiği gibi birçok parametreden etkilenir. Bu nedenle ideal tonometre arayışları devam etmektedir.

2.2.7.3.Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi

2.2.7.3.1.Optik Disk Boyutu

Biyomikroskop muayenesinde görünen optik sinir başı kısmı optik disk olarak isimlendirilir. Yatay çapı ortalama 1,5-2 mm ve dikey çapı ortalama 1,7-2,2 mm olan hafif oval bir yapıdadır.[417] Vertikal çapı 1,3 mm ve altındaki diskler küçük disk; 1,8 mm ve üzeri diskler büyük disk olarak kabul edilirler.[418] Büyük disklerde genellikle daha büyük bir cup olurken, küçük disklerde genellikle cup küçüktür veya yoktur.

2.2.7.3.2.Cup/Disk Oranı

Çukurluk/disk (cup/disk)(C/D) oranındaki artış glokom için oldukça önemli bir tanısal değer taşır. Glokomda C/D oranı değerlendirilirken vertikal C/D oranına bakılır. Bunun sebebi daha önce de bahsedildiği gibi glokomda daha çok üst ve alt kadrandaki sinir liflerinin etkilenmesidir. Glokomu olmayan sağlıklı gözlerde normal C/D oranı ortalama 0,3-0,4'tür. C/D oranının 0,7 veya daha fazla olması veya iki göz arasında 0,2 ve daha fazla C/D asimetrisi oranı olması glokom açısından yüksek şüphe doğurmalıdır.[417,418]

2.2.7.3.3. Nöroretinal Rim

OD'te fizyolojik çukurluğu dıştan saran ve retina sinir lifi demetlerinden oluşan bölge ''nöroretinal rim '' olarak isimlendirilmektedir. Nöroretinal rimin kalınlığı en fazla

inferiorda ,sonra sırası ile superiorda, nazalde ve en ince de temporal kadrandadır. Bu durum ‘’ISNT kuralı ‘’olarak bilinmektedir. Glokomatöz optik sinir hasarında nöroretinal rimin iç kenarından kayıplar başlar. Glokomlu hastalarda ISNT kuralı bozulur ve genellikle erken evrelerde ilk olarak inferotemporal ve süperotemporal bölgeler hasar alırken ileri evrelerde nasal kadranda ciddi nöroretinal rim hasarı meydana gelir. Bu nedenle klinikte genellikle erken evrelerde görme alanının üst nazal kadranındaki skotomlar gözlemlenirken, çoğunlukla hastalığın ileri evresine kadar inferotemporal görme alanı adası korunur. Nöroretinal rim incelmesi fokal (inferior veya superior kadranda çentiklenme), konsantrik (çentiklenme olmadan uniform bir incelme) veya geniş (çentiklenmeden daha büyük fakat 180 dereceden daha az bir bölgede nöroretinal rimin kaybı) olabilir[419]. Glokomda nöroretinal rim inceliği oluşur fakat soluklaşma beklenmez. Nöroretinal rim solukluğu daha çok iskemik, toksik, travmatik ya da demyelinizan optik nöropatilerin bir bulgusudur.

2.2.7.3.4.Optik Disk Hemorajileri

Glokomatöz gözlerde sıklıkla gözlemlenen bir diğer bulgu disk hemorajisidir. Optik disk hemorajileri, optik sinir başındaki alev şekilli küçük yüzeyel kanama noktalarıdır. Disk kenarına dik olarak yerleşir ve radyal olarak uzanım gösterirler. Optik disk hemorajileri genellikle optik sinir başının prelaminar bölgesinde ve çevresindeki yüzeyel retinal sinir lifi tabakasında (RSLT) meydana gelir. Kanamalar parapapiller bölgeye uzanabilir veya sadece intrapapiller bölgede sınırlı kalabilir.[420] Çoğunlukla erken RSLT hasarının geliştiği üst temporal ve alt temporal kadranlara lokalize olmaktadırlar. Disk hemorajileri NTG'de primer açık açılı glokomdan daha sık görülür, bu da göz içi basıncı dışındaki faktörlerin, örneğin vasküler disfonksiyonun, önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Optik disk hemorajileri normotansif glokomlu gözlerde %5-9 oranında görülürken, PAAG'lı gözlerde %4,3 civarında görülür. Disk hemorajileri geçicidir ve ortalama süresi 1-5 aydır.[421] Disk hemorajileri görme alanlarında veya optik sinir görüntülemesinde tespit edilebilir değişikliklerden önce meydana gelebilirler, kötü prognostik faktördürler ve glokom ilerlemesi için bir risk faktörü olarak kabul edilirler.[422,423]

2.2.7.3.5.Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT) İncelmesi

Glokomda en sık RSLT defektleri alt temporal ve üst temporalde gözlenir.[424] RSLT kaybı optik koherens tomografi (OKT) gibi ileri görüntüleme teknikleriyle tespit edilebilir

fakat dilate bir gözde redfree ışık ile de gözlemlenebilir. Retina sinir lifleri anatomilerine uygun olarak parlak çizgiler şeklinde görülürler. RSLT kaybı olan tarafta lifler net olarak izlenemez. RSLT değişiklikleri, optik disk değişikliklerinden daha önce görülen erken optik sinir hasarının hassas göstergeleridir.[425] Eğer diğer glokomatöz bulgularla birlikte görülürlerse de nöroretinal rimin ince, çentikli olduğu veya disk hemorajisinin olduğu bölgelerde görülürler.

Glokomatöz optik disklerde gözlemlenen diğer bulgular ise şunlardır:

- Cuppingde derinleşme
- Peripapiller atrofi (özellikle beta bölgesinin genişlemesi, glokomun ilerlemesiyle doğrudan ilişkilidir ve glokomun ilerlemesiyle birlikte bu bölge daha belirgin hale gelir).[426,427]
- Lamina kribroza üzerindeki delikli görünümün belirginleşmesi (laminer nokta belirtisi)
- Damarlarda nazale itilme (nazalizasyon)
- Retina arteriyollerinde keskin bir şekilde kıvrımlanma (Bayonet bulgusu).[419,421]

2.2.8. GLOKOMDA TANISAL TESTLER

2.2.8.1. Optik Sinir Başı Analizi

Geleneksel yöntem olan optik sinir başının stereoskopik fotoğrafları, deneyimli bir gözlemciye bağımlı olması ve subjektif olması gibi sınırlamalara sahipken, günümüzde kullanılan cihazlar ve yöntemler daha objektif ve kantitatif sonuçlar vermektedir.

Bu yöntemler optik koherens tomografi, konfokal lazer tarayıcı oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi-HRT), tarayıcı lazer polarimetri (GDx-Carl Zeiss Meditec) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA)'dir.

HRT, konfokal lazer tarama ile optik sinir başının üç boyutlu topografik görüntüsünü oluşturarak disk alanı, çukur alanı, rim alanı ve çukur hacmi gibi parametreleri ölçer. Moorfields Regresyon Analizini kullanarak sonuçları "normal", "sınırda" veya "anormal" olarak sınıflandırır.[428]

GDx, 780 nm dalga boyunda polarize lazer ışını kullanır. Bu ışın, RSLT'deki mikrotübüllerin çift kırıcı (*birefringent*) özelliği nedeniyle faz kaymasına uğrar. Faz

kaymasının miktarı, RSLT kalınlığı ile doğru orantılıdır. RSLT kalınlığını ölçen bir testtir.[429]

OKTA, ardışık OKT taramaları arasındaki kontrast farklılıklarını analiz ederek kan akışını tespit eder. Hareketli kan hücreleri, statik doku yapılarına göre farklı sinyal özellikleri gösterir. Bu farklar kullanılarak vasküler yapıları gösteren noninvaziv bir testtir. OKTA, optik sinir başı ve peripapiller retinal mikrovasküler yapıyı görüntüleme ve kantitatif olarak değerlendirme fonksiyonlarına sahiptir. Bu yöntem, optik sinir başı ve peripapiller alandaki damar yoğunluğunu (*vessel density*) ve akış indeksini (*flux index*) ölçebilir. Glokomlu gözlerde optik sinir başı perfüzyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir. Preperimetrik glokom hastalarında bile OKTA ile optik sinir başı perfüzyonunda anormallikler saptanabilmektedir.[430]

2.2.8.1.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), optik tabanlı bir görüntüleme tekniğidir ve genellikle "optik biyopsi" olarak adlandırılır. Bu teknik, doku hakkında histopatolojiye benzer bir çözünürlükte yapısal bilgi edinmek için kullanılır.

OKT, düşük koherensli interferometri prensibine dayanır ve bu süreçte, doku örneğine yakın kızılötesi (NIR) ışık gönderilir. Işık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diod laser (super luminescent diod, SLD) kullanılır. Bu yöntem, bir ışık kaynağından çıkan geniş spektrumlu ışığın bir bölümü referans aynasına, diğer bölümü ise incelenecek dokuya yönlendirilmesiyle çalışır. Dokuya çarpan ışık geri yansır ve referans ışığı ile birleşir. Bu birleşme sonucunda oluşan girişim deseni, farklı derinliklerden gelen ışık sinyallerinin zaman gecikmelerini ölçerek kesitsel görüntüler oluşturur. OKT'nin bu özelliği, mikron seviyesinde çözünürlük sağlar ve bu da histolojik incelemeye benzer detaylı görüntüler elde edilmesine olanak tanır.

Optik koherens tomografinin birkaç türü bulunmaktadır. 1990'ların başında Massachusetts Institute of Technology (MIT)'de geliştirildiği günden bu yana sırasıyla TD-OKT, SD-OKT ve SS-OKT türleri geliştirilmiştir. **Time-Domain OKT (TD-OKT)** İlk geliştirilen OKT türüdür. Bu sistemde, referans kolunun uzunluğu mekanik olarak değiştirilerek, farklı derinliklerden gelen sinyallerin zaman gecikmeleri ölçülür. Referans kolu ve doku probunun her ikisi de hareket eder. Her bir derinlik için ayrı ayrı ölçüm

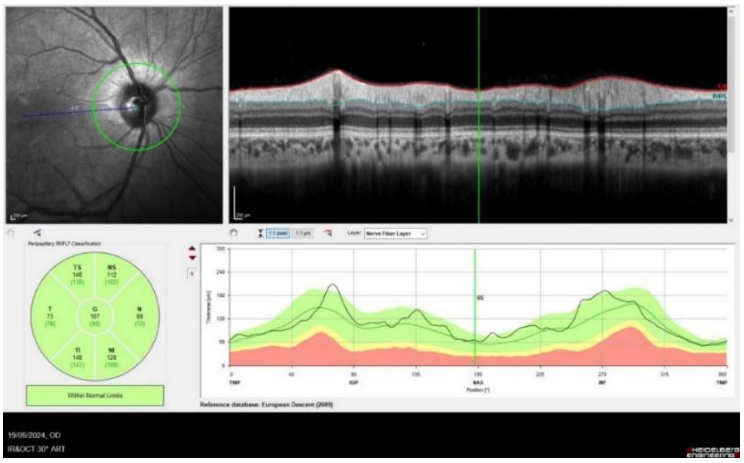
yapılması gerektiğinden veri toplama süresi daha uzundur. Aksiyel çözünürlüğü 10 mikrometre veya daha azdır. **Fourier-Domain OKT (FD-OKT)**, spektral-domain OKT (SD-OKT) ve swept-source OKT (SS-OKT) olmak üzere iki alt kategoriye ayrılır. FD-OKT'de tüm derinlik bilgileri aynı anda toplanır ve Fourier dönüşümü kullanılarak analiz edilir. Bu yöntem, daha hızlı veri toplama ve daha yüksek sinyal-gürültü oranı sunar. **Spektral-Domain OKT (SD-OKT),** günümüzde kliniklerde en yaygın kullanılan OKT türüdür. Referans kolu TD OKT'dekinden farklı olarak sabittir ve tüm ışık ışık spektrumunu analiz ederek görüntü oluşturur. TD OKT' ye göre 250 kata kadar daha hızlı tarama yapma kapasitesine sahiptir ve 3 mikrometreye kadar oldukça yüksek bir aksiyel çözünürlük sunar. **Swept-Source OKT (SS-OKT):** Farklı dalga boylarında tarama yaparak veri toplar ve daha derin dokuların görüntülenmesine olanak tanıyan en son geliştirilen teknolojidir

Optik koherens tomografi (OKT), glokomun teşhis ve izlenmesinde önemli bir araç olarak günümüzde oldukça yaygın kullanılmaktadır. OKT, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasındaki (RSLT) değişiklikleri hasta henüz asemptomatik iken tespit ederek glokomun erken evrelerinde tanı konulmasına yardımcı olur. Modern OKT cihazları, daha önce yapılmış çekimlerle son yapılan çekimlerdeki aynı anatomik noktaları üst üste getirerek çekim yapabildiğinden, aynı noktalardaki değişimleri değerlendirebilmek açısından çok başarılıdırlar. Bu nedenle makula hastalıklarının takibinde olduğu gibi glokomun ilerlemesini izlemek için de kullanılırlar. Özellikle RSLT kalınlığındaki değişiklikler ve makula ganglion hücre kompleksi (GHK) kalınlığı gibi parametreler, hastalığın seyrini değerlendirmede önemli rol oynar.[431–433]

2.2.8.1.2. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi (RSLT)

OKT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi, glokomun erken evrelerinde tanı konulmasına yardımcı olur. Araştırmalar, RSLT incelmesinin OSB'deki değişikliklerden ve görme alanı kaybından önce meydana geldiğini göstermektedir. RSLT'deki yapısal kayıp, fonksiyonel hasarın başlamasından 5 yıl önceye kadar ortaya çıkabilir ve görme alanındaki değişikliklerin tespit edilebilmesi için RSLT'de %30 ila 50 oranında kayıp olması gerektiği düşünülmektedir.[434] RSLT analizinde OD 'i çevreleyen (Bruch membran açıklığı merkezlenerek) 3.4 mm çaplı bir halka kullanılır. Daha önce yapılan çalışmalar en güvenilir sonuçların elde edildiği çapın 3,4 mm olduğunu gösterdiğinden bu çap kullanılır

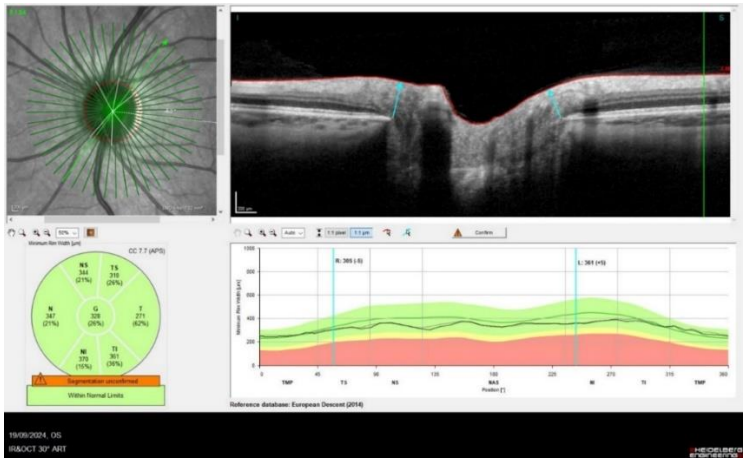
ve standart hale gelmiştir.[435] Bu halkanın sınırlarının oturduğu bölgeden geçen peripapiller retina sinir lifi tabakasının kalınlığı cihazın özelliklerine göre 250-360 farklı noktadan ölçülerek her kadran için ayrı bir sayısal veri olarak ve ayrıca ortalama değer hesaplanarak cihazdan çıktısı verilir. Kalınlıklar yaşa göre normatif veritabanı ile karşılaştırılır ve bir grafik haline getirilir. Soldan sağa doğru temporal, superior, nazal, inferior ve temporal kadranların açılmış bir grafiği yani ‘’TSNIT’’ grafiği elde edilir. Hem sayısal değer şeklindeki hem de grafik şeklindeki kalınlıklar normatif veritabanı ile karşılaştırılarak renk kodları verilir. Gittikçe incelen RSLT kalınlıkları sırasıyla beyaz, yeşil, sarı ve kırmızı şeklinde renklendirilmektedir. Normatif veri tabanının %1 ve altına denk gelen ölçümleri kırmızı ile, %1 ile %5 arasındaki RSLT ölçümleri sarı ile orta %90’daki ölçümler yeşil ile ve üst %5’lik dilimdeki kalınlıklar ise beyaz olarak işaretlenir. Yeşil renk değerleri normal olarak kabul edilir (Şekil 1). Grafik çift hörgüç şeklindedir ve hörgüçleri en kalın bölgeler olan superior ve inferior kadranlar oluşturur. Normal gözlerde her iki gözün TSNIT topografisi benzerdir bu yüzden her iki gözü karşılaştırmak elzemdir[436]. Özellikle superior, inferior ve temporal RSLT kalınlıklarındaki azalmalar belirgin olmaktadır ve en iyi tanısal hassasiyete sahip RSLT kalınlıkları ortalama kalınlık ile inferior ve süperior kadran RSLT kalınlık değerleridir.[424,437] Ortalama RSLT kalınlığı 105 µm civarında olup ortalama aralık olarak 80-115 arası değerler bildirilmektedir.[438,439] Çubuk ve ark.[440] tarafından Adana’da yapılan bir çalışmada ise Türk toplumu için 111,5 µm ortalama değer bildirilmiştir. Glokom hastalarında ortalama kalınlık 30 µm’ye kadar düşebilmektedir. RSLT kalınlığı ileri glokomlu gözlerde gelişen gliyozis, geriye kalan bağ dokusu ve vasküler yapılar nedeni ile bu değerin altına düşmemektedir (taban etkisi). Bu yüzden ileri glokom hastalarının takibinde RSLT tetkiki güvenilirliğini yitirmekte ve 10/2 GA testi daha güvenilir hale gelmektedir.[441] Kullanılan cihazın marka ve göre modeline göre değişmekle birlikte vizitler arasındaki RSLT kalınlığındaki 5 mikrometreden büyük değişiklikler genellikle klinik olarak anlamlı progresyon olarak kabul edilir. Ancak, cihazın sağladığı yüksek tekrarlanabilirlik sayesinde daha küçük değişiklikler de dikkatle izlenebilir ve değerlendirilir. Özellikle Heidelberg Spectralis SD-OKT cihazı kullanılarak yapılan RSLT ölçümlerinde test-retest değişkenliği genellikle 1 ila 2 mikrometre arasında değişmektedir. Bu cihaz, yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve göz takip sistemi sayesinde RSLT kalınlığı ölçümlerinde yüksek bir tekrarlanabilirlik sunar.[442]



Şekil 1. Heidelber Spectralis OKT (Heidelber Engineering, Heidelberg, Germany) Cihazı ile Çekilmiş RSLT Görüntüsü.

2.2.8.1.3. Bruch Membran Açıklığı Analizi

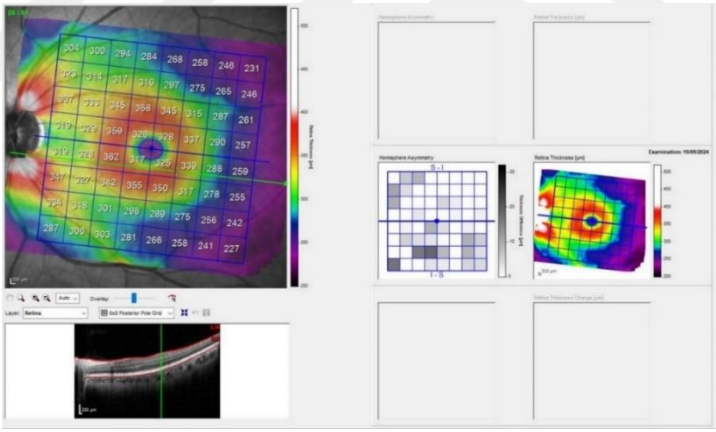
BMO analizi, optik sinir başındaki Bruch membranının sonlandığı noktalar arasındaki açıklığı ölçer ve optik sinir liflerinin geçtiği bölgenin gerçek anatomik sınırını belirler.Bu yöntem, geleneksel yöntemlere göre daha güvenilirdir çünkü disk sınırlarını Bruch membranının bittiği noktalardan alır. BMO analizi, Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) cihazları kullanılarak gerçekleştirilir ve BMO-Minimum Rim Genişliği (BMO-MRW)(Şekil 2), BMO-Minimum Rim Alanı (BMO-MRA) ve BMO Alanı gibi önemli parametreleri ölçer. BMO-MRW ölçümleri glokom tanısı ve takibinde değerli bilgiler sunar ve özellikle miyopik gözlerde daha güvenilir sonuçlar verir.[443–445]



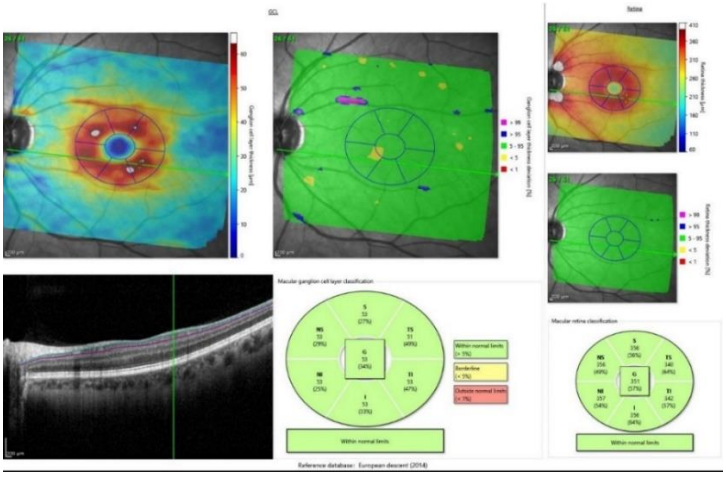
Şekil 2. BMO-rim analizi. Sağ üst şekildeki mavi oklar BMO-MRW mesafesini göstermektedir.

2.2.8.2. Arka Kutup Kalınlık Haritası ve Maküler Gangliyon Hücre Analizi

RSLT kaybına ek olarak, glokomda toplam makula kalınlığı da azalır. Makula kalınlığındaki azalma, görme alanı parametreleriyle anlamlı bir korelasyon gösterir ve erken yapısal değişiklikleri tespit etmede yardımcı olabilir. Makulada bulunan Retinal Ganglion Hücreleri (RGH), toplam retina kalınlığının yaklaşık %30-35'ini oluşturur. Glokom, ganglion hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılan iç retinal tabakaları etkiler ve bu da maküler alanda incelmeye yol açar.Ganglion hücre-İç Pleksiform Tabaka (GH-İPT) kalınlığı analizi, erken evre glokom tespitinde yüksek tanısal değere sahiptir. GHK kalınlığı analizi, özellikle RSLT analizinin zor olduğu durumlarda (yüksek miyopi gibi) glokomla ilişkili değişiklikleri daha hassas bir şekilde tespit edebilir.Modern Optik Koherans Tomografi (OKT) cihazları, arka kutup kalınlık haritasının yanı sıra retina katmanlarının her birinin kalınlık analizini yapabilir. Ayrıca, sağ ve sol göz arasında ve aynı gözün alt ve üst hemisferleri arasında asimetri analizleri de yapabilir.[446–453](Şekil 3 ve şekil 4).



Şekil 3. Heidelberg Spectralis OKT ile arka kutup kalınlık ve asimetri analizi



Şekil 4. Heidelberg Spectralis OKT ile gangliyon hücre tabakası analizi

2.2.8.3. Görme alanı

Görme alanı bir gözün bir noktaya sabit bir şekilde bakarken gördüğü çevresel alanın tümüdür. Normal görme alanı üstte ve nazalde 60 derece, altta 70 derece ve temporalde 100 derece civarında bir alandan oluşmaktadır. Görme alanı, foveaya uyan fiksasyon noktasında en yüksek retinal duyarlılığın olduğu ve perifere doğru gittikçe duyarlılığın azaldığı bir ada görünümündedir. Görme alanının merkezinde yer alan fovea, en yüksek retinal duyarlılığa sahip bölgedir ve çevreye doğru gidildikçe bu duyarlılık azalır. Optik sinirin retinadan çıktığı noktada kör nokta bulunur.

Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakasının anatomik dağılımı görme alanının karakteristiklerini belirler ve glokomatöz görme alanı hasarında özel bazı paternlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Makuladan gelen lifler horizontal planda papillomaküler demeti oluşturarak doğrudan optik sinire girerler. Bu maküler liflerin temporalindeki lifler ise alttan ve üstten arkuat bir rota çizerek optik diske üstten ve alttan girerler. Nazaldeki lifler ise radyal bir rota seyrederek optik diske girerler. Optik diskin superiorundaki ve inferiorundaki lifler glokomatöz hasara daha duyarlı oldukları için hasar öncelikle arkuat liflerde ortaya çıkar ve görme alanında arkuat görme alanı defektleri olarak karşımıza çıkar. Sinir lifi demetleri horizontal yarıyı aşmadıklarından, glokomatöz sinir lifi harabiyeti nedeni ile görme alanının alt ve üst yarısında duyarlılık farklılıkları oluşur.[424,454–456]

Görme alanını değerlendirmek için perimetri adı verilen testler kullanılır. Kinetik perimetri ve statik perimetri olmak üzere iki tür perimeri bulunmaktadır. Kinetik

perimetride, hareketli bir ışık uyaranı kullanılır. Goldmann perimetrisi kinetik perimetrinin en yaygın kullanılan örneğidir. Statik perimetride ise sabit ışık uyaranları kullanılır. Görme alanının farklı noktalarında sabit ışık uyaranları gösterilir. Işık şiddeti değiştirilerek hastanın görebildiği en düşük ışık şiddeti (eşik değer) belirlenir. Statik bir perimetri olan standart otomatize perimetri (SAP), görme alanını değerlendirmek için bilgisayar kontrollü bir cihaz kullanan bir test yöntemidir. Humphrey alan analizörü (HFA) SAP'ın yaygın kullanılan bir örneğidir Bu testler standart olarak, RGH hücrelerinin en yoğun bulunduğu foveanın merkez olduğu 30 derecelik yarıçapa sahip arka kutup alanını değerlendirirler.[457,458]

Glokomda görme alanı defektleri retina sinir liflerinin optik sinir başında aldığı hasar neticesinde ortaya çıkar. Bu nedenle görme alanı defektleri retina sinir liflerinin topografik anatomik yapısına uygun olarak lokalize defektler şeklinde ortaya çıkarlar. Generalize depresyon şeklinde kendini gösteren diffüz kayıplar, miyozis, medya opasiteleri, düzeltilmemiş refraksiyon, retina hastalıkları gibi durmularda daha çok görülmekle birlikte ileri glokomda da görülebilir.

Lokalize defektler ise ne kadar sinir lifi demetinin etkilendiğine ve hasarın yaygınlığına göre parasantral skotom, nazal basamak (*step*), arkuat skotom ve temporal kama defekti gibi farklı şekillerde görülürler.[459]

2.3.VİTREORETİNAL ARAYÜZ HASTALIKLARI

2.3.1.Vitreus

Önde silyer cisim, zonüller ve lens tarafından, arkada ise retina tarafından sınırlandırılan vitreus, göz hacminin yaklaşık %80'ini oluşturur. Ortalama hacmi 4 mm civarındadır ve erişkinlerde ortalama uzunluğu 16,5 mm'dir.[460] Vitreus %98-99 oranında sudan oluşurkan %1-2 oranında yapısal proteinler ve glikozaminoglikanlardan oluşur.[461]

Vitreusun iki ana komponenti kollajen ve hyaluronik asittir. Tip II kollajen vitreustaki esas kollajen türü olup toplam kollajenin %75'ini oluşturur.[462] Tip IX kollajen ise %15 kadarını oluşturur ve tip II demetlerinin üzerinde bulunur. Tip IX kolajen, alfa 2 zincirleri üzerlerinde kovalent bağlarla bağlanmış kondroitin sülfat zincirleri taşır ve tip II kollajen ağını birbirine bağlayarak stabilize eder.[463] Bu yapılara ek olarak hyaluronik asit de kollajen ağını birbirine bağlamada görevlidir. Kollajen V/XI hibrid kollajeni ise tip II kollajen ile bütünleşmiştir.[464] Vitreusun jel formundan sorumlu olan yapı bahsedilen kollajen fibriller ve aralarını dolduran yüksek osmotik basınca sahip hyaluronik asit moleküleridir.

Vitreusun nonkollajenöz yapısal proteinleri ise esas olarak fibrilinler ve optisinlerdir.[465] Optisinler kollajen fibrillerinin yüzeyine bağlanarak bitişik kollajenlerin demetler halinde toplanmalarını engellerler, ayrıca vitreustaki kondroitin sülfat ve heparan sülfata bağlanarak vitreoretinal adezyonda rol oynarlar.[466]

Vitreus topografik olarak vitreus bazı, kor vitreus ve kortikal vitreustan oluşur. İç kısmı oluşturan kor vitreus daha az kollajen ve hyaluronik asit içerirken dış kabuğu oluşturan kortikal vitreus sıkı paketlenmiş kollajen liflerinden oluşur ve yoğun hyaluronik asit konsantrasyonu mevcuttur. Vitreus bazı, pars plana üzerinde öne doğru 2 mm uzanan, arkada ise ora serratadan 3-4 mm kadar posteriora uzanan, sıkı paketlenmiş kollejan lifleri ve hyaluronik asitten oluşan ve vitreoretinal adezyonun en güçlü olduğu, üç boyutlu bir bölgedir. Bu bölgedeki kollajen fibriller vitreoretinal arayüze dik açı ile yönlenerek sıkı şekilde tutunurlar. Burada, önde silyer cismin pars planasındaki nonpigmente epitel hücrelerinin bazal membranlarına, arkada ise ora serratadan sonra periferik retinanın İLM membranına tutunurlar. Önde vitreus bazına tutunan kollajen lifleri antero-posterior yönde uzanarak arkada kortikal vitreusta sonlanır.[465,467]

2.3.2.Vitreoretinal arayüz

Vitreoretinal arayüz posterior vitreus korteksi, İLM ve aralarındaki ekstraselüler matriksten oluşur.

2.3.3.Posterior Vitreus Korteksi

100-110 μm kalınlığında ve yoğun şekilde paketlenmiş kollajen fibrillerden oluşan bu bölge, maküla üzerinde yaklaşık 4-5 mm çapında disk şeklinde bir alanda diğer bölgelere göre daha ince olup, OD üzerinde hiç bulunmaz.[468,469]

Vitreus korteksindeki hücrelerin %90'ını hyalositler %10'unu fibroblastlar oluşturur. Her iki hücre türünün de görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte, fibroblastların kollajen sentezini, hyalositlerin ise özellikle hyaluronik asit başta olmak üzere glikozaminoglikanları salgıladığı düşünülmektedir. Hyalositler, en yüksek oranda vitreus bazında ardından da arka kutupta vitreus korteksine gömülü olarak bulunan hücrelerdir.[470,471] Hyalüronik asit sentezi yanında kollajen sentezi ve glikoprotein sentezi ve metabolizmasında görev almaktadırlar.[472,473] Aynı zamanda antijen sunan fagositik hücreler olan hyalositler, sitokinlere yanıt olarak retina yüzeyinde çoğalıp, dolaşımdan ve retinadan da glial hücreleri çekerek hiperselüler membranların oluşumuna neden olurlar.[474,475] Bunun yanında miyofibroblastları etkileyerek kollajen jelin ve membranların kontraksiyonunu indüklerler. Bu membran kontraksiyonunun TGF-β2 ve rho kinaz yolağı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.[476,477] Hyalositlerin bu kollajen üretimini ve kontraksiyonunu indükleme yeteneği, vitreustaki normal kollajen yapısının büzülüp yoğunlaşarak çökmesine neden olabilir.

2.3.4.İç Limitan Membran

İLM, Müller hücre tabakasının bazal membranıdır. Lamina rara eksterna, lamina densa ve lamina rara interna olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İLM başlıca tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Vitröz yüzeyde tip IV kollajen daha bol, retinal yüzeyde ise laminin daha bol bulunur.[478,479] Bununla birlikte İLM'de vücudun diğer bölgelerindeki bazal laminalara benzer şekilde nidojenler (entaktin-1, entaktin-2) gibi glikoproteinler ve perlekan ve agrin gibi proteroglikanlar ve tip XVIII kollajen bulunmaktadır.[470]

İLM ve vitreus korteksi arasındaki bağlantıyı laminin, fibronektin ve diğer ECM bileşenlerinin oluşturduğu düşünülmektedir.[480] Arka kortikal vitreusun sıkı paketlenmiş

lifleriyle heparan sülfat ve kondroitin sülfat, optisin molekülü üzerinden laminin ve fibronektin gibi adezyon molekülleri aracılığıyla İLM'ye tutunur.[466,481]

Vitreus; vitreus tabanı, kan damarları, optik sinir başı ve fovea gibi İLM'nin en ince olduğu bölgelerde retinaya sıkı yapışıktır.[482]

İLM'nin kalınlığı vitröz bazdan arkaya doğru artar ve foveal klivusun tepesinde maksimum kalınlığa ulaşır. Buradan hızla incelir ve foveal merkezde en düşük kalınlığa ulaşır. İLM, büyük retinal damarlar üzerinde çok ince olup bazen de bulunmaz.[483,484] İLM hücre geçişi için bir bariyeri görevi gördüğünden, buradaki defektler glial hücrelerin iç retinaya ulaşmasına imkan tanır.[485] Bunun yanında makula bölgesindeki İLM defektleri de glial hücrelerin bu amaçla kullandığı bir yol olabilir.[486] Optik diskin kenarında İLM sona erer ancak Elschnig'in iç sınırlayıcı membranı olarak devam eder. Bu membranın optik sinir başındaki astroglianın bazal laminası olduğu düşünülmektedir ve en merkezde daha da incelerek Kuhnt'un merkezi menisküsü ismini alır. Sadece glikozaminoglikanlardan oluşan ve kollajen içermeyen bu menisküsün yapısı ve Elschnig membranının inceliği optik diskten veya yakınından sık hücre proliferasyonunu açıklayabilir.[474,487]

2.3.5.Yaşlanma Süreci ve Normal PVD

Yaşlanma sürecinde vitreustaki temel değişiklik jel yapının parçalanması ve sıvılaşmadır (likefaksiyon). ‘’Sinkizis’’olarak da isimlendirilen bu süreç kollajen ve hyaluronat konsantrasyonunun daha düşük olduğu kor vitreusta daha belirgindir.[486,488] Bu sıvılaşma sürecinde jel faz ve sıvı faz olarak iki kısım meydana gelir. Jel faz çoğunlukla hyalüronik asit ile birleşik kollajenden oluşurken, sıvı fazı esas olarak hyalüronik asitten oluşur.[489] Jel fazın içinde sıvı fazın oluşturduğu cepler ‘’laküna’’ olarak isimlendirilir. Sıvılaşma yaşamın erken dönemlerinde başlar, lakünalar zaman içerisinde birleşip büyür ve sıvı fazın hacmi yaşla doğrusal olarak artış gösterir.

Gençlerde korteks dışında vitreus optik olarak boştur. Zamanla, vitreus bazı ve ora serrataya bağlı anteroposterior lifler ortaya çıkar. Daha periferik ve posterior lifler vitrues korteksinde sirkumferansiyel seyirlidir. Bu lifler muhtemelen artık hyaluronik asit tarafından ayrılmayan kümelenmiş kollajen liflere karşılık gelir. Tek, büyük bir cep oluştuğunda, "bursa’’ olarak isimlendirilir. Yaşlanmayla birlikte premaküler alanda ‘’premaküler bursa ‘olarak adlandırılan büyük, optik olarak boş bir sıvılaşmış vitrus

boşluğu oluşur. Bu premaküler bursa çoğunlukla gençlerde de görülür.[490–492]. 80 yaşa gelindiğinde vitreusun yaklaşık %50'si artık sıvılaşmış vaziyettedir.[493] Yaşla birlikte kollejan liflerdeki çapraz bağların artışı neticesinde liflerin moleküler ağırlıklarında artış, kalınlaşma ve kıvrımlanma artışı meydana gelir. Neticede meydana gelen kollajen fibrillerinin agregasyonunu, lakünaların ortaya çıkıp birleşmesi ve bunun sonucunda vitreusun hacminde meydana gelen küçülmeyle birlikte (bu süreç ''sinerezis'' olarak isimlendirilir), vitreoretinal adezyondaki zayıflama eş zamanlı seyrederse vitreus retinadan ayrılarak kollaps meydana gelir ve normal posterior vitre dekolmanı oluşur.

Göz yaşlandıkça meydana gelen kaçınılmaz bir olay gibi görünen PVD, genellikle perifoveal makulada başlar. 50 yaşından küçük bireylerin yarısından fazlasında perifoveada lokalize PVD odakları görülmektedir. Orta yaşlarda başlayan ve on yıllar boyunca devam eden, eş zamanlı likefaksiyon ve ilerleyici posterior vitreus korteks ayrılması süreci neticesinde, önce makula ardından da optik diskten ayrılma ile patolojik olmayan tam PVD gerçekleşir. Vitreoretinal ayrılma, perifoveal maküler ayrılmanın yanısıra periferik fundusta da birden fazla odakta başlar ve sürece paralel seyreder. [494,495]

PVD'nin OKT temelli sınıflamasında Uchino ve ark.[494] tarafından önerilen sistem oldukça kullanışlıdır. Bu sisteme göre PVD 5 evreye ayrılmıştır:

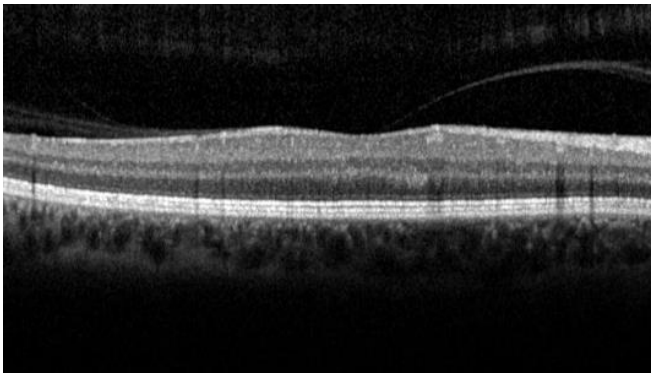
Evre 0: PVD yok

Evre 1: 3 kadrana kadar olan perifoveal PVD (OKT'de posterior hyaloid foveanın bir tarafında ayrılmamış olarak görünür) (Şekil 5)

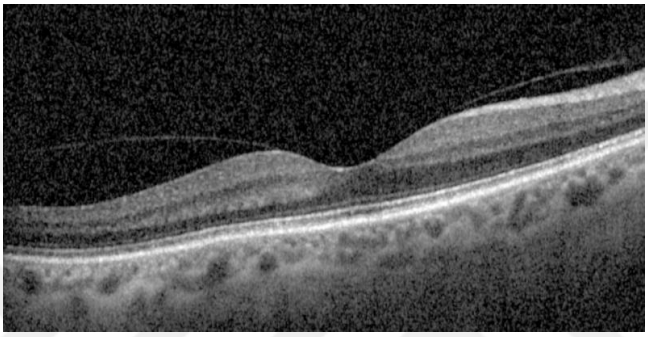
Evre 2: tüm kadranlarda perifoveal PVD mevcuttur, fovea ve optik diskte vitreus adezyonu devam etmektedir (OKT'de arka hyaloid foveanın her iki tarafında da ayrılmış görünür. Fakat foveaya adezyon devam etmektedir) (Şekil 6)

Evre 3: Makulada PVD meydana gelmiştir, optik diskte bağlantı devam etmektedir (Şekil 7).

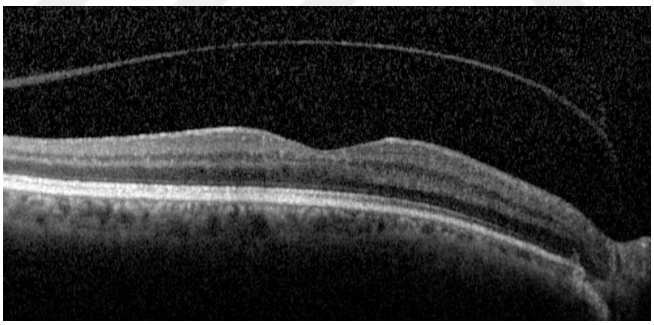
Evre 4: Optik diskten de ayrılma ile tam PVD (Yazarlar bu evre için Weiss halkasının biyomikroskop ile gözlemlenmesini kriter olarak kullanmışlardır. OKT'de optik disk üzeri optik olarak boş görünür. Arka hyaloid sınırı OD üzerinde görülebilir veya görülmeyebilir.) (Şekil 8)



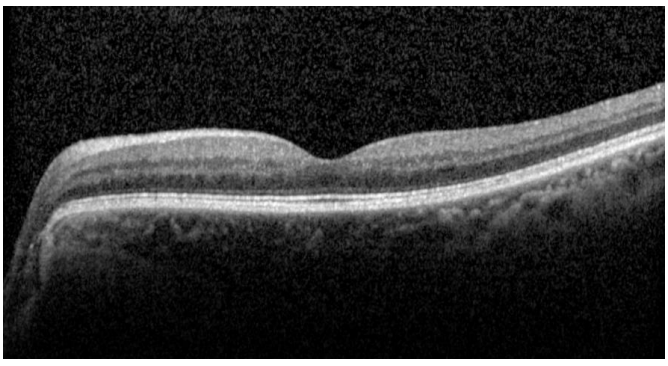
Şekil 5. Kliniğimizden Evre 1 PVD olgusu



Şekil 6. Kliniğimizden Evre 2 PVD olgusu



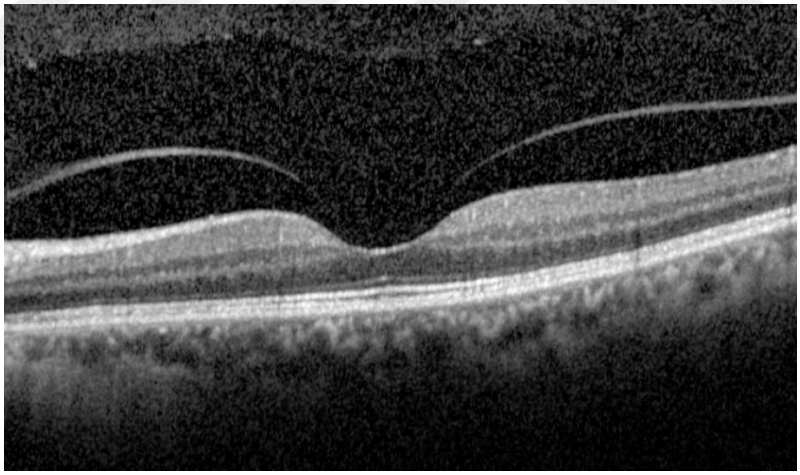
Şekil 7. Kliniğimizden Evre 3 PVD olgusu



Şekil 8. Kliniğimizden Evre 4 PVD olgusu. Optik disk üzeri optik olarak boş görünmektedir.

2.3.6.Vitreomaküler Adezyon

2013 yılında yayınladıkları çalışma ile Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma (IVTSG) Grubu[495], VMA'yı OKT özelliklerine göre ayrıntılı bir biçimde tanımlamıştır. Buna göre VMA, vitreusun foveanın merkez olduğu 3 mm yarıçaplık daire içinde (keyfi olarak tanımlanmış) bağlı kalması koşuluyla, arka vitreusun retina yüzeyi üzerinde yükselmesi olarak tanımlanmıştır. VMA'da vitreus ile iç retina yüzeyi arasındaki açı keskindir ve vitreus adezyonu nedeniyle OKT'de retina kontur veya morfolojik özelliklerinde değişiklik görülmez. VMA'sı olan kişiler genellikle görme bozukluğu yaşamazlar ve bu bulgu PVD'nin doğal seyrinde normaldir. İVTSG'ye göre VMA'lı gözler, adezyonun boyutuna göre fokal (≤1500 μm) veya geniş (>1500 μm) olarak ayrılmıştır. (Şekil 9) Vitreofoveal adezyonun en güçlü olduğu alanlardan biri bu 1500 μm çap genişliğindeki halkadır. Bir diğer alan ise foveolar retinaya yapışık 500 μm çapındaki halkadır.[496] Böyle bir ayrım yapılmış olmasına rağmen fokal ve geniş VMA arasında herhangi bir prognostik fark olup olmadığı hala belirsizdir. VMA Uchino ve arkadaşlarının PVD evreleme sistemine göre evre 1 ve 2 PVD'ye denk gelmektedir.



Şekil 9. Kliniğimizden bir fokal VMA örneği.

2.3.7.Anormal Posterior Vitre Dekolmanı

Normal PVD'de, vitreus likefaksiyonu ve vitreoretinal adezyonların zayıflaması eş zamanlı olarak gerçekleşir ve vitreus İLM'den pürüzsüz bir şekilde ayrılır. Anormal PVD, bu iki süreç arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Ya prematür bir vitreus

likefaksiyonu vardır ya da persistan vitreoretinal adezyonlar vardır veya ikisi birlikte bulunur.[497,498] Stickler sendromu ve Marfan sendromu gibi tip II kollajen metabolizmasını etkileyen herediter vitreoretinal sendromlar, miyopi, diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklar, travma, afaki, oküler inflamasyon, vitreus hemorajisi, kadınlarda postmenopozal dönem (östrojen seviyesinin azalması hyaluronik asit sentezini azaltarak anormal PVD riskini artırabilir), oküler cerrahi, retinal lazer ve kriyoterapi uygulamaları anormal PVD gelişimine neden olduğu bilinen risk faktörleridir.[482,497,499–504]

2.3.7.1.Anormal PVD'nin Sonuçları

Anormal PVD durumunda, vitreusun nerede en çok likefaksiyona uğradığına ve vitreoretinal adezyonun nerede en sıkı olduğuna bağlı olarak çeşitli klinik sonuçlar ortaya çıkar. Periferde vitreoretinal ayrılmanın olduğu fakat maküladaki persistan tam kat vitreoretinal adezyonun devam ettiği durumda vitreomaküler traksiyon (VMT) gelişir.[498] Eğer yine periferde vitreoretinal ayrılma varsa fakat persistan vitreoretinal adezyon makulada değil de optik diskte devam ederse vitreopapiller traksiyon gelişir. Bu durum iskemik retinopatilerde neovaskülarizasyon ve vitreus kanamasına ve göz hareketleri ile tetiklenen görsel semptomlara neden olabilir.[505–507] Eğer arka kutupta vitreoretinal ayrılma varsa fakat periferde persistan vitreoretinal adezyon devam ediyorsa retinal yırtıklar ve dekolman meydana gelebilir. Anormal PVD'nin sonuçlarından biri de PVD sırasında retinal damarların yırtılması, vitreus hemorajisinin meydana gelmesidir.[497]

Posterior vitreus korteksi, İLM'ye paralel olarak uzanan lamellerden oluşur. Vitreus retina yüzeyinden ayrılırken güçlü bir vitreretinal arayüz adezyonu varsa bu lameller ayrılır ve İLM'ye yapışık bir membran kalır. Bu durum ''vitreoskizis'' olarak isimlendirilir.[504] Posterior vitreus kortreksindeki bu ayrılmaların hangi seviyede olduğuna göre farklı klinik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Hyalositler, kortikal vitreus içinde retina yüzeyinden yaklaşık 50 μm uzaklıkta bulunur. Hyalositlerin arkasında meydana gelen bir ayrılma, İLM'ye yapışık ince bir asellüler membran bırakarak maküler delik oluşumunda rol oynayabilir. Bu membranın fovea üzerindeki kasılması, muhtemelen foveal çöküntüyü yukarı kaldırır ve eğer bu durumda persistan vitreopapiller adezyon da varsa (ki maküler delik vakalarının yüzde doksanına yakınında bulunur,[508,509] bu adezyona doğru (sentrifugal) membranın kasılması nedeniyle meydana gelen tanjansiyel traksiyonel kuvvetler maküler delik oluşumuna neden olur.[481] Kortikal vitreusta hyalositlerin önünde bir ayrılma, retina

yüzeyinde daha kalın bir hücresel membran bırakır. Hyalositler, dolaşımdan monositler ve retinadan glial hücrelerin göçünü uyarır.[474,475] Sitokinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve diğer kemokinler bu hücrelerin çoğalmasını uyararak hiperselüler epiretinal membranlara neden olur. Hyalositlerin ayrıca kollajen kasılmasına neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla hyalositlerden zengin bu hiperselüler kalın membranın sentripedal kasılması maküler kırışıklığa (maküler pucker) neden olur.[510,511]

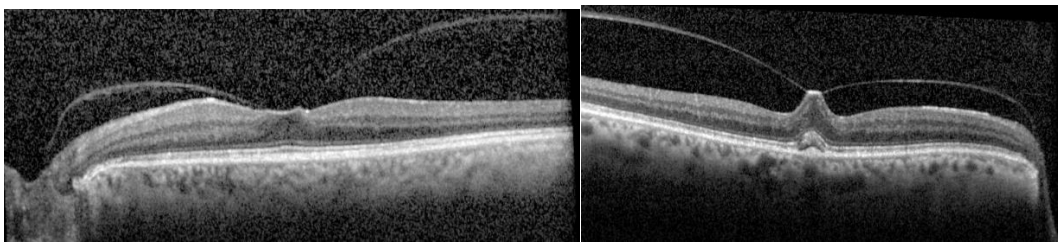
2.3.8.Vitreomaküler Traksiyon Sendromu

Vitreoretinal adezyonun periferden tam ayrılması fakat makula üzerinde tam kat adezyonun devam etmesi ve bu adezyonun VMA'dan farklı olarak retina üzerinde yapısal değişikliklere neden olması VMT olarak sınıflandırılır. IVTSG'ye göre bir gözü VMT olarak sınıflandırmak için aşağıdaki anatomik kriterlerin tamamı en az bir OKT taramasında görünmelidir:

1. Perifoveal vitre dekolmanı
2. Fovea etrafındaki 3 mm yarıçap içerisinde vitreus korteksinin makülaya tutunması,
3. Tutunmanın, foveal yüzeyde bozulmaya, intraretinal yapısal değişikliklere, foveanın RPE üzerinde yükselmesine veya bunların kombinasyonuna neden olması fakat tüm retinal katmanların tam kalınlıkta kesintiye uğramaması.[495]

IVTSG'ye göre aynı zamanda VMT de VMA gibi adezyonun boyutuna göre fokal (≤1500 μm) veya geniş (>1500 μm) olarak ayrılmıştır. Geniş VMT alanları makulanın genel kalınlaşmasına, FFA'da vasküler sızıntıya, maküler skizise ve KMÖ'ye neden olabilirken fokal VMT'ler genellikle foveadaki retinal yüzeyi bozar, foveada traksiyonel dekolmana neden olur, makulada psödokistler oluşturur veya bunların bir kombinasyonuna neden olur. John ve ark.[512] ise 2014 yılında yayınladıkları çalışma ile VMT'yi retina katmanlarındaki traksiyonel etkinin şiddetine göre derecelendirmişlerdir. Evre 1'de retinan yüzeyinde yükselme vardır ancak retina katmanlarında ayrışma yoktur. Evre 2'de intraretinal kistler, yarıklar veya skizis vardır. Evre 3'te nörosensöriyel retinanın RPE'nin yükselmesi vardır ve bu da subretinal sıvıya neden olur (Şekil 10). VMT spontan olarak rezolüsyona uğrayabilse de geniş VMT varlığı ve eşlik eden ERM olması rezolüsyon ihtimalini düşürür ve cerrahi ihtiyacını arttırır.[513] Qi ve ark.[514] tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise VMT'nin derecesi, cerrahi sonrası görsel prognozu etkileyen

önemli bir faktör olarak belirlenmiş olup özellikle Evre 3 VMT, en kötü cerrahi sonrası görsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, 3. derece VMT hastalarına olabildiğince erken cerrahi müdahale önerilmektedir.



Şekil 10: Kliniğimizden evre 1 VMT(soldaki resim) ve evre 3 VMT(sağdaki resim) örnekleri

2.3.9.Epiretinal Membran

İLM'nin üzerindeki fibroselüler proliferasyonlardır. OKT'de iç retina yüzeyinin üzerinde düzensiz, hiperreflektif çizgiler olarak görülürler ve sıklıkla ERM ile İLM arasındaki hiporeflektif boşluklarla birlikte alttaki retinanın kırışması eşlik eder.[515]

ERM'lerin çoğunda eşlik eden bir göz anormalliği yoktur ve bu durumda idiyopatik olarak adlandırılırlar. Başka bir oküler patoloji zemininde gelişen ERM'ler ise sekonder olarak isimlendirilir. Bu sebepler arasında RVO, DRP, telenjiektaziler, retinal anjiomlar, hamartomlar, orak hücre retinopatisi, makroanevrizma, tümörler, travma, intraoküler inflamasyon, retinal distrofiler, retinitis pigmentoza, retinal yırtıklar ve dekolmanlar, katarakt cerrahisi, retinopeksi, silikon yağı,lazer fotokoaglüasyon veya kriyoterapi gibi durumlar bulunmaktadır.[516,517]

ERM prevelansı Beaver Dam Eye Study çalışması ve Blue Mountain Eye Study çalışmasında sırasıyla sırasıyla %7 ve %11.8 olarak bildirilmiştir.[518,519] Bu çalışmalardaki oranlar fundus fotoğrafçılığı ile belirlenmiştir. Baever Dam Göz Çalışmasında yer alan ve OKT tetkiki olan gözlerin değerlendirildiği çalışmada ise ERM oranı %34.1olarak bildirilmiştir.[519] ERM sıklığı etnik kökene göre değişmektedir. Çinlilerde %39'lara varan oranlar bildirilmiştir.[520,521] Japonlarda ise daha düşük oranlar gözlemlenir (%4).[75] Amerikan toplumunda en fazla ERM vakası Çin kökenli popülasyonda tespit edilirken, ardından sırasıyla Latin Amerikalılarda, beyazlarda ve en az da Afrika kökenli etnik

gruplarda görülür. Coğrafi olarak ise Avrupa ve Güney Amerika'da daha yaygın olup Asya'da daha az yaygındı. Bu durum muhtemelen yaşam tarzı ve diyetle ilgili olup obezite, hiperkolesterlomi, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi durumlar ERM gelişimine katkıda bulunmaktadır.[520,522]

ERM gelişiminde öne sürülen temel mekanizma anormal PVD ve vitreoskizisten sonra iç retina yüzeyi üzerinde kalan hiyalositlerin ve dolaşımdan ve retinadan çekilen glial hücrlerin bu bölgede proliferere olarak fibroselüler bir membran meydana getirmeleridir.[474,475]

ERM'nin yaygın kullanılan pratik bir OKT temelli sınıflaması Govetto ve ark.[515] tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama sistemine göre:

Evre 1: foveal çöküntü mevcut olup ihmal edilebilir anatomik bozukluklar bulunabilir.

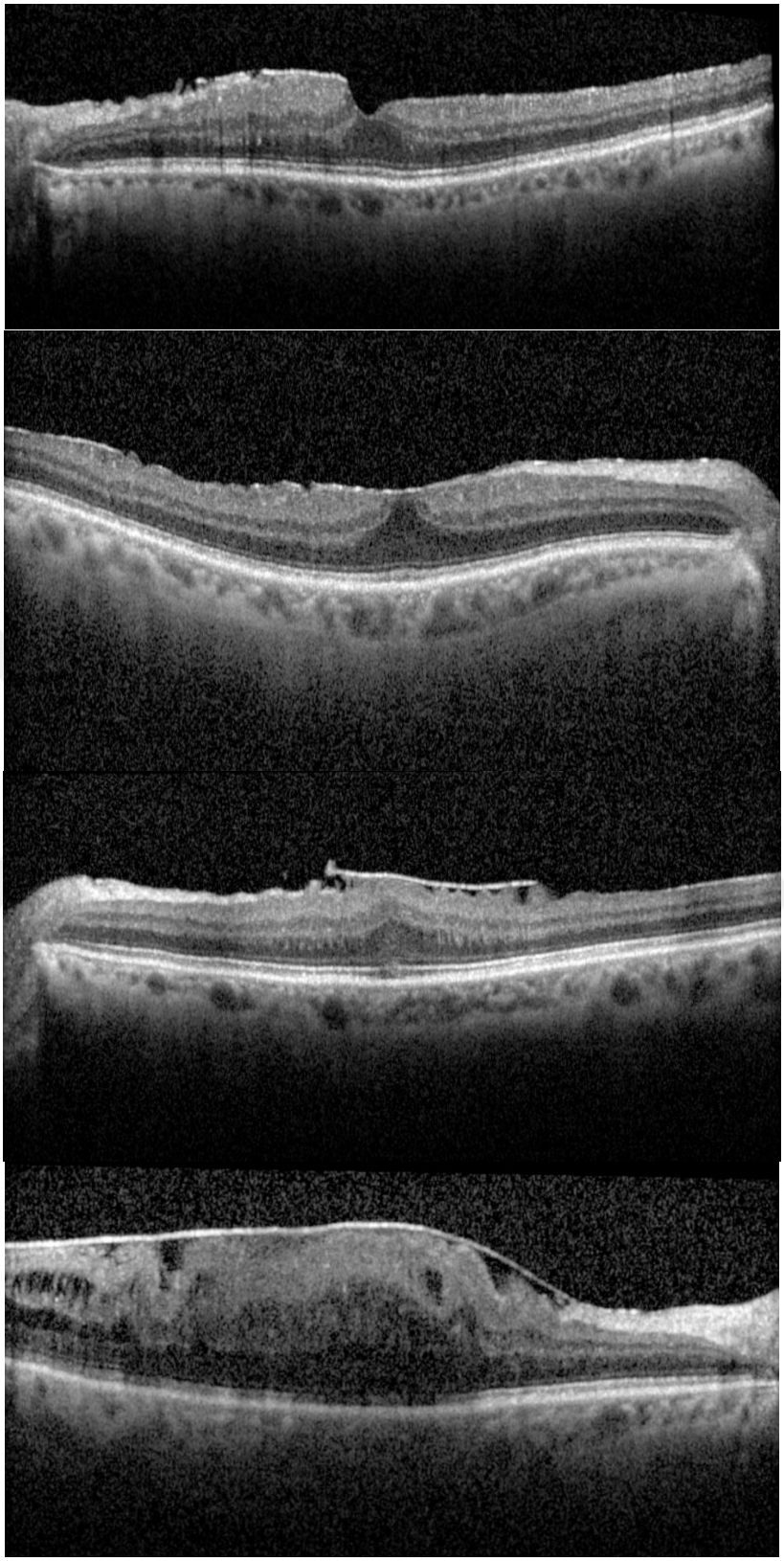
Evre 2: foveal çöküntü kaybolmuş ve dış nükleer tabakada karakteristik bir gerilme ve genişleme mevcuttur.

Evre 3: foveal çöküntü kaybolmuş olup iç retinal tabakalar ektopik bir şekilde foveanın üzerini kaplamaktadır.

Evre 4: belirgin retina kalınlaşması olup anatomik yapı bozulmuştur ve retina katmanları OKT ile net bir şekilde ayırt edilemez (Şekil 11)

Evre 4 ve evre 3 ERM'lerde evre 1 ve 2 ERM'lere göre anlamlı derecede düşük görme keskinliği mevcuttur. Evre 1'den 4'e kadar ortalama görme keskinlikleri sırasıyla 20/21, 20/27, 20/42, 20/81 olarak bulunmuştur.[515] ERM'ye bağlı görme azalmasının nedenleri arasında maküler distorsiyon ve/veya ödem yer alır. ERM'lere eşlik edebilen anatomik bozukluklar arasında foveal bölgede İSOS hasarı, Johnson[523] tarafından tanımlanan ve muhtemelen traksiyonlara bağlı olan KMÖ, Tsunoda ve ark.[524] tarafından tanımlanan ve retinanın içe doğru traksiyonundan kaynaklanan, fovea merkezinde İSOS çizgisi ile koni dış segment uç çizgisi arasında yer alan yuvarlak veya dağınık hiperreflektif alan (*cotton ball sign*) bulunmaktadır.

ERM'nin tedavisi PPV ile membranların soyulmasıdır. ILM, miyofibroblast proliferasyonu için bir iskele olarak kabul edilir, bu nedenle ERM tekrarlama riskini en aza indirmek için genellikle ERM ile birlikte çıkarılır.[525]



Şekil 11. Kliniğimizden ERM olguları. Yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla evre 1, evre 2, evre3 ve evre 4 ERM.

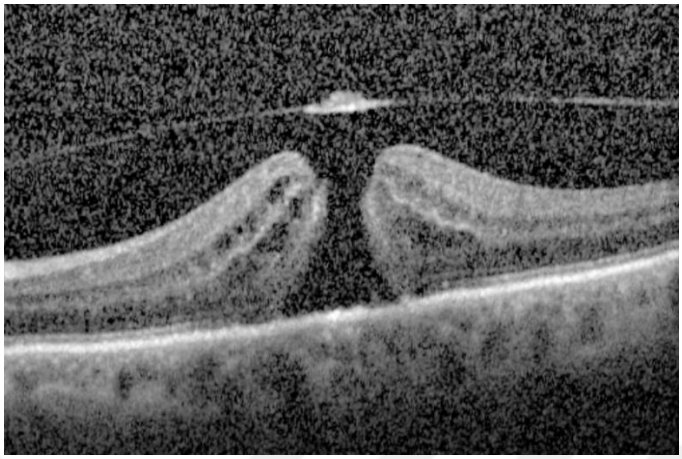
2.3.10.Tam Kat Maküler Delik

İLM'den RPE'ye kadar olan tüm sensörinöral retina katmanlarının kesintisiyle karakterize foveadaki anatomik bir defekttir. TKMD'ye sahip olan hastalar görme keskinliğinde azalma, santral skotom, metamorfopsi ve mikropsi tariflerler.[526,527] foveal alanda vitre korteksinin fokal büzülmesinden kaynaklanan tanjansiyel kuvvetlerin ve bu kuvvetlerin neticesindeki retina iç tabakalarındaki bozulmanın ve zayıflamanın tam kat makula deliği gelişimine neden olduğunu savunmuştur. Son 20 yıldaki OKT ile ilgili gelişmeler sayesinde TKMD'nin gelişimi çok daha iyi anlaşılmıştır ve anormal PVD neticesinde ortaya çıkan vitreus traksiyonlarının TKMD gelişimindeki esas faktör olduğu anlaşılmıştır. Bir gözde TKMD varsa ve diğer gözde OKT'de VMT gözleniyorsa yaklaşan (*impending*) maküler holden söz edilir.[495]

Eskiden idiyopatik TKMD olarak adlandırılan primer TKMD, anormal PVD ve neticesinde gelişen VMT'den kaynaklanır. Sekonder TKMD ise VMT'nin eşlik etmediği başka patolojilerden kaynaklanır. Bunlar künt travma, cerrahi travma, yıldırım çarpması, yüksek miyopi, maküler skizis, tip 2 maküler teleanjiektazisi, makroanevrizma ve maküler ödeme neden olan yaş tip YBMD, DRP, RVO ve üveitler gibi patolojilerdir. Eğer bu patolojiler olsa dahi deliğin oluşumunda VMT gösterilirse delik primer olarak sınıflandırılır. Örneğin yüksek miyopiye sahip bazı gözlerde VMT ile birlikte TKMD görülür. Bu nedenle bu gözler miyopiye sekonder TKMD değil primer TKMD kabul edilir.[495]

İVTSG tam kat maküler deliği boyutlarına göre göre küçük (≤250 μm), orta (>250 μm ve ≤400 μm) büyük (>400 μm) olarak sınıflamıştır. Delik boyutu minimum delik genişliğinin olduğu alanda RPE'ye paralel çizilen bir çizgi ile ölçülür. IVTSG sınıflamaya VMT'nin eşlik edip etmediğini de eklemiştir (Şekil 12). Tedavide ise farmakolojik vitreoliz sadece VMT'nin eşlik ettiği maküla delikleri için uygundur. Küçük TKMD'lerin vitrektomi ile çok yüksek bir kapanma oranı (%100'e yakın) bulunur ve farmakolojik vitreolize en fazla yanıt veren gruptur. Orta boy TKMD ILM soyulsa da soyulmasa da çok yüksek bir anatomik kapanma oranına sahiptir (%90 üzerinde). Farmakolojik tedavi de başarılı olabilir, ancak küçük makula deliklerindeki kadar başarılı değildir. Büyük TKMD'lerin de İLM soyularak yapılan vitrektomi ile yüksek kapanma oranları (%90-%95)

mevcuttur. ILM soyulmadan vitrektomi başarı oranı %75'e yakındır. Farmakolojik vitreoliz genellikle başarısızdır.[495]



Şekil 12. Kliniğimizden bir tam kat maküler delik olgusu.

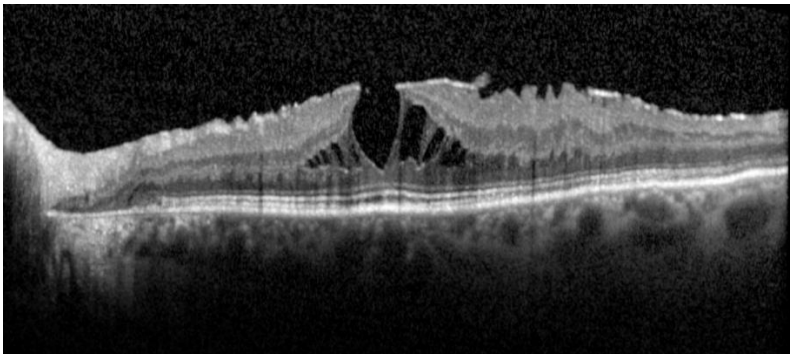
2.3.11.Lameller Maküler Delik

Kısmi kalınlıkta bir foveal defekttir. İVTSG'ye göre[495] OKT temelli tanı kriterleri şunları içerir:

1. Düzensiz bir foveal kontur
2. İç foveada bir defekt (gerçek doku kaybı olmayabilir);
3. Tipik olarak dış pleksiform ve dış nükleer katmanlar arasında intraretinal skizis ve
4. Sağlam bir fotoreseptör katmanı (Resim a)

Lameller maküla deliğinin aslında tamamlanamamış bir TKMD olduğu veya ERM'nin sentrifugal traksiyonundan kaynaklandığı veya her ikisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[528] LMD'li gözlerin yaklaşık yarısında vitreopapiller adezyon vardır ve bu gözlerde LMD genişliğinın daha hızlı genişleyebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle vitreopapiller adezyona doğru gerçekleşen tanjansiyel traksiyonun LMD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.[495] LMD olan hastalar genellikle asemptomatiktir veya hafif görme keskinliği azalması vardır.[529] Lameller maküler deliğe %100'e varan oranlarda ERM eşlik etmektedir[530] (şekil 13) ve tam kat maküler deliğe ilerleme potansiyeli vardır.[531] Buna rağmen oldukça stabil seyreder. Bu nedenle cerrahi müdahale genellikle görme

keskinliğinde azalma, metamorfopsi veya retinal hasarın ilerlemesi durumlarında önerilmektedir.[532]

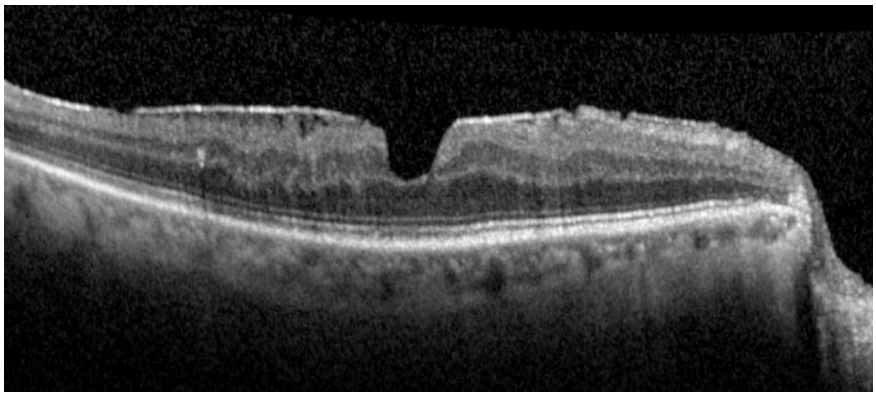


Şekil 13. Kliniğimizden bir lameller maküler delik olgusu

2.3.12. Maküler Psödodelik

‘’Maküler psödodelik ‘’ ifadesi, bu patolojik durumun biyomikroskop muayenesi sonucunda yanlışlıkla TKMD teşhisi alabilmesinden ileri gelmektedir. OKT ile yanlışlıkla TKMD teşhisi ihtimali yoktur. İVTSG kriterlerine göre maküler psödodelik teşhisi için OKT’de aşağıdaki 4 özellik bulunmalıdır[495]:

1. İçe doğru kıvrılmış (invajine olmjuş) veya yığılmış foveal kenarlar
2. Merkezi kapsamayan ERM,
3. Neredeyse normal merkezi foveal kalınlıkla birlikte merkezi foveaya dik maküler kontur (Şekil 14)
4. Retina dokusunda kayıp olmaması



Şekil 14. Kliniğimizden bir maküler psödodelik olgusu. Foevaya dik maküler kontur ile klasik maküler psödodelik görünümü.

Maküler psösodelikteki esas etken sentripedal kontraksiyona neden olan ERM'dir. Bu kontraksiyon alttaki retina dokusunu foveaya doğru yığar.[533] MPD tedavisi, eğer ciddi görme azalması yapıyorsa, PPV ile ERM'nin soyulmasıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmasının araştırma popülasyonu, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğindeki Eylül 2009- Nisan 2024 tarihleri arasında kayıt altına alınmış olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (GOKAEK-2024/05.04 2024/45).

Çalışma için dört göz grubu oluşturulmuştur. Bunlar Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES) grubu, psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) grubu, primer açık açılı glokom (PAAG) grubu ve kontrol grubudur.

İris yüzeyinde, pupil kenarında, lens üzerinde veya diğer göz içi yapılarda tipik psödoeksfolyasyon materyalinin gözlemlendiği olgular PES kabul edilmiş, PES materyalinin varlığına ek olarak, fokal ya da diffüz NRR incelmesi, vertikal C/D oranının 0,7 ve üzerinde olması gibi glokomatöz optik disk değişiklikleri, iki göz arasında 0,2'den daha fazla C/D asimetrisi oranı olması, glokomatöz görme alanı defektleri, RSLT kayıpları veya GİB değerini 21 mmhg altında tutabilmek için antiglokom tedaviye ihtiyaç duyulması halinde olgular PEG olarak tanımlanmıştır. Primer açık açılı glokom ise GİB değerinin tedavisiz 21 mmhg üzerinde olduğu, gonyoskopi muayenesinde açının açık olarak saptandığı (Shaffer grade 3 ve 4) ve biyomikroskopide fokal veya diffüz NRR incelmesi, lokalize çentiklenme, gözler arasında 0,2 veya daha fazla C/D asimetrisisin olduğu, vertikal C/D oranının 0,7 ve üzerinde olduğu, glokomatöz görme alanı defektleri veya RSLT defektlerinin olduğu olgular olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubu ise polikliniğe herhangi bir şikayetle başvurmuş yaş uyumlu hastalardan oluşturulmuştur.

Tüm katılımcıların demografik bilgileri ve tıbbi öyküsü, otorefraktometre ölçümleri (Canon RK-F2 Auto Ref-Keratometer, Tokyo, Japonya) ile kırma kusuru, düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK), Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülmüş göz içi basınç bilgileri (GİB, mmHg), gonyoskopi muayenesi, yarık lamba biyomikroskopisi ve dilate fundus muayene bilgileri hastaların elektronik kayıtlarından elde edilmiştir. Bunun yanında hastaların optik koherens tomografi (SD-OKT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile maküla bölgesinin OKT'si ve peripapiller RSLT kalınlıkları incelenmiştir. Maküler taramalar, cihazın standart maküla protokolü kullanılarak yapılmıştır. Bu protokol, fovea merkezli 20°x20° (yaklaşık 5.9x5.9 mm) alanı kapsayan

yüksek çözünürlüklü hacimsel tarama gerçekleştirmektedir. RSLT ölçümleri, cihazın standart peripapiller RSLT protokolü kullanılarak yapılmıştır. Bu protokol optik diskin merkezine yerleştirilmiş 3.4 mm çapındaki peripapiller daire üzerinde 16 ardışık dairesel B-taramanın ortalaması alınarak RSLT kalınlığını ölçmektedir. Cihazın otomatik segmentasyon yazılımı kullanılarak RSLT kalınlığı global olarak ve altı kadrana (temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal, nasal superior) ayrılarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda vitreoretinal arayüz hastalıklarını epiretinal membran (ERM), vitreomaküler traksiyon sendromu (VMT),tam kat maküler delik (TKMD), lameller maküler delik (LMD) ve maküler psödodelik (MPD) oluşturmaktadır. Çalışmamızda PVD evrelemesi için Uchino ve arkadaşlarının[494] OKT temelli evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre evre 4 olarak sınıflandırılan komplet PVD varlığının oranları göz grupları arasında karşılaştırılmıştır. ERM evrelemesi için Govetto ve ark.[515] tarafından önerilen SD-OKT temelli evreleme sistemi kullanılmıştır. VMT, TKMD, LMD ve MPD gibi diğer arayüz hastalıkları içinse Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu'nun[495] sınıflandırma sistemi kullanılmıştır.

Gruplar arasında Vitreoretinal Arayüz Hastalıklarının (VRAH) oranları ve komplet PVD varlığının oranları karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda gruplardaki VRAH ve komplet PVD varlığıyla gözlerin lens durumları, glokom cerrahisi geçmişi ve RSLT değerleri karşılaştırılmıştır. PES,PEG ve PAAG gruplarının takip süreleri boyunca her muayenedeki dosyaları ve OKT görüntüleri incelenmiştir. Kontrol grubundaki gözlerin takip süresi olmadığından diğer gruplarla karşılaştırılması sadece ilk muayenede yapılmış, diğer üç grubun (PES,PEG ve PAAG) karşılaştırılması hem ilk muayenede hem de son muayenede yapılmıştır. Gruplardaki bütün gözler ele alındığında, takip süresi oldukça kısa olan gözleri elimine etmek adına bu üç gruptan en az 6 aylık takip edilen gözler seçilerek VRAH ve komplet PVD varlığı açısından ilk muayene ve son muayene karşılaştırmaları yapılmıştır. Yine en az 6 aylık takipli olan gözlerde, gruplara göre yeni ERM gelişimi veya ERM progresyonu açısından sağkalım analizi yapılmıştır.

3.1.Dahil Etme Kriterleri

PES grubunda bir veya iki gözde PES olması**,** PEG grubunda bir veya iki gözde PEG olması**,** PAAG grubunda bir veya iki gözde PAAG olması**,** kontrol grubunda ise PES,PEG veya PAAG olmayan yaş uyumlu hastalar olması dahil edilme kriterlerini oluşturmuştur.

3.2.Dışlama Kriterleri

3.2.1.PES Grubu Dışlama Kriterleri

- OKT tetkikinin olmaması
- OKT tetkikinin düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması
- Katarakt cerrahisi haricinde herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olmak
- Katarakt cerrahisi sonrası psödofakik kistoid maküler ödem (Irvine-Gass) öyküsü
- Geçirilmiş oküler travma öyküsü
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklar ile lazer fotokoagülasyon, üveit, retinal yırtık öyküsü gibi sekonder ERM veya vitreoretinal arayüzey hastalıklarına neden olabilecek durumlar
- Göz içi veya oküler yüzey enfeksiyon öyküsü
- Diğer gözde üveit öyküsü
- Diğer gözde retinal yırtık veya dekolman öyküsü
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir nonglokomatöz optik nöropati öyküsü
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Göz içi kitle öyküsü
- Ambliyopi olması
- Dejeneratif miyopi veya -6.00 dioptri üzeri miyopi olması
- +2.00 dioptri üzeri hipermetropi olması
- Geçirilmiş refraktif cerrahi

3.2.2.PEG Grubu Dışlama Kriterleri

- OKT tetkikinin olmaması
- OKT tetkikinin düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması

- Katarakt veya glokom cerrahisi haricinde herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olmak
- Katarakt veya glokom cerrahisi sonrası psödofakik kistoid maküler ödem (Irvine-Gass) öyküsü
- Göz içi veya oküler yüzey enfeksiyon öyküsü
- Geçirilmiş oküler travma öyküsü
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklar ile lazer fotokoagülasyon, üveit, retinal yırtık öyküsü gibi sekonder ERM veya vitreoretinal arayüzey hastalıklarına neden olabilecek durumlar
- Diğer gözde üveit öyküsü
- Diğer gözde retinal yırtık veya dekolman öyküsü
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir nonglokomatöz optik nöropati öyküsü
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Göz içi kitle öyküsü
- Ambliyopi olması
- Dejeneratif miyopi veya -6.00 dioptri üzeri miyopi olması
- +2.00 dioptri üzeri hipermetropi olması
- Geçirilmiş refraktif cerrahi

3.2.3.PAAG Grubu Dışlama Kriterleri

- OKT tetkikinin olmaması
- OKT tetkikinin düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması
- Katarakt veya glokom cerrahisi haricinde herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olmak
- Katarakt veya glokom cerrahisi sonrası psödofakik kistoid maküler ödem (Irvine-Gass) öyküsü
- Geçirilmiş oküler travma öyküsü
- Göz içi veya oküler yüzey enfeksiyon öyküsü

- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklar ile lazer fotokoagülasyon, üveit, retinal yırtık öyküsü gibi sekonder ERM veya vitreoretinal arayüzey hastalıklarına neden olabilecek durumlar
- Diğer gözde üveit öyküsü
- Diğer gözde retinal yırtık veya dekolman öyküsü
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir nonglokomatöz optik nöropati öyküsü
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Göz içi kitle öyküsü
- Ambliyopi olması
- Dejeneratif miyopi veya -6.00 dioptri üzeri miyopi olması
- +2.00 dioptri üzeri hipermetropi olması
- Geçirilmiş refraktif cerrahi

3.2.4.Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

- OKT tetkikinin olmaması
- OKT tetkikinin düşük kaliteli veya değerlendirilemiyor olması
- PES olması
- PEG, PAAG veya herhangi bir glokom mevcudiyeti
- Katarakt cerrahisi haricinde herhangi bir göz içi cerrahisi geçirmiş olmak
- Katarakt cerrahisi sonrası psödofakik kistoid maküler ödem (Irvine-Gass) öyküsü
- Geçirilmiş oküler travma öyküsü
- Göz içi veya oküler yüzey enfeksiyon öyküsü
- Retinal ven oklüzyonu veya diyabetik retinopati gibi retinal vasküler hastalıklar ile lazer fotokoagülasyon, üveit, retinal yırtık öyküsü gibi sekonder ERM veya vitreoretinal arayüzey hastalıklarına neden olabilecek durumlar
- Diğer gözde üveit öyküsü
- Diğer gözde retinal yırtık veya dekolman öyküsü
- Çalışma gözünde veya diğer gözde herhangi bir nonglokomatöz optik nöropati öyküsü

- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati gibi makula hastalıkları veya herhangi bir retinal ve/veya koryoretinal hastalık olması
- Göz içi kitle öyküsü
- Ambliyopi olması
- Dejeneratif miyopi veya -6.00 dioptri üzeri miyopi olması
- +2.00 dioptri üzeri hipermetropi
- Geçirilmiş refraktif cerrahi

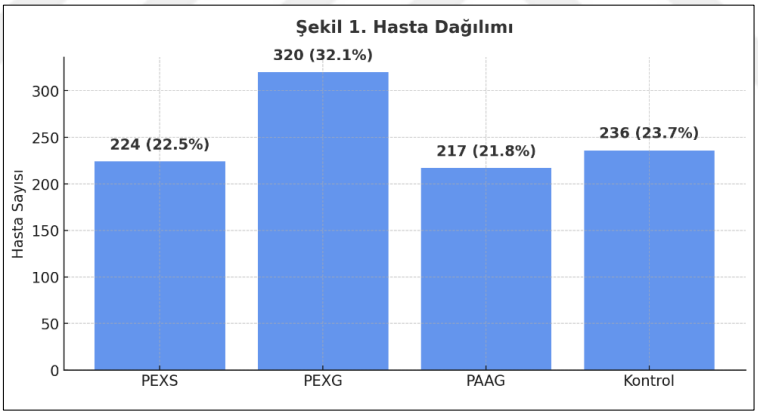
3.3.İstatistik

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı ile yapılmıştır. Göz gruplarının tanımlayıcı özellikleri ile klinik verileri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Normal dağılımda alınan referans değer ±1,96 arasındadır. Yaş ve RSLT değerleri normal dağılım sergilerken, takip süresi, LogMAR cinsinden DEİGK, GİB ve antiglokom kullananlarda molekül sayısı normal dağılım sergilememiştir. Göz gruplarına göre tanımlayıcı özellikleri ile klinik verilerin karşılaştırılmasında *Ki-Kare Testi* kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için, göz gruplarına göre yaş ve RSLT değerlerinin karşılaştırılması için, *Independent Sample T testi* ve *One Way ANOVA Testi* kullanılmıştır. Ayrıca, normal dağılım göstermeyen verilerde, göz gruplarına göre takip süresi, LogMAR cinsinden DEİGK, GİB ve molekül sayılarının karşılaştırılmasında *Mann Whitney U Testi* ve *Kruskal Wallis H Testi* ile incelenmiştir. Sağkalım analizinde *Log-Rank* testi *Kaplan Meier* yöntemi kullanılmıştır. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

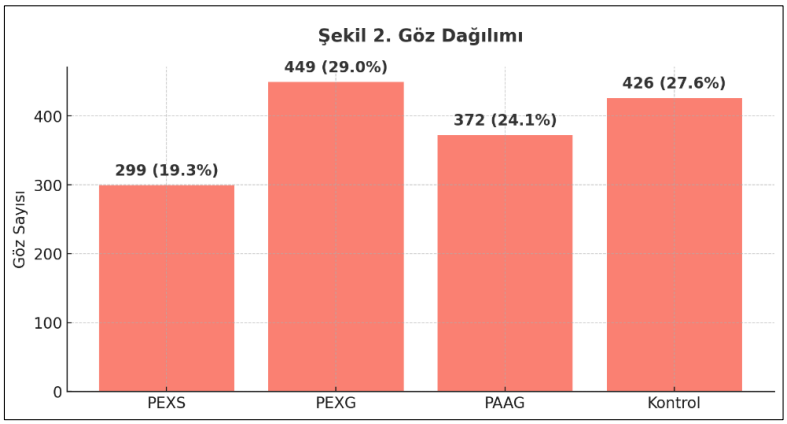
4.BULGULAR

4.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu, Psödoeksfoliyasyon Glokomu, Primer Açık Açılı Glokom ve Kontrol Grubundaki Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Verileri

Dosyalarında dışlama kriteri olan veya eksik muayene bilgisi olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldıktan sonra toplam 997 hastanın 1546 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve göz dağılımları iki ayrı grafik olarak Şekil 15 ve Şekil 16'da sunulmuştur. Hasta sayısı dağılımı grafiğinde Psödoeksfoliyasyon sendromuna (PES) sahip 224 hasta, katılımcıların %22,5'ini oluştururken; psödoeksfoliasyon glokomu (PEG) olan 320 hasta, %32,1 ile en büyük grubu temsil etmektedir. Primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı alan 217 hasta %21,8 oranında yer alırken, kontrol grubundaki 236 kişi toplam katılımcıların %23,7'sini oluşturmaktadır. Göz sayısı dağılımı grafiği ise toplam 1546 gözün dağılımını göstermektedir. Bu gözlerin %19,3'ü PES, %29,0'u PEG, %24,1'i PAAG grubuna dahilken, %27,6'sı kontrol grubuna aittir.



Şekil 15. Göz gruplarına göre hasta sayısı dağılımları



Şekil 16. Gruplara göre göz sayısı dağılımları

Tablo 2'de göz gruplarındaki hastaların yaş, cinsiyet ve lateralite dağılımları ile gözlerin takip süreleri ve takip süresince geçirilen cerahi özelliklerinin dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 2. Göz gruplarındaki hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri (n: 977, Çalışılan hasta sayısı)

Sosyo-demografik ve klinik özellikler		*PES (n:224)*		*PEG (n:320)*		*PAAG (n:217)*		*Kontrol (236)*		
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
Cinsiyet	Kadın	92	41,1	110	34,4	89	41,0	106	44,9	0,080
	Erkek	132	58,9	210	65,6	128	59,0	130	55,1	
Lateralite	Sağ	147	49,2	223	49,7	185	49,7	214	50,2	0,994
	Sol	152	50,8	226	50,3	187	50,3	212	49,8	
Takip süresince FAKO cerrahisi geçirme durumu	Hayır	259	86,6[a]	432	96,2[b]	357	96,0[b]			**0,000****
	Evet	40	13,4[a]	17	3,8[b]	15	4,0[b]			
Takip süresince glokom cerrahisi geçirme durumu	Hayır			334	74,4	302	81,2			**0,025***
	Evet			115	25,6	70	18,8			
Takip süresince glokom cerrahisi geçirme durumu	Hayır			334	74,4	302	81,2			0,116
	Trabekülektomi			18	4,0	17	4,6			
	Katarakt +Trabekülektomi			92	20,5	48	12,9			
	Xen Tüp			1	0,2	0	0,0			
	Xen + Katarakt			3	0,7	2	0,5			
	AGV implant			0	0,0	1	0,3			
	AGV + katarakt			1	0,2	1	0,3			
	Lazer periferik iridotomi			0	0,0	0	0,0			
	Diod lazer siklofotokoagülasyon			0	0,0	1	0,3			
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*p*
Yaş[F]		70,79±7,30[a] 71 (49-87)		69,54±8,56[a] 70 (41-94)		64,94±8,83[b] 65 (48-86)		69,39±6,01[ab] 69 (52-90)		**0,000****
Takip süresi (ay)[H]		19,45±31,23 3,53 (0-178,13)		21,72±30,89 6,93 (0-170,33)		22,3±31,59 5,23 (0-155,67)		-		0,617
Takip süresi (6 ay üzeri)[F]		43,14±35,47 30,85 (6,1-178,13)		41,23±32,29 34,07 (6,07-170,33)		43,98±32,15 35,87 (6,3-155,67)				0,691

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi, F: One Way ANOVA T Testi, H: Kruskal Wallis H Testi*
Not: Lateralite, takip süresince FAKO cerrahisi geçirme durumu ve takip süresince glokom cerrahisi geçirme durumu 1546 göz verisi üzerinden değerlendirilmiştir. Üst indislerde ortak harf bulunmaması istatistiksel oalrak anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

Göz gruplarındaki hastaların cinsiyet ve lateralite dağılımları ile gruplardaki gözlerin takip süresince glokom cerrahisi geçirme dağılımları arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir *(p>0,05).* Gruplardaki gözlerin takip süresince FAKO cerrahisi geçirme durumu ve takip süresince glokom cerrahisi geçirme durumu arasındaki anlamlı farklılıklar görülmüştür *(p<0,05).*

Takip süresince FAKO cerrahisi geçirme oranı, PES grubunda %13,4 ile en yüksek iken, PEG (%3,8) ve PAAG (%4,0) gruplarında daha düşüktür. Glokom cerrahisi açısından, PEG grubunda cerrahi geçirme oranı %25,6 ile PAAG grubundan (%18,8) yüksektir. Bu durum, PEG grubunda glokom cerrahisine daha fazla ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Gruplardaki gözlerin takip süreleri arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir (p>0,05). Ancak, göz gruplarındaki hastaların yaş ortalamaları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmüştür (p<0,05). Yaş ortalaması en yüksek olan grup, 70,79 ± 7,30 yaş ile PES grubudur, bunu 69,54 ± 8,56 ile PEG grubu ve 69,39±6,01 ile kontrol grubu izlemektedir. PAAG grubunun yaş ortalaması ise 64,94 ± 8,83'tür.

4.2.Gruplara Göre İncelenen Gözlerin İlk ve Son Muayenede Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 3'te gruplardaki gözlerin ilk ve son muayenedeki klimik parametrelerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Gruplardaki gözlerin ilk muayene öncesi glokom cerrahisi geçirme, ilk muayenede glokom cerrahi işlemi ve ilk muayenede antiglokom ilaç kullanımı dağılımları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, gruplardaki gözlerin ilk muayenede lens, son muayenede lens ve son muayenede antiglokom ilaç kullanım dağılımları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmüştür *(p<0,05).* İlk muayenede lens durumuna göre, PES grubunda fakik lens oranı %92,6 ile en yüksek değerdedir. Diğer gruplarda bu oran daha düşük olup, PEG'de %79,5, PAAG'de %80,6 ve kontrol grubunda %85,9 olarak kaydedilmiştir. Psödofaki oranı ise PES grubunda %7,4 ile en düşük seviyedeyken, diğer gruplarda bu oran daha yüksektir (PEG %20,5, PAAG %19,4, Kontrol %14,1).

Son muayenede lens durumunda ise, fakik lens oranı PES grubunda %80,6 iken, PEG (%54,1) ve PAAG (%62,4) gruplarında belirgin şekilde düşüktür. Psödofaki oranı ise PES grubunda %19,4 ile en düşük seviyede kalırken, PEG'de %45,9 ve PAAG'de %37,6'ya yükselmektedir. Son muayenede antiglokom ilaç kullanımı açısından, PEG grubunda antiglokom ilaç kullananların oranı %64,9, PAAG grubunda ise %75,0'dir. Bu, PAAG grubunda antiglokom ilaç kullanımının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 3. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması (N:1546; Çalışılan Göz)

Klinik Parametreler		*PES (n:299)*		*PEG (n:449)*		*PAAG (n:372)*		*Kontrol (426)*		
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
İlk muayenede lens	Fakik	277	92,6[a]	357	79,5[b]	300	80,6[b]	366	85,9[b]	**0,000****
	Psödofakik	22	7,4[a]	92	20,5[b]	72	19,4[b]	60	14,1[b]	
İlk muayene öncesi glokom cerrahisi geçirme	Hayır			394	87,8	334	89,8			0,421
	Evet			55	12,2	38	10,2			
İlk muayene öncesi glokom cerrahi türü	Trabekülektomi			13	23,6	21	55,3			0,842
	Katarakt +Trabekülektomi			39	70,1	15	39,5			
	AGV implant			1	1,8	1	2,6			
	Xen İmplant			1	1,8	1	2,6			
	Lazer periferik irid.			1	1,8	0	0,0			
İlk muayenede antiglokom ilaç kullanımı	Hayır			86	19,2	72	19,4			1,000
	Evet			363	80,8	300	80,6			
Son muayenede lens	Fakik	241	80,6[a]	243	54,1[b]	232	62,4[b]			**0,000****
	Psödofakik	58	19,4[a]	206	45,9[b]	140	37,6[b]			
Son muayenede antiglokom ilaç kullan.	Hayır			157	35,1	93	25,0			**0,002****
	Evet			290	64,9	279	75,0			
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)*		*p*
DEİGK (Snellen)[H]	İlk Muayene	0,62 ± 0,43, 0,79 (1 - 0,03)[a]		0,47 ± 0,58, 0,79 (1 - 0,01)[b]		0,58 ± 0,69, 1,0 (1 - 0,0)[a]		0,72 ± 0,4, 0,89 (1 - 0,05)[a]		**0,0000****
	Son Muayene	0,63 ± 0,39, 0,79 (1 - 0,03)[a]		0,45 ± 0,62, 0,79 (1 - 0,0)[b]		0,58 ± 0,7, 1,0 (1 - 0,0)[a]		-		**0,0000****
RSLT (mikrometre)[F]	İlk Muayene	98,07 ± 11,26 97 (70-128)[a]		68,26 ± 21,53 65 (26-122)[b]		70,88 ± 19,73 70,5 (28-113)[b]		100,14 ± 10,4 100 (70-129)[a]		**0,0000****
	Son Muayene	96,42 ± 11,18 96 (63-128)[a]		66,41 ± 21,57 64 (26 - 121)[b]		69,77 ± 19,14 71 (32 - 113)[b]				**0,0000****
GİB (mmhg)[H]	İlk Muayene	15,08 ± 3,28 15 (8 - 26)[a]		19,67 ± 8,01 18 (5 - 52)[b]		18,14 ± 70 17 (6 - 68)[b]		13,78 ± 3,29 14 (5 - 24)[a]		**0,0000****
	Son Muayene	14,79 ± 3,11 15 (7 - 22)[a]		17,36 ± 7,63 16 (5 - 52)[b]		16,48 ± 5,14 16 (6 - 40)[a]		-		**0,0004****
Antiglokom molekül sayısı [z]	İlk Muayene	-		2,74 ± 1,11 3(1-4)		2,63 ± 1,11 3(1-4)		-		0,221
	Son Muayene	-		2,57 ± 1,11 3(1-4)		2,49 ± 1,11 2(1-4)		-		0,446

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi, F: One Way ANOVA Testi, H: Kruskal Wallis H Testi, z: Mann Whitney U Testi.*

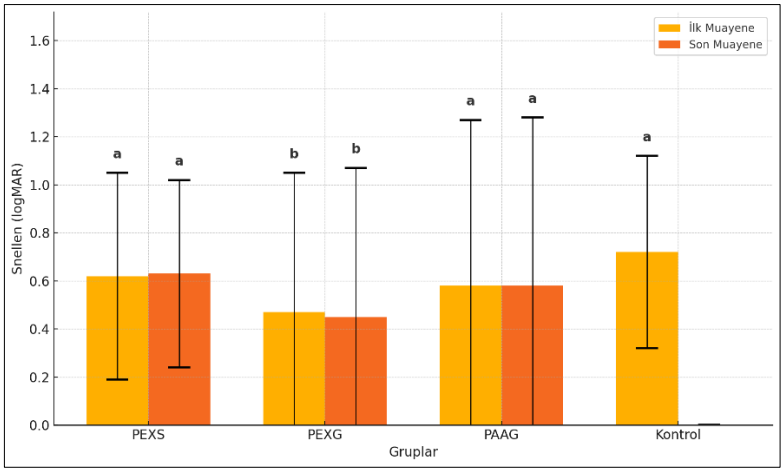
Üst indislerde ortak harf bulunmaması istatistiksel oalrak anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

PES ve PEG grubundaki gözlerin antiglokom molekül sayıları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmemiştir *(p>0,05)*. Ancak, göz gruplarında DEİGK, RSLT ve GİB ortalamaları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmüştür *(p<0,05)*.

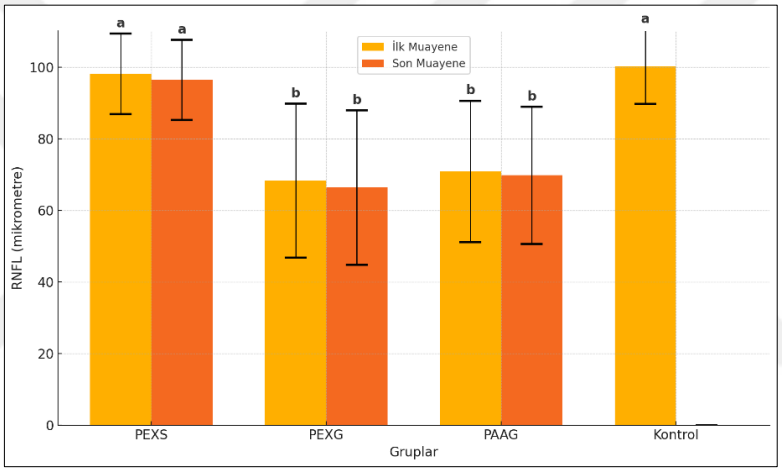
İlk muayenede PEG grubu, 0,47 ± 0,58 değerle en düşük görme düzeyine sahipken, kontrol grubu 0,72 ± 0,4 değerle en yüksek görme düzeyine sahiptir. PES grubunda 0,62 ± 0,43, PAAG grubunda ise 0,58 ± 0,69'dir. Son muayenede PES ve PAAG gruplarının değerleri değişmezken (sırasıyla 0,63 ve 0,58) PEG grubu yine en düşük değere sahiptir (0,45 ± 0,62).

İlk muayenede RSLT değerleri incelendiğinde, kontrol grubu 100,14 ± 10,4 ile en yüksek kalınlığa sahipken PES grubu 98,07 ± 11,26 ile kontrol grubunu takip etmiştir. PEG (68,26 ± 21,53) ve PAAG (70,88 ± 19,73) grupları oldukça düşüktür. Son muayene verilerine göre tüm gruplarda RSLT değerlerinde hafif düşüş görülmüştür.

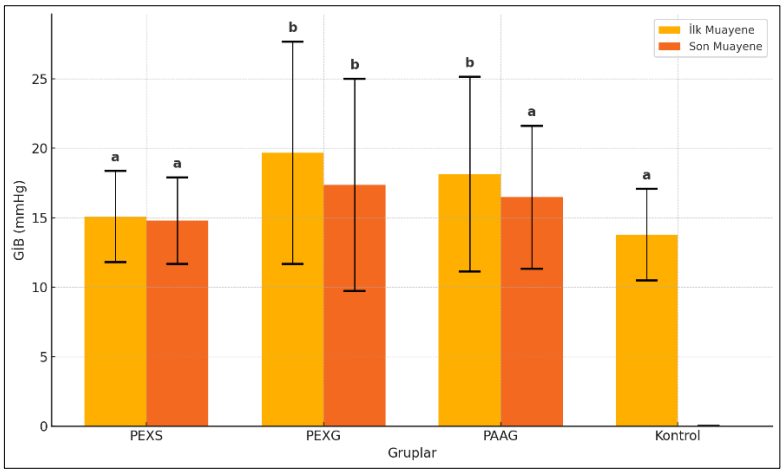
İlk muayene sonuçlarına göre, göz içi basıncı (GİB) açısından PEG ve PAAG grupları, daha yüksek ortalamalarla (PEG: 19,67 ± 8,01 mmHg, PAAG: 18,14 mmHg) PES ve Kontrol gruplarından ayrışmaktadır. PES ve Kontrol grupları ise daha düşük ortalama GİB değerleriyle (PES: 15,08 ± 3,28 mmHg, Kontrol: 13,78 ± 3,29 mmHg) benzer özellikler göstermektedir. Göz gruplarına göre ilk ve son muayenede düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (Snellen), RSLT ve GİB değerlerinin karşılaştırılması Şekil 17, 18 ve 19'da gösterilmiştir.



Şekil 17. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene Görme Keskinliği (DEİGK, Snellen) Karşılaştırması



Şekil 18. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene RSLT Değerlerinin Karşılaştırması



Şekil 19. Göz Gruplarına Göre İlk ve Son Muayene GİB Değerlerinin Karşılaştırması

4.3. Gruplara Göre İncelenen Gözlerin İlk ve Son Muayenedede Vitreoretinal Arayüz Bulguları

Tablo 4'te göz gruplarına göre incelenen gözlerin ilk ve son muayene vitreoretinal bulguları sunulmuştur.

Tablo 4. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Bulguları (N:1546; Çalışılan Göz)

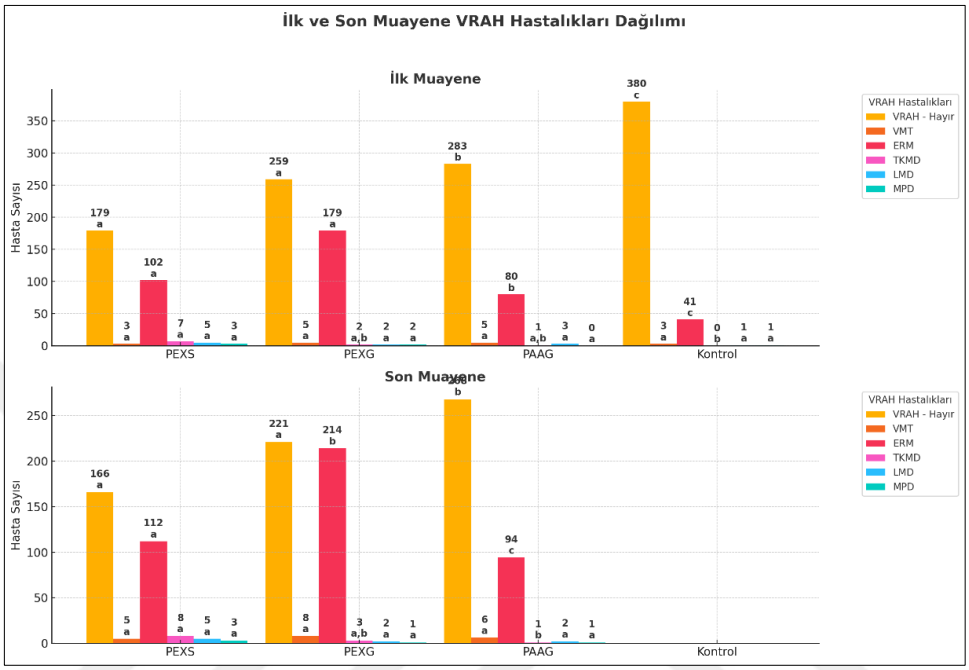
Vitreoretinal Arayüz Bulguları		*PES (n:299)*		*PEG (n:449)*		*PAAG (n:372)*		*Kontrol (426)*		*p*
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	
	Hayır	179	59,9	259	57,7	283	76,1	380	89,2	**NA**
İlk muayene	VMT	3	1,0	5	1,1	5	1,3	3	0,7	
VRAH	ERM	102	34,1	179	39,9	80	21,5	41	9,6	
	TKMD	7	2,3	2	0,4	1	0,3	0	0,0	
	LMD	5	1,7	2	0,4	3	0,8	1	0,2	
	MPD	3	1,0	2	0,4	0	0,0	1	0,2	
Son muayene	Hayır	166	55,5	221	49,2	268	72,0			**NA**
VRAH	VMT	5	1,7	8	1,8	6	1,6			
	ERM	112	37,5	214	47,7	94	25,3			
	TKMD	8	2,7	3	0,7	1	0,3			
	LMD	5	1,7	2	0,4	2	0,5			
	MPD	3	1,0	1	0,2	1	0,3			

NA: Not Applicable (Sayı yeterli olmadığından Ki-kare testi uygulanamadı ve p değeri verilemedi)

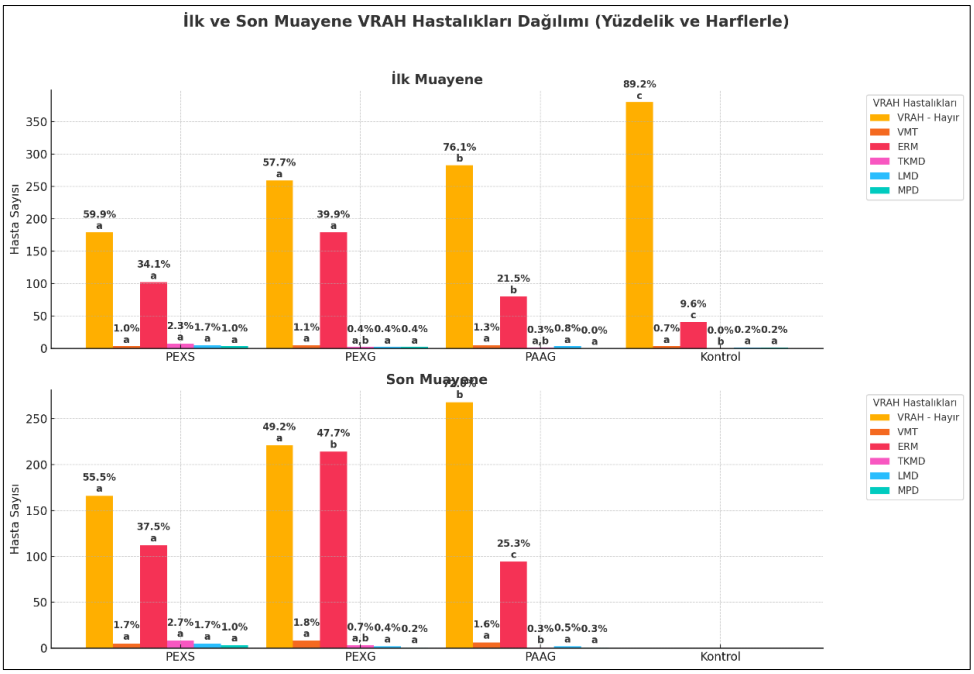
Gruplara göre incelenen gözlerin ilk muayenedeki vitreoretinal arayüz bulgularının dağılımları için sayı yeterli olmadığından Ki-kare testi uygulanamadı ve p değeri verilemedi. Bununla birlikte VRAH'a sahip olmayan hasta oranı kontrol grubunda en yüksek seviyedeyken, PAAG grubunda bu oran orta düzeyde, PES ve PEG gruplarında ise birbirine yakın ve daha düşük seviyelerdedir. ERM varlığı açısından PEG ve PES grupları yüksek oranlara sahipken, PAAG grubunda bu oran daha düşük, kontrol grubunda ise en düşük seviyededir. VMT, TKMD, LMD ve MPD açısından sayılar bütün gruplarda oldukça düşük düzeylerdedir.

Son muayenede de benzer şekilde vitreoretinal arayüz bulgularının dağılımları için sayı yeterli olmadığından Ki-kare testi uygulanamadı ve p değeri verilemedi. Bununla birlikte VRAH bulunmayan hasta oranları PAAG grubunda en yüksek seviyede olup, PES ve PEG gruplarında daha düşük seviyelerdedir. ERM oranı PEG grubunda en yüksek, ardından

PES ve PAAG gruplarında daha düşük oranlarda gözlenmektedir. VMT, TKMD, LMD ve MPD açısından sayılar bütün gruplarda oldukça düşük düzeylerdedir. Şekil 20 ve Şekil 21'de Göz gruplarında VRAH dağılımları verilmiştir.



Şekil 20. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıklarının Dağılımı



Şekil 21. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıklarının Dağılımı (Yüzdelik)

4.4. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenesinde Vitreoretinal Arayüz Hastalıkları, Komplet Posterior Vitre Dekolmanı ve Epiretinal Membran Varlığı ile Epiretinal Membran Evrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 5'te Gruplara göre incelenen gözlerin ilk ve son muayenede VRAH, PVD ve ERM varlığı ile ERM evre değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

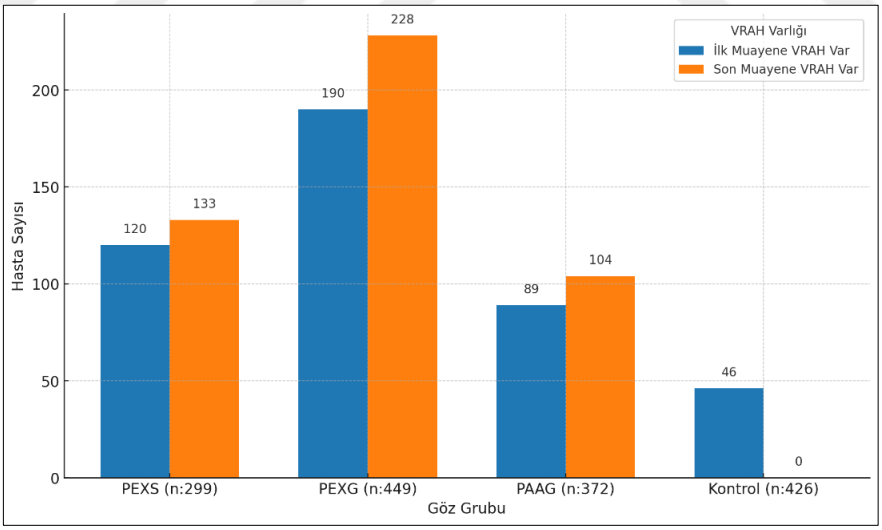
Tablo 5. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenede VRAH, PVD ve ERM Varlığı ile ERM Evre Değerlerinin Karşılaştırılması (n:1546; Çalışılan Göz)

Vitreoretinal Arayüz Bulguları		*PES (n:299)*		*PEG (n:449)*		*PAAG (n:372)*		*Kontrol (426)*		*p*
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	
İlk muayene VRAH varlığı	Yok	179	59,9[a]	259	57,7[a]	283	76,1[b]	380	89,2[c]	**0,000****
	Var	120	40,1[a]	190	42,3[a]	89	23,9[b]	46	10,8[c]	
İlk muayene komplet PVD varlığı	Yok	154	51,5[a]	243	54,1[a]	246	66,1[b]	282	66,2[b]	**0,000****
	Var	145	48,5[a]	206	45,9[a]	126	33,9[b]	144	33,8[b]	
İlk muayene ERM varlığı	Yok	197	65,9[a]	270	60,1[a]	292	78,5[b]	385	90,4[c]	**0,000****
	Var	102	34,1[a]	179	39,9[a]	80	21,5[b]	41	9,6[c]	
İlk Muayenede ERM evresi	I. Evre	77	75,5	165	92,2	73	91,3	37	90,2	**NA**
	II. Evre	9	8,8	6	3,4	0	0,0	3	7,3	
	III. Evre	13	12,7	7	3,9	5	6,3	1	2,4	
	IV. Evre	3	2,9	1	0,6	2	2,5	0	0,0	
Son Muayenede VRAH varlığı	Hayır	166	55,5[a]	221	49,2[b]	268	72,0[c]			**0,000****
	Evet	133	44,5[a]	228	50,8[b]	104	28,0[c]			
Son Muayenede komplet PVD varlığı	Hayır	141	47,2[a]	225	50,1[a]	226	60,8[b]			**0,001****
	Evet	158	52,8[a]	224	49,9[a]	146	39,2[b]			
Son Muayenede ERM varlığı	Hayır	187	62,5[a]	235	52,3[b]	278	74,7[c]			**0,000****
	Evet	112	37,5[a]	214	47,7[b]	94	25,3[c]			
Son Muayenede ERM varsa evresi	I. Evre	83	74,1[a]	197	92,1[b]	85	90,4[b]			**0,000****
	II. Evre	12	10,7[a]	6	2,8[b]	1	1,1[b]			**0,000****
	III. Evre	14	12,5[a]	10	4,7[b]	6	6,4[ab]			**0,000****
	IV. Evre	3	2,7	1	0,5	2	2,1			**NA**

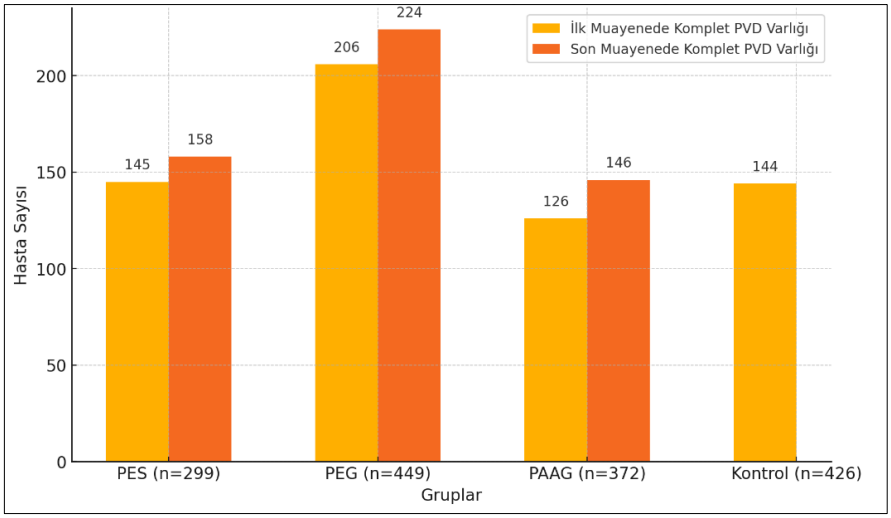
**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. NA: Not Applicable (Sayı yeterli olmadığından Ki-kare testi uygulanamadı ve p değeri verilemedi). Üst indislerde ortak harf bulunmaması istatistiksel oalrak anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.*

Gruplardaki gözlerin ilk ve son muayenelerindeki komplet PVD, VRAH ve ERM varlıkları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmüştür *(p<0,01)*. VRAH ve ERM varlığı en

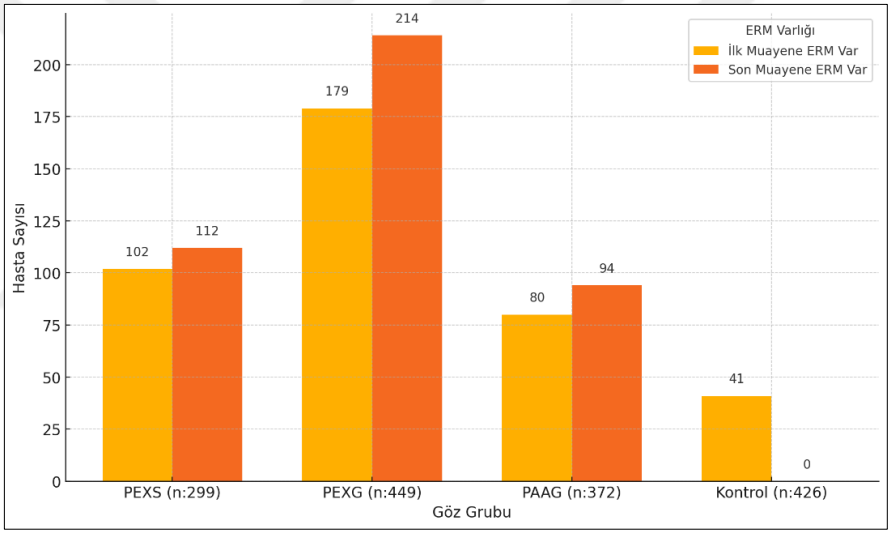
az kontrol gurubunda gözlenirken (sırasıyla %10,8 ve %9,6), PAAG grubunda daha yüksek olup (sırasıyla %23,9 ve %21,5) , PES ve PEG gruplarında ise en yüksektir (VRAH için sırasıyla yaklaşık %40-42, ERM için sırasıyla yaklşaık %34-40). Komplet PVD varlığı PES ve PEG gruplarında birbirlerine yakın değerlerde olup (sırasıyla %48,5 ve % 45,9) PAAG ve kontrol gruplarına göre daha yüksek oranlardadır. PAAG ve kontrol gruplarında değerler birbirlerine oldukça yakındır (sırasıyla %33,9 ve %33,8). Son muayenede de PAAG grubunda komplet PVD, VRAH ve ERM oranlarının daha düşük kaldığı (sırasıyla %39,2, %28 ve %25,3) görülmektedir. PEG grubundaki VRAH ve ERM varlığının (sırasıyla %50,8 ve %47,7) ise PES grubundaki VRAH ve ERM varlığından (%44,5 ve %37,5) daha yüksek oranlara ulaştığı görülmektedir. Komplet PVD varlığı ise PES ve PEG gruplarında (sırasıyla % 52,8 ve %49,9) benzer oranlarda olup PAAG grubunda daha düşüktür (%39,2). Bu sonuçlar VRAH ve ERM varlığının en yüksek PES ve PEG grubunda, ardından PAAG grubunda, en az da kontrol grubunda olduğunu göstermektedir. Takip süreci sonunda PEG grubundaki VRAH ve ERM oranları ise PES grubundan daha yüksek oranlara çıkmıştır. İlk ve son muayenede göz gruplarındaki komplet PVD, VRAH ve ERM olan göz sayıları Şekil 22, Şekil 23 ve Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 22. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Vitreoretinal Arayüz Hastalıkları Olan Gözlerin Sayıları



Şekil 23 . Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede Komplet PVD'si Olan Gözlerin Sayıları



Şekil 24. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenede ERM'si Olan Gözlerin Sayıları

4.5.Göz Gruplarında 6 Ay ve Üzerinde Takip Süresi Olan Gözlerin İlk ve Son Muayenesinde Vitreoretinal Arayüz Hastalık, Komplet Posterior Vitre Dekolmanı, Epiretinal Membran Varlığı ve Epiretinal Membran Evrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 6'da 6 ay ve üzerinde takip süresi olan gözlerin ilk ve son muayenede VRAH, PVD ve ERM varlığı ile ERM evre değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

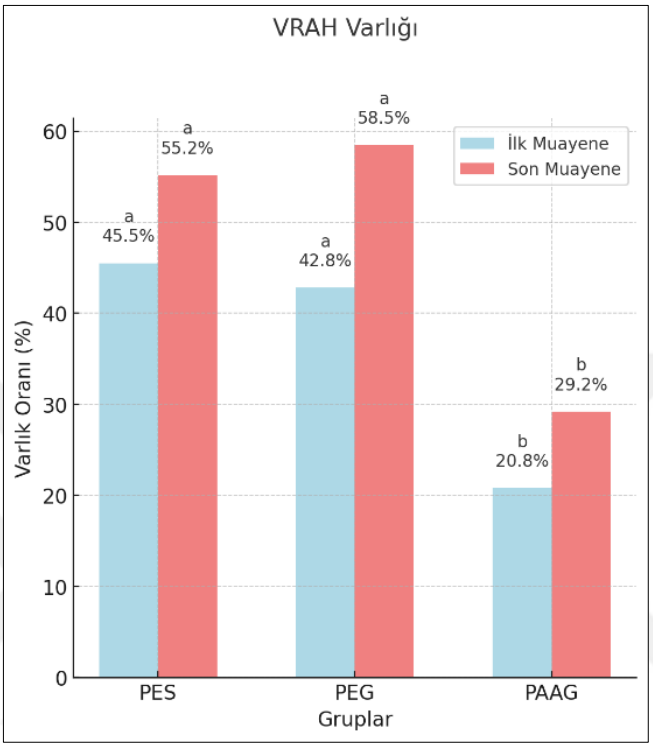
Tablo 6. 6 ay ve üzerinde takip süresi olan gözlerin ilk ve son muayenede VRAH, PVD ve ERM varlığı ile ERM evrelerinin karşılaştırılması (n: 541 Göz)

Vitreoretinal Arayüz Bulguları		*PES (n:134)*		*PEG (n:229)*		*PAAG (n:278)*		*p*
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	
İlk muayene VRAH varlığı	Yok	73	54,50[a]	131	57,20[a]	141	79,20[b]	**0,000****
	Var	61	45,50[a]	98	42,80[a]	37	20,80[b]	
İlk muayene komplet PVD varlığı	Yok	67	50,00[a]	116	50,70[a]	124	69,70[b]	**0,000****
	Var	67	50,00[a]	113	49,30[a]	54	30,30[b]	
İlk muayene ERM varlığı	Yok	81	60,40[a]	137	59,80[a]	145	81,50[b]	**0,000****
	Var	53	39,60[a]	92	40,20[a]	33	18,50[b]	
İlk Muayenede ERM evresi	I. Evre	43	81,10	84	91,30	31	93,90	0,121
	II. Evre	3	5,70	5	5,40	0	0,00	
	III. Evre	7	13,20	3	3,30	2	6,10	
	IV. Evre	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Son Muayenede VRAH varlığı	Hayır	60	44,80[a]	95	41,50[a]	126	70,80[b]	**0,000****
	Evet	74	55,20[a]	134	58,50[a]	52	29,20[b]	
Son Muayenede komplet PVD varlığı	Hayır	54	40,3[a]	99	43,2[a]	106	59,6[b]	**0,000****
	Evet	80	59,7[a]	130	56,8[a]	72	40,4[b]	
Son Muayenede ERM varlığı	Hayır	71	53,0[a]	103	45,0[a]	131	73,6[b]	**0,000****
	Evet	63	47,0[a]	126	55,0[a]	47	26,4[b]	
Son Muayenede ERM varsa evresi	I. Evre	49	77,80	115	91,30	43	91,50	0,083
	II. Evre	6	9,50	5	4,00	1	2,10	
	III. Evre	8	12,70	6	4,80	3	6,40	
	IV. Evre	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

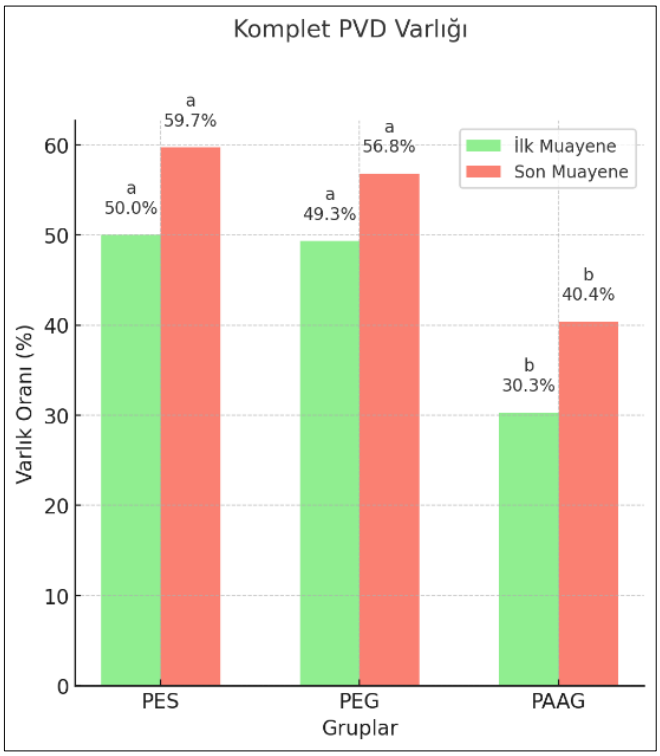
**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Üst indislerde ortak harf bulunmaması istatistiksel oalrak anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.*

Gruplardaki ilk ve son muayenelerindeki ERM evrelerinin dağılımları arasındaki anlamlı farklılıklar görülmemiştir *(p>0,05).* Ancak, gruplardaki gözlerin ilk ve son muayenelerindeki komplet PVD, VRAH ve ERM oranları arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür *(p<0,01).* PAAG grubunda komplet PVD, VRAH ve ERM varlığı daha az gözlenirken (sırasıyla %30,3, %20,8 ve %18,5), PES ve PEG gruplarında bu oranlar daha yüksektir (komplet PVD için yaklaşık %50- %49, VRAH için yaklaşık %45-43, ERM için %39-40). Son muayenede de PAAG grubunda komplet PVD, VRAH ve ERM oranlarının daha düşük kaldığı (sırasıyla %40,4, %29,2 ve %26,4) görülmektedir. PEG grubundaki ERM oranının ise PES grubuna göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bir orana ulaştığı görülmektedir. Bu sonuçlar, PAAG grubunda komplet PVD, VRAH ve ERM varlığının daha düşük olduğunu göstermektedir. İlk ve son muayenede göz

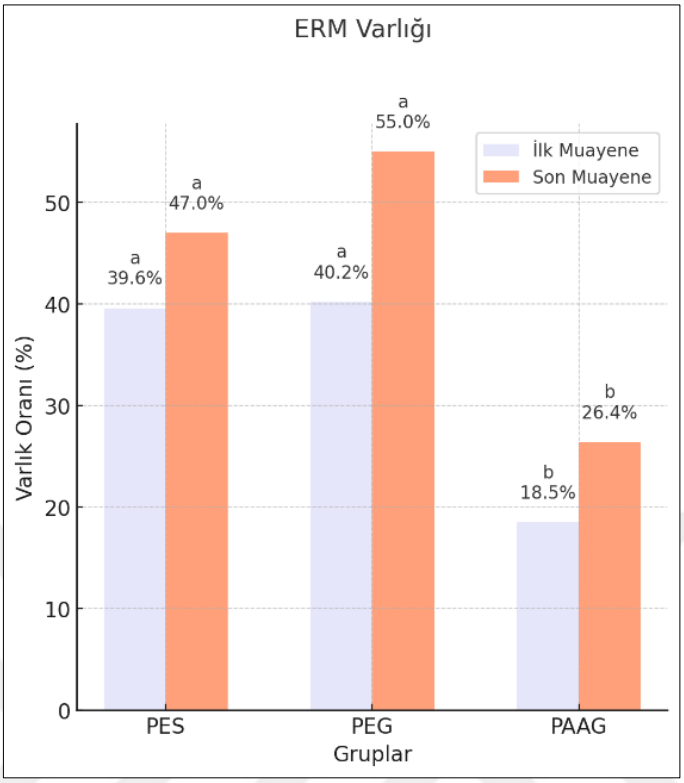
gruplarındaki VRAH oranı, komplet PVD oranı ve ERM oranı Şekil 25, Şekil 26 ve Şekil 27'de gösterilmiştir.



Şekil 25. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede VRAH oranları



Şekil 26. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede komplet PVD Oranları



Şekil 27. 6 ay ve Üzeride Takip Edilen Gözlerde İlk ve Son Muayenede ERM Oranları

4.6.Kaplan Meier Analizi ile Göz Gruplarındaki Epiretinal Membran Gelişimi veya İlerlemesinin Değerlendirilmesi

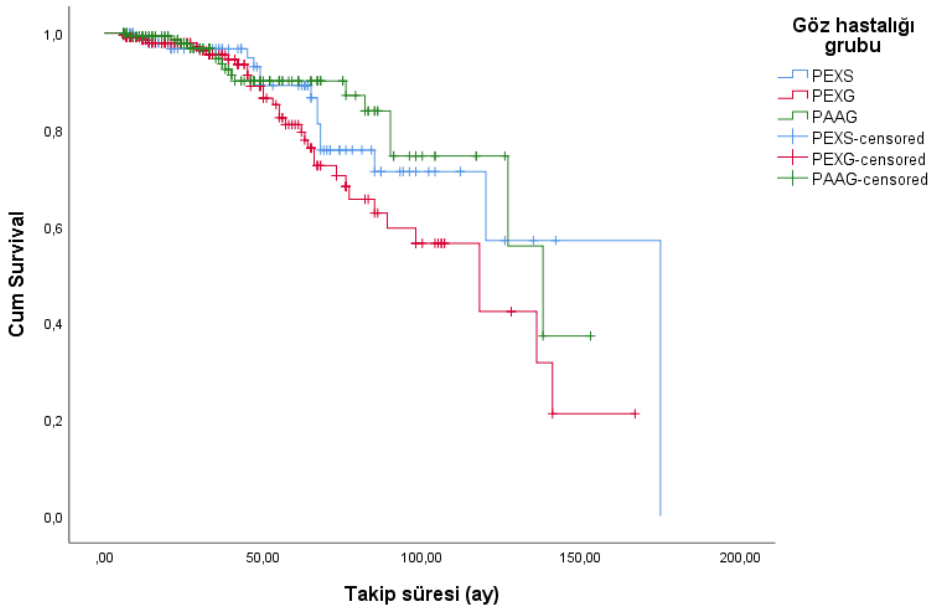
Takip süresi 6 ay ve üzerinde olan gözlerin incelenmesi neticesinde, PES grubunda 10 gözde yeni gelişen evre 1 ERM olduğu tespit edilmiştir. Daha önceden var olan 4 tane evre 1 ERM evre 2 ERM'ye; 1 tane evre 2 ERM evre 3 ERM'ye ilerlemiştir. PEG grubunda 34 tane yeni gelişen ERM olduğu tespit edilmiştir. Bunlarda 32 tanesi evre 1, 1 tanesi evre 2, 1 tanesi evre 3 ERM'dir. Yeni gelişen evre 2 ERM evre 3'e ilerlemiştir. Daha önceden var olan 1 tane evre 1 ERM evre 2 ERM'ye; 1 tane evre 2 ERM ise evre 3 ERM'ye ilerlmiştir. PAAG grubunda 15 tane yeni gelişen ERM tespit edilmiştir. Bunlardan 14 tanesi evre 1, 1 tanesi ise evre 2 ERM'dir. Daha önceden var olan 1 tane evre 1 ERM evre 3 ERM'ye ilerlemiştir. Göz gruplarının yeni ERM gelişimi veya ilerleme süreleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 7. Kaplan Meier Analizi ile Göz Gruplarındaki Epiretinal Membran Gelişimi veya Progresyonunun Karşılaştırılması (n: 541 Göz, Takip Süresi 6 ay Üzeri Olanlar)

		Tahmini Ort.	*S.S.*	*%95 güven aralığı*		*p*
				Düşük	*Yüksek*	
Yeni ERM gelişimi veya ERM progresyonu	PES[a]	133,8	10,6	113,04	154,58	a-b 0,139
	PEG[b]	108,4	6,9	94,97	121,86	a-c 0,611
	PAAG[c]	122,9	6,5	110,14	135,72	b-c 0,055

Ort.: Tahmini sağkalım süresi ortalama olarak verilmiştir, S.S.: Standart sapma, p: Log Rank (Mantel-Cox)

Göz grupları arasında ERM gelişimi veya progresyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmemiş olmakla birlikte, PEG grubunda diğer gruplara göre daha hızlı bir ERM gelişim veya progresyon süresi mevcuttur. Bu süreler PES grubunda tahmini ortalama 108,4 ay iken PES grubunda 133,8 ay; PAAG grubunda ise 122,9 aydır. Aşağıdaki şekilde yeni ERM gelişimi veya progresyonu ile ilgili Kaplan-Meier sağkalım eğrisi verilmiştir.



Şekil 28. Göz Gruplarındaki Epiretinal Membran Gelişimi veya İlerlemesini Değerlendiren Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği

4.7. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenedeki Lens Durumuna Göre Vitreoretinal Arayüz Hastalığı, Komplet Posterior Vitre Dekolmanı ve Epiretinal Membran Varlığının Karşılaştırılması

Tablo 8'de ilk ve son muayenedeki lens durumuna göre gözlerin vitreoretinal bulgularının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 8. Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenedeki Lens Durumuna Göre Vitreoretinal Bulguların Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Göz Grupları	*Vitreoretinal Bulgular*		*İlk muayene lens durumu*					*Son muayene lens durumu*				
			Fakik		*Psödafaki*			*Fakik*		*Psödafaki*		
			n	*%*	*n*	*%*	*p*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
PES	VRAH varlığı	Yok	170	61,4	9	40,9	0,097	144	59,8	22	37,9	**0,004****
		Var	107	38,6	13	59,1		97	40,2	36	62,1	
	Komplet PVD varlığı	Yok	145	52,3	9	40,9	0,417	122	50,6	19	32,8	**0,019***
		Var	132	47,7	13	59,1		119	49,4	39	67,2	
	ERM varlığı	Yok	185	66,8	12	54,5	0,351	160	66,4	27	46,6	**0,008****
		Var	92	33,2	10	45,5		81	33,6	31	53,4	
PEG	VRAH varlığı	Yok	219	61,3	40	43,5	**0,003****	138	56,8	83	40,3	**0,000****
		Var	138	38,7	52	56,5		105	43,2	123	59,7	
	Komplet PVD varlığı	Yok	202	56,6	41	44,6	**0,046***	138	56,8	87	42,2	**0,002****
		Var	155	43,4	51	55,4		105	43,2	119	57,8	
	ERM varlığı	Yok	229a	64,1	41b	44,6	**0,001****	147	60,5	88	42,7	**0,000****
		Var	128a	35,9	51b	55,4		96	39,5	118	57,3	
PAAG	VRAH varlığı	Yok	248	82,7	35	48,6	**0,000****	192	82,8	76	54,3	**0,001****
		Var	52	17,3	37	51,4		40	17,2	64	45,7	
	Komplet PVD varlığı	Yok	215	71,7	31	43,1	**0,000****	153	65,9	73	52,1	**0,009****
		Var	85	28,3	41	56,9		79	34,1	67	47,9	
	ERM varlığı	Yok	253	84,3	39	54,2	**0,000****	196	84,5	82	58,6	**0,000****
		Var	47	15,7	33	45,8		36	15,5	58	41,4	
Kontrol	VRAH varlığı	Yok	330	90,2	50	83,3	0,175					
		Var	36	9,8	10	16,7						
	Komplet PVD varlığı	Yok	251	68,6	31	51,7	**0,016***					
		Var	115	31,4	29	48,3						
	ERM varlığı	Yok	334	91,3	51	85,0	0,198					
		Var	32	8,7	9	15,0						

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi.*

İlk muayenede PES grubundaki hastaların lens durumlarına göre VRAH, komplet PVD ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Ancak, ilk muayenede PEG ve PAAG gruplarındaki hastaların lens durumlarına göre komplet PVD, VRAH ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, lens durumu psödafaki olan hastaların komplet PVD, VRAH ve ERM varlığı oranları, lens durumu fakik olan hastalara göre yüksektir. Kontrol grubunda ise VRAH varlığı ve ERM oranları lens durumlarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir*(p>0,05).* Fakat psödofakik gözlerde komplet PVD oranı fakik gözlere kıyasla anlamlı yükseklik göstermiştir(p<0,05).

Son muayenede PES, PEG ve PAAG gruplarındaki hastaların lens durumlarına göre komplet PVD, VRAH ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, lens durumu psödafaki olan hastaların komplet PVD, VRAH ve ERM varlığı oranları, lens durumu fakik olan hastalara göre yüksektir.

4.8. İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Glokom Cerrahisi Geçirme Durumuna Göre Vitreoretinal Arayüz Hastalığı, Komplet Posterior Vitre Dekolmanı ve Epiretinal Membran Varlığının Karşılaştırılması

Tablo 9'da göz gruplarındaki ilk muayeneden önce glokom cerrahisi geçmişi ve son muayeneden önce toplam glokom cerrahi işlemi geçirme durumuna göre gözlerin VRAH, komplet PVD ve ERM varlığının karşılaştırılması sunulmuştur.

İlk muayenede PEG grubundaki hastaların glokom cerrahi işlemi geçirme durumlarına göre VRAH, komplet PVD ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* İlk muayenede PAAG grubundaki hastaların glokom cerrahi işlemi geçirme durumlarına göre VRAH ve komplet PVD dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, ilk muayenede PAAG grubundaki hastaların glokom cerrahi işlemi geçirme durumlarına göre ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, glokom cerrahisi geçiren hastaların ERM oranları, glokom cerrahisi geçirmeyen hastalara göre yüksektir.

Son muayeneden önce geçirilen toplam glokom cerrahisi ile kast edilen, ilk muayeneden önce veya takip sürecinde glokom cerahisi geçiren gözlerin tümüdür. Son muayenede, PEG ve PAAG grubunun her ikisinde de son muayeneden önce glokom cerrahisi geçirenlerde VRAH ve ERM oranlarının dağılımı istatistiksel anlamlı farklılıklar göstermiştir*(p<0,05)*. Buna göre glokom cerrahisi geçirenlerde geçirmeyenlere oranla daha yüksek ERM ve VRAH oranları mevcuttur. PEG grubunda glokom cerrahisi geçirenlerde komplet PVD varlığı geçirmeyenlere oranla anlamlı yükseklik göstermiştir*(p<0,05)*. PAAG grubunda da glokom cerrahisi geçirenlerde komplet PVD varlığı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık göstermemiştir*(p<0,05)*.

Tablo 9. Gruplardaki Gözlerin İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Glokom Cerrahisi Geçirme Durumuna Göre Vitreoretinal Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Göz Grupları	*Vitreoretinal Bulgular*		*İlk muayene öncesi glokom cerrahisi geçirme durumu*					*Toplam glokom cerrahisi geçirme durumu*				
			Hayır		*Evet*			*Hayır*		*Evet*		
			n	*%*	*n*	*%*	*p*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
PEG	VRAH varlığı	Yok	234	59,4	25	45,5	0,070	153	54,1	68	41,0	**0,010****
		Var	160	40,6	30	54,5		130	45,9	98	59,0	
	Komplet PVD varlığı	Yok	218	55,3	13	30,2	0,194	157	55,5	68	41,0	**0,003****
		Var	176	44,7	30	69,8		126	44,5	98	59,0	
	ERM varlığı	Yok	244	61,9	26	47,3	0,053	164	58,0	71	42,8	**0,003****
		Var	150	38,1	29	52,7		119	42,0	95	57,2	
PAAG	VRAH varlığı	Yok	259	77,5	24	63,2	0,077	205	76,5	63	60,6	**0,003****
		Var	75	22,5	14	36,8		63	23,5	41	39,4	
	Komplet PVD varlığı	Yok	226	67,7	20	52,6	0,094	166	61,9	60	57,7	0,479
		Var	108	32,3	18	47,4		102	38,1	44	42,3	
	ERM varlığı	Yok	268	80,2	24	63,2	**0,026***	213	79,5	65	62,5	**0,001****
		Var	66	19,8	14	36,8		55	20,5	39	37,5	

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi.*

Glokom cerrahisi içerisinde sadece trabekülektomi (kataraktla kombine veya değil) geçirme durumuna göre incelediğimizde ise (Tablo 10), ilk muayenede her iki grupta da VRAH ve komplet PVD dağılımları arasında anamlı farklılık görülmemiştir*(p>0,05)*. PEG grubunda ERM dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir*(p>0,05)*. Fakat PAAG grubunda

trabekülektomi geçirenlerde ERM oranları geçirmeyenlere oranla anlamlı yükseklik göstermiştir*(p<0,05)*.

Son muayenede PEG ve PAAG gruplarının her ikisinde de ilk muayeneden önce ve son muayeneden önce trabekülektomi cerrahisi geçirenlerde VRAH ve ERM oranlarının dağılımı istatistiksel anlamlı farklılıklar göstermiştir*(p<0,05)*. Buna göre trabekülektomi geçiren gölerdeki VRAH ve ERM oranları, geçirmeyenlere göre daha yüksektir. PEG grubunda komplet PVD oranı, trabekülektomi geçiren gözlerde geçirmeyen gözlere göre anlamlı yükseklik göstermiştir*(p<0,05)*. Fakat PAAG grubunda komplet PVD dağılımı istatistiksel anlamlılık göstermiştir*(p>0,05)*.

Tablo 10. İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Trabekülektomi Geçiren ve Geçirmeyen Gözlerin Vitreoretinal Arayüz Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546 Göz)

Göz Grupları	*Vitreoretinal Bulgular*		*İlk muayeneden önce trabekülektomi*					*Son muayeneden önce trabekülektomi*				
			Hayır		*Evet*			*Hayır*		*Evet*		
			n	*%*	*n*	*%*	*p*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
PEG	VRAH varlığı	Yok	235	59,2	24	46,2	0,101	154	52,9	67	42,4	**0,042***
		Var	162	40,8	28	53,8		137	47,1	91	57,6	
	PVD varlığı	Yok	220	55,4	23	44,2	0,169	163	56,0	62	39,2	**0,001***
		Var	177	44,6	29	55,8		128	44,0	96	60,8	
	ERM varlığı	Yok	246	62,0	24	46,2	**0,041***	166	57,0	69	43,7	**0,009****
		Var	151	38,0	28	53,8		125	43,0	89	56,3	
PAAG	VRAH varlığı	Yok	260	77,4	23	63,9	0,110	207	75,8	61	61,6	**0,010***
		Var	76	22,6	13	36,1		66	24,2	38	38,4	
	PVD varlığı	Yok	226	67,3	20	55,6	0,221	168	61,5	58	58,6	0,693
		Var	110	32,7	16	44,4		105	38,5	41	41,4	
	ERM varlığı	Yok	269	80,1	23	63,9	**0,042***	215	78,8	63	63,6	**0,005****
		Var	67	19,9	13	36,1		58	21,2	36	36,4	

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi.*

Tablo 11'de göz gruplarında ilk muayeneden önce ve son muayeneden önce geçirilmiş trabekülektominin kombine veya tek başına yapılmasına göre gözlerin vitreoretinal bulgularının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 11. İlk Muayeneden Önce ve Son Muayeneden Önce Geçirilen Trabekülektomi Türlerine Göre Gözlerin Vitreoretinal Bulgularının Karşılaştırılması (n: 1546, Göz)

Göz Grupları	*Vitreoretinal Bulgular*		*İlk muayene öncesi geçirilen Trabekülektomi türü*					*Toplam geçirilen trabekülektomi türü*				
			Trabekülektomi +Katarakt		*Trabekülektomi*			*Trabekülektomi +Katarakt*		*Trabekülektomi*		
			n	*%*	*n*	*%*	*p*	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
PEG	VRAH varlığı	Yok	15	38,5	9	69,2	0,108	52	39,7	15	55,6	0,192
		Var	24	61,5	4	30,8		79	60,3	12	44,4	
	PVD varlığı	Yok	16	41	7	53,8	0,629	48	37,4	13	48,1	0,410
		Var	23	59	6	46,2		82	62,6	14	51,9	
	ERM varlığı	Yok	15	38,5	9	69,2	0,108	54	41,2	15	55,6	0,248
		Var	24	61,5	4	30,8		77	58,8	12	44,4	
PAAG	VRAH varlığı	Yok	7	46,7	16	76,2	0,143	39	61,9	22	61,1	1,000
		Var	8	53,3	5	23,8		24	38,1	14	38,9	
	PVD varlığı	Yok	7	46,7	13	61,9	0,571	40	63,5	18	50	0,272
		Var	8	53,3	8	38,1		23	36,5	18	50	
	ERM varlığı	Yok	7	46,7	16	76,2	0,143	40	63,5	23	63,9	1,000
		Var	8	53,3	5	23,8		23	36,5	13	36,1	

**p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi.*

Göz gruplarında ilk muayene öncesi geçirilen trabekülektominin, kataraktla kombine veya tek başına olması durumuna göre VRAH, PVD ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Son muayenede de benzer şekilde toplam geçirilen trabekülektominin kataraktla kombine veya tek başına yapılmış olmasına göre VRAH, PVD ve ERM dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).*

4.9.Göz Gruplarında İlk ve Son Muayenedeki Vitreoretinal Bulguların RSLT Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 12'de farklı göz gruplarındaki ilk ve son muayenedeki vitreoretinal bulgularının RSLT değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 12. Gruplardaki Gözlerin İlk ve Son Muayenedeki Vitreoretinal Bulguları ile RSLT Değerleri Arasındaki İlişki (n: 1546, Göz)

Göz Grupları	*Vitreoretinal Bulgular*		*İlk muayene RSLT*		*Son muayene RSLT*	
			Ort. ±S.S	*p*	*Ort. ±S.S*	*p*
PES	VRAH varlığı	Yok	97,44 ± 10,89	0,396	96,68 ± 10,8	0,847
		Var	98,89 ± 10,61		96,34 ± 11,41	
	PVD varlığı	Yok	97,78 ± 10,84	0,831	96,79 ± 10,32	0,772
		Var	98,13 ± 10,78		96,3 ± 11,73	
	ERM varlığı	Yok	97,57 ± 10,86	0,526	96,63 ± 10,68	0,899
		Var	98,67 ± 10,68		96,41 ± 11,66	
PEG	VRAH varlığı	Yok	71,4 ± 22,68	**0,032***	70,08 ± 22,63	**0,023***
		Var	66,77 ± 21,16		65,25 ± 21,63	
	PVD varlığı	Yok	70,88 ± 23,52	0,144	68,60 ± 24,12	0,364
		Var	67,78 ± 20,32		66,67 ± 20,12	
	ERM varlığı	Yok	71,57 ± 22,7	**0,015***	69,92 ± 22,61	**0,024***
		Var	66,24 ± 20,95		65,09 ± 21,59	
PAAG	VRAH varlığı	Yok	73,04 ± 19,61	**0,013***	72,58 ± 18,97	**0,000****
		Var	67 ± 20,19		64,31 ± 18,69	
	PVD varlığı	Yok	71,23 ± 20,35	0,617	69,50 ± 19,70	0,332
		Var	72,33 ± 19,02		71,49 ± 18,53	
	ERM varlığı	Yok	72,66 ± 19,66	0,052	72,12 ± 19,03	**0,000****
		Var	67,78 ± 20,36		64,87 ± 18,88	
Kontrol	VRAH varlığı	Yok	100,21 ± 10,26	**0,030***		
		Var	103,7 ± 9,93			
	PVD varlığı	Yok	101,07 ± 10,10	0,172		
		Var	99,63 ± 10,58			
	ERM varlığı	Yok	100,2 ± 10,26	**0,017***		
		Var	104,22 ± 9,83			

**p<0,05; **p<0,01, Test istatistiği: İndependent Sample T Testi.*

İlk muayenede PES grubundaki gözlerin VRAH, PVD ve ERM varlıklarına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).*

İlk muayenede PEG grubundaki gözlerin VRAH ve ERM varlıklarına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, VRAH ve ERM olan gözlerin RSLT değerleri, VRAH ve ERM olmayan gözlere göre daha düşüktür.

İlk muayenede PAAG grubundaki gözlerin sadece VRAH varlığına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*. Bu verilere göre, VRAH olan gözlerin RSLT değerleri, VRAH olmayan gözlere göre düşüktür.

İlk muayenede kontrol grubundaki gözlerin sadece VRAH ve ERM varlıklarına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*. Bu verilere göre, VRAH ve ERM var olan gözlerin RSLT değerleri, VRAH ve ERM olmayan gözlere göre yüksektir.

Son muayenede PES grubundaki gözlerin VRAH, PVD ve ERM varlıklarına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05)*.

Son muayenede PEG grubundaki gözlerin VRAH ve ERM varlıklarına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*. Bu verilere göre, VRAH ve ERM'si olan gözlerin RSLT değerleri, VRAH ve ERM olmayan gözlere göre düşüktür.

Son muayenede PAAG grubundaki gözlerin VRAH ve ERM varlığına göre RSLT değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*. Bu verilere göre, VRAH ve ERM'si olan gözlerin RSLT değerleri, olmayan gözlere göre düşüktür.

5.TARTIŞMA

Komplet PVD varlığı ilk muayenede PES ve PEG'de benzer olup PAAG ve kontrol gruplarına göre anlamlı yükseklik göstermekte, son muayenede de benzer şekilde, komplet PVD oranları PES ve PEG'de birbirine oldukça yakın olup PAAG'de düşük kalmaktadır. 6 ay ve üzerinde takip edilen gözlerde de bununla uyumlu bir şekilde hem ilk muayenede hem de son muyanede PES ve PEG gruplarında daha yüksek komplet PVD oranları olup PAAG grubuna göre anlamlı yükseklik göstermektedir. Bu nedenle, özellikle PES ve PEG grubunda yaş uyumlu kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda komplet PVD olması psödoeksfoliyasyonun PVD gelişimini hızlandırdığını düşündürmektedir. Bununla birlikte PES ve PEG gruplarının PAAG grubuna göre yaş ortalamasının yüksek olması komplet PVD oranları arasındaki farkın gruplar arasındaki yaş farkı nedeniyle de olabileceğini düşündürmektedir. PVD sıklığı ve komplet PVD gelişimi yaşla birlikte artmaktadır.[494] Krause ve ark.[534] tarafından yapılan ve gözlerin USG ile incelendiği çalışmada 65-69 yaş arası gözlerin %11'inde; 80-89 yaş arasındaki gözlerin ise ise %46 civarında komplet PVD'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışma popülasyonumuzda ise ilk muayenede yaş ortalaması 70 civarında olan kontrol grubu ve yaş ortalaması 65 civarında olan PAAG gruplarında %30-35, yaş ortalamaları 70 civarında olan PES ve PEG gruplarında ise %45-50 civarında oranlar görülmektedir. Açıkça görülmektedir ki bizim hastalarımızda, özellikle PES-PEG gruplarında daha belirgin olmak üzere, daha düşük yaşlarda daha yüksek oranlarda komplet PVD oranları görülmektedir. Bunun sebeplerinden biri de OKT'nin PVD teşhisinde USG'ye göre daha hassas bir yöntem olması olabilir.[535]

İlk muayenede tespit edilen VRAH ve ERM varlığı en sık PES ve PEG gruplarında, ardından PAAG grubunda en az da kontrol grubunda görülmektedir. Son muayenede ise PAAG grubunda yine en düşük oranlarda kalmakta, PEG ve PES grubunda daha yüksek seyretmekte, PEG grubunda da PES grubuna göre daha yüksek oranlara çıkmaktadır. En az 6 ay süreyle takip edilen gözlerde de bu bulgulara paralel bulgular görülmektedir. Bu durum psödoeksfolyasyon mevcudiyetinde VRAH ve ERM sıklığının arttığını göstermektedir. Özellikle PEG olması durumunda VRAH ve ERM sıklığı daha fazla görülmektedir. Nitekim 6 ay ve üzeri takibi olan gözlerin Kaplan- Meier analizinde de, grupların arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte yeni ERM gelişimi veya ERM'nin progresyonu en hızlı PEG grubunda olmaktadır. PEG grubunun ve PES grubunun yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmazken, PAAG grubunun yaş

ortlaması anlamlı derecede düşüktür. Bu durum PEG-PES ve PAAG grupları arasındaki VRAH ve ERM farkının yaşa bağlı olabileceğini de düşündürmektedir.
Lee ve ark.[2] tarafından Kore'de yapılan bir çalışmada PES olan gözlerde ERM oranı %25, PEG olan gözlerde ise %21,6 olarak bulunmuştur. Lee ve ark.[1] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise PEG olan gözlerde ERM oranı %19; PAAG olan gözlerde %4,1 ve kontrol gözlerde % 2,4 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizden Adıyeke ve ark.[536] tarafından yapılan çalışmada ise PES olan gözlerin %13'ünde ve kontrol gözlerin %5'inde ERM tespit edilmiştir. Bu oranlar bizim çalışma poopülsayonumuzdaki ERM oranlarından oldukça düşüktür. Çalışmamızda ilk muayenede PES,PEG,PAAG ve kontrol grupları için sırasıyla oranlar %34,1, %39,9, %21,5 ve %9,6'dır. Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmalardaki[1,2] oranlarla bizim çalışma popülasyonumuzdaki farklılığın sebebi etnik köken ve yaşm tarzı farklılıkları olabilir. Çünkü ERM prevalansı etnik köken ve yaşam tarzından etkilenmektedir.[75,520–522] Ülkemizden Adıye ve ark.'nın[536] çalışmasıyla bizim çalışmamız arasındaki oranların farkı ise bölgesel ve yaşam tarzıyla ilişkili olabileceği gibi çalışma popülasyonunun yaş ortalamasıyla ilgili olabilir. Adıyeke ve ark. tarafından yapılan çalışmada PES grubu ortalama yaşı 62,8, kontrol grubu ortalama yaşı 63,2'dir. Bu değerler bizim çalışma grubumuzun yaş ortalamasından oldukça düşüktür (İlk muayenede PES ve kontrol grubu yaş ortalamarı sırasıyla 70,79 ve 69,39'dur).

PES ve PEG hastaların aköz hümörlerinde, oküler dokularında ve serumlarında oksidan/antioksidan dengesinin değiştiğini ve dengenin oksidatif hasar yönüne kaydığını gösteren birçok çalışma[125,175–191] mevcuttur. Psödoeksfoliyasyon hastalarının serumlarında ve aközlerinde total oksidatif stres (TOS) seviyelerinde önemli bir artış ve serum TAK (total antioksidan kapasite) seviyelerinde önemli bir düşüş olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[195,203] PES/PEG hastalarının serumlarında lipit peroksidasyon ürünlerinin son basamağı ürünlerinden biri olan malonildialdehidin (MDA) arttığı,[198,199] aközlerinde hücre membranlarındaki araşidonik asite serbest radikal saldırısı sonrası ortaya çıkan bir molekül olan 8-isoprostaglandin F_{2a} (8-IPGF) molekülünün arttığı,[177] oksidatif stresin arttığının başka önemli bir göstergesi olan tiol/disülfit oranındaki azalmanın meydana geldiği[537],yine benzer şekilde aköz hümörlerinde GS-SG (glutatyon disülfit) miktarının arttığı, GSH miktarının azaldığı ve dolayısıyla GSH/GS-SG oranının azaldığı[205] ve aköz hümörlerinde ve serumlarında protein karbonillerinin arttığı gösterilmiştir.[179,198] Yine artmış oksidatif

stresin bir göstergesi olarak psödoeksfoliyasyon hastalarının aközlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ksantin oksidaz (XO) ve adenozin deaminaz (ADA) aktivite oranları olduğu gösterilmiştir.[206,207] Askorbik asit, glutatyon, eser elementler ve antioksidan savunma sisteminin önemli birer parçası olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve mikrozomal glutatyon-S-transferaz (MGST1) gibi antioksidan enzimlerin seviyelerinin ise psödoeksfoliyasyon hastalarının aköz hümör ve serumlarında ciddi derecede azaldığı gösterilmiştir.[195,199,203,208–210,538]

Yaşlanma ile birlikte vitreusteki kollajen moleküllerinin agregasyonundan ve moleküler ağırlığının artışından, peptit zincirleri arasında yeni kovalent çapraz bağların oluşumu sorumludur.[539] Metabolizma, UV ve görünür ışık tarafından üretilen serbest radikaller, kollajen üzerindeki bu değişimleri indükler ve kollajeni HA'dan uzaklaştırarak likefaksiyona yol açar.[540] Hem hyaluronik asit hem de kollajen, beyaz ışıkla ışınlamadan sonra normalde vitreusta bulunan riboflavin gibi bir fotosensitize edici madde varlığında serbest radikallerden etkilenebilir.[541] Yüksek kesimlerde yaşayanlarda[43] , mesleğini kırsal kesimde açık havada icra edenlerde[101] ve yazları açık havada daha fazla zaman geçirenlerde[542] PES prevalansının daha fazla olması ve PES ile klimatik droplet keratopisi arasında güçlü bağlantılar olması[102]; bunların yanında UV radyasyona maruz bırakılan kültürlenmiş insan Tenon kapsülü fibroblastlarında in vitro olarak LOXL1, elastin, fibrillin-1, TGF-β1, LTBP-1/2 ve fibulin-2/4 gibi PES ile ilişkili bileşenlerin ekspresyon seviyelerinin artışı[103], solar maruziyetin artmış oksidatif stresle birlikte vitreus yaşlanması, PVD gelişimi ve PES/PEG patogenezinde ortak bir yol olabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlanma sürecinde ayrıca, kollajen molekülleri glikasyona (şekerlerle enzimatik olmayan reaksiyon) maruz kalır. Bu reaksiyonda proteindeki bir amino grup ile glukoz arasında kovalent bir bağ oluşarak çözünmeyen proteinler (ileri glikasyon son ürünleri - AGE'ler) meydana gelir (Maillard reaksiyonu). Sebag ve ark. vitreustaki kollajenlerin enzimatik olmayan glikolizasyon nedeniyle çapraz bağlandığını göstermiştir.[540,543,544] Benzer şekilde ileri glukasyon ürünlerinin (AGE) PES ve PEG olan hastalarda da yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir.[127,200,201] AGE'nin artması, süperoksit veya peroksinitrit gibi zararlı reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına neden olarak oksidatif stresin artmasına[202] ve hücresel antioksidan sistemleri zayıflatarak oksidatif hasara karşı duyarlılığın ve inflamasyonun artmasına neden olur.[545]

Vitrues sıvılaşması ayrıca vitruesun minör glikozaminoglikanlar ve kondroitin sülfat profilindeki değişikliklerden de kaynaklanabilir.[546] Hyalüronik asit ve kondroitin sülfat gibi diğer glikozaminoglikanlar UV radyasyon ve oksidatif stres nedeniyle yapısal değişimlere uğrarlar. Özellikle hyalüronik asitin bu etkenler altında parçalanması ve moleküler ağırlığının azalması nedeni ile osmotik basıncı ve viskoelastisitesi düşer.[541] Yaşlanmayla birlikte, vitreus kollajen fibrillerinin yüzeyinde de önemli değişiklikler meydana gelir. Bunların en önemlisi, tip IX kollajenin eksponansiyel bir şekilde kaybıdır. Tip IX kollajen, kondroitin sülfat yan zincirleri sayesinde tip II kollajeni korur. Bu koruma yaşla birlikte azalır. Tip IX kollajen kaybının yarı ömrü yaklaşık 11 yıldır. Bu kayıp, tip II kollajenin fibril yüzeyinde daha fazla açığa çıkmasına neden olur. Sonuç olarak adezyona yatkın olan "yapışkan" tip II kollajenin açığa çıkması, kollajen fibrillerinin füzyonuna katkı sağlar.[547]

Literatüre bakıldığında PAAG'de de oksidatif stresin rolüne dair önemli çalışmalar mevcuttur. Ferreira ve ark.[548] PAAG hastalarında kontrol grubuna göre %64 daha düşük oranda TRAP (total reaktif antioksidan potansiyel) olduğunu göstermişlerdir. Sorkhabi ve ark.[549] PAAG hastalarının aközlerinde ve serumlarında kontrol grubuna göre daha düşük TAS (total antioksidan durum) olduğunu ve daha yüksek 8-hidroksi-2′-deoksiguanozin (8-OHdG) olduğunu göstermişlerdir. Takayanagi ve ark.[550] hem PAAG hem de PEG olan hastaların serumlarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük biyolojik antioksidan potansiyeli (BAP) olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Mohanty ve ark.[392] PAAG olan hastaların %18,7'sinde mitokondriyal bir enzim olan COX_2 geninde mutasyon olduğunu ve bu mutasyonun enzim akivitesini azaltarak reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığını göstermişlerdir. Benosit ve ark.[203] tarafından yapılan bir metaanalizde ise PAAG ve PEG'de, primer açı kapanması glokomuna göre serumdaki oksidatif stres belirteçleri daha yüksek bulunmuş, serumdaki oksidatif stresin en iyi belirteçlerinden biri olan Malondialdehitin de bir çok çalışmada gösterildiği üzere PAAG'de arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte yakın zamanda Özkan ve ark.[551] tarafından yapılan çalışmada kontrol ve PAAG gruplarının TAS ortalamaları, PES ve PEG gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, buna karşılık kontrol ve PAAG gruplarının TOS (Total Oksidan Durum) ortalamaları ve ortalama OSI (Oksidatif Stres İndeksi) değeri PES ve PEG gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kontrol ve PAAG grupları ile PES ve PEG gruplarının oksidatif stres

parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bütün bu bilgiler, PAAG'de de artmış bir oksidatif stres durumu olduğunu, fakat PES ve PEG gözlerine sahip hastalarda daha yüksek bir oksidatif stres yükü olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, bizim çalışmamızdaki total VRAH sıklığının en sık PES ve PEG grubu, ardından PAAG grubu, en az olarak da kontrol grubunda görülmesi ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlanmayla birlikte İLM kalınlaşır ve üç lamelli yapısını kaybederek amorf bir hal alır. İLM'nin yapısındaki laminin oranı yaşla birlikte azalırken tip IV kollajen oranı artar. Bu durumun, yaşlanmayla birlikte vitreoretinal adezyonun zayıflamasında rol oynayabileceği düşünülmektedir fakat hangi mekanizma ile etki ettiği belirsizdir.[470] Ringvold,[20,21] psödoekfolyasyonlu gözlerde eksfoliyasyon materyalinin yoğun bulunduğu iris bölgelerinde, damarların bazal membranlarının yapısının bozulduğunu ve iris stromasında fibroblastların etrafında eksfoliyasyon materyalinin daha sık bulunduğunu göstermişlerdir. Eagle ve ark.[25] kısa posterior silyer arterin duvarında, düz kas hücrelerinin bazal membranına bitişik şekilde kümelenmiş psödoeksfoliyasyon materyalini göstermişler, bu bölgede bazal membranda fragmantasyon ve duplikasyon nedeniyle yer yer kalınlaşmalar olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca psödoekfoliyasyon materyalinin, bazal membranın yapısında bulunan heparan sülfat, kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar ile birlikte, laminin, entaktin, nidojen, fibronektin gibi bileşenleri içerdiği de iyi bilinmektedir.[218,226,228] İLM'nin yapısal olarak vücuttaki diğer bazal membranlara benzemesi[470] psödoeksfoliyasyonun İLM yapısında değişimlere neden olabileceğini ve vitreoretinal arayüz patolojilerini hızlandırabileceğni düşündürmektedir. Ayrıca psödoeksfolyasyon materyalinde katepsin B isimli lizozomal proteinazın varlığı gösterilmiştir.[269] Bu enzimin laminin, fibronektin, tip I ve tip IV kollajen gibi bazal mambran proteinlerini parçaladığı gösterilmiştir.[552] Bu durum PES ve PEG hastalarında vitreoretinal arayüzdeki laminin ve fibronektinin daha fazla etkilenmesine neden oluyor olabilir. Ayrıca psödoeksfoliyasyon hastalarının serumlarında diğer lizizomal enzimlerle birlikte özellikle dermatan sülfat ve kondrotin sülfat gibi sülfatlanmış glikozaminoglikanların yıkımında görev alan bir lizozomal enzim olan aril sülfatazların da arttığı gösterilmiştir.[553] Bu durum da vitreustaki kondroitin sülfatın yıkımını arttırıp patolojik değişiklikleri arttırıyor olabilir.

ERM yapısında iki ana bileşen vardır: Ekstraselüler bir matriks (kolajen I-IV, laminin, tenasin, fibronektin, vitronektin, aktin gibi ECM bileşenleri) ve retinadan ve retina

dışından köken ala hücreler (fibröz astrositler ve Müller hücreleri gibi glial hücreler, hyalositler, nöritler, RPE hücreleri, monosit ve makrofaj gibi bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar ve miyofibroblastlar).[511,554–559] ERM yapısında bulunan bu hücre tipleri kasılma özelliklerine sahip olan miyofibroblast benzeri özellikler geliştirebilirler ve membranın hücre dışı bileşeninin kasılmasından ziyade hücrelerin kasılması ve etkileşimi muhtemelen retinal kırışmaya neden olmaktadır.[560–566] Epiretinal membran gelişimi ve kontraksiyonu için iki farklı mekanizma öne çıkmaktadır. Birinci mekanizma retina ve optik sinirden, retinanın ve optik sinir başının ILM'sindeki önceden var olan dehisanslar veya vitreus ayrılmasının neden olduğu dehisanslar yoluyla uzanan fibröz astrositlerin çoğalması ve kontraksiyonudur. Bu dehisanslar büyük olasılıkla optik sinir başında veya İLM'nin çok ince olduğu veya hiç olmadığı büyük retinal damarların üzerinde bulunur. Öne sürülen diğer mekanizma ise anormal PVD ve vitreoskizisten sonra iç retina yüzeyi üzerinde kalan hiyalositlerin proliferasyonu, fibröz metaplazisi ve vitreus korteks kalıntılarının kasılmasıdır.[504,567–573] Kortikal vitreusta hyalositlerin önünde bir ayrılma, retina yüzeyinde kalın bir hücresel membran bırakır. Hyalositler, dolaşımdan monositler ve retinadan glial hücrelerin göçünü uyarır.[474,475] TNF-α, TGF-β ve İL-6 gibi sitokinler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), anjiyopoetin, VEGF ve plasental büyüme faktörü (PGF) gibi büyüme faktörleri ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörleri bu hücrelerin göçünü ve çoğalmasını uyararak hiperselüler epiretinal membranlara neden olur.[511,574] PES olan hastaların aköz hümörlerinde İL-6 ve İL-8 gibi proinflamatuar stokinlerin konsantrasyonunun arttığı ve iris ve silyer proses dokularında mRNA ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir.[176] Benzer şekilde PES ve PEG hastaların aköz hümörlerinde ve serumlarında proinflamatuar sitokin TNF-α artışı ve serumlarında CRP artışı saptanmıştır.[193,194] Ayrıca psödoekfolyasyonu olan hastalarda vasküler VEGF ve nitrik oksit (NO) seviyelerinin yükseldiği de bildirilmiştir.[180,575] Birçok çalışma TGF-β1'in glial hücrelerin miyofibroblast ve fibroblastlara dönüşümünü arttırarak idiyopatik ERM gelişiminde rol oynadığını göstermiştir.[574,576–579] PES olan hastaların aköz hümörlerinde TGF-β1 seviyeleri normal gözlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.[92,128] Bu bilgiler, psödoeksfolyasyonu olan hastalardaki artmış inflamasyonun ERM gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. PAAG hastalarının da aköz hümörlerinde TGF-beta, TNF-α, IF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 gibi inflamatuar moleküllerin konsantrasyonlarının arttığı çeşitli çalışmalarda

gösterilmiştir.[350,362–366,386,387] Bununla birlikte PEG ve PAAG gözlerin inflamatuar durumunu aynı çalışmada inceleyen Khalef ve ark.[580] PEG ve PAAG grubunun her ikisinde de kontrol grubuna göre daha yüksek IL-8, TGF-β1, TNF-α ve SAA (serum amiloid A) bulmuşlar fakat bu infalamatuvar belirteçlerin PAAG grubunda PEG grubuna göre daha düşük konsantrasyonlarda olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ERM sıklığının PAAG grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olup PEG grubuna göre daha az olması bu durumla ilintili olabilir.

Çalışmamızda ERM evreleri incelendiğinde ilk muayenede sayılar yeterli olmadığından istatistiksel hesaplama yapılamadı ve p değeri verilemedi. Son muayenede ise evre 1 ERM'ler PEG ve PAAG grubunda PES grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olup PEG ve PAAG grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Evre 2 ERM oranı PES grubunda hem PEG hem de PAAG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi. Evre 3 ERM oranı ise PES grubunda PEG grubuna göre istastistiksel olarak anlamlı olup PES ve PAAG arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Lee ve ark.[2] tarafından PEG grubunda PES grubuna göre daha hızlı ERM progresyonu olduğunu gösteren çalışmanın bulguları bizim bulgularımızla çelişmektedir. Bunun olası bir sebebi, bizim çalışmamızda PEG grubunda daha ileri evrede ERM'si olan gözlerin dışlama kriterlerine daha fazla sahip olup çalışmaya daha az dahil edilmiş olabilecekleridir. Başka olası bir sebep ise PES grubundaki evre 1 ERM olan gözlerin PEG ve PAAG gruplarına göre asemptomatik olma ihtimalinin daha fazla olabileceği ve kliniğe daha az başvuru nedeniyle elektronik kayıt altına alınma oranlarının daha düşük olabileceğidir. Ayrıca çalışmamızda da takip sürecinde PEG grubundaki ERM oranındaki artışın PES grubundaki ERM artışından daha fazla olması bu olasılığı arttırmaktadır.

Çalışmamızda PES,PEG ve PAAG gruplarında, VRAH, komplet PVD ve ERM oranları, lens durumu psödofaki olan gözlerde lensi fakik olan gözlere göre daha yüksektir. Kontrol grubunda da komplet PVD varlığı psödofakik gözlerde yüksektir. VRAH varlığı ve ERM varlığı da psödofakik gözlerde fakik gözlere göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha yüksektir.

PVD'nin, intrakapsüler katarakt ekstraksiyonundan sonra %84, kapsüler disizyonla birlikte yapılan ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonunun (EKKE) sonra %76 oranında ve sağlam arka kapsüllü EKKE'den sonra ise gözlerin %40'ında meydana geldiği gösterilmiştir.[581,582] Hayashi ve ark.[583] yaptıkları çalışmada ise fakoemülsifikasyonlu

modern katarakt cerrahisi sonrası cerrahi geçiren gözlerde PVD'nin ameliyat geçirmeyen gözlere kıyasla anlamlı derecede daha hızlı ilerlediğini göstermişler ve bir yıl içinde komplet PVD geliştirme oranı cerrahi geçirenlerde 27.3%, cerrahi geçirmeyen kontrol grubunda ise 5.2% olarak bulmuşlardır. Bizim göz gruplarımızda da komplet PVD oranlarının en yüksek psödofaki grubunda görülmesi bu bilgilerle uyumludur.

Katarakt cerrahisi geçirmiş olan gözlerde ERM oranlarının artmış olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. ''Blue Mountains Eye Study''[518] çalışmasında genel popülasyonda %7 ERM oranı olduğu görülmüş, katarakt geçiren gözlerde ERM oranları 16.8% olarak bulunmuştur. ''Singapore Epidemiology of Eye Disease''[521] çalışmasında katarakt cerrahisi geçirmeyen gözlerde %7,5 oranında ERM olduğu görülürken katarakt cerrahisi geçirmiş olan gözlerde %81,9 gibi yüksek bir ERM oranı olduğunu bulunmuştur (OR:10,6). Bir başka çalışma olan ''Singapore Malay Eye Study''[584] çalışmasında genel popülasyonda ERM prevalansı 7.9%, katarakt cerrahisi geçirenlerde ise 28.0% olarak bulunmuştur. '' Korea National Health and Nutrition Examination Survey''[585] çalışmasında ERM olan gözlerde %25,5 oranında katarakt cerrahisi geçmişi bulunurken ERM olmayanlarda bu oran %6,3 olarak bulunmuş ve ERM'nin katarakt cerrahisinden etkilendiği gösterilmiştir (OR: 2,82). Fong ve ark.[586] tarafından yapılan çalışmada katarakt ameliyatından 1 ay sonrasına kadar ERM olmayan gözlerin %11,2'sinde 3 yıl içinde ERM gelişebileceği gösterilmiştir. Jahn ve ark.[587] tarafından yapılan çalışmada komplikasyonsuz EKKE sonraki ilk 6 ayda ERM prevalansının %71,4 arttığı fakat sonra prevalansın yaklaşık olarak aynı kaldığı gösterilmiş, Hayashi ve ark.[588] tarafından yapılan başka bir çalışma ise idiyopatik ERM'lerin katarakt ameliyatından sonra 12 aylık takip süresi içerinde herhangi bir progresyon göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bilgiler katarakt cerrahisini ERM gelişimini başlattığı fakat progresyon üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızdaki gözlerde bütün gruplarda psödofaki olanlarda daha fazla ERM sıklığı olması yukarıdaki bilgilerle uyumludur. Çalışmamızda kontrol grubumuzdaki katarakt cerrahisi geçirmiş gözlerdeki ERM oranı (%15) Blue Mountains Eye Study grubundaki ile benzerdi. Fakat PES, PEG ve PAAG gruplarında %45-50 civarlarında olup oldukça yüksekti. Katarakt cerrahisinden sonra ERM gelişim mekanizmaları olarak, postoperatif PVD gelişimi, cerrahi manipülasyona bağlı mikrotravma ve inflamasyon suçlanmaktadır.[510,589,590] PES, PEG ve PAAG olan gözlerde yukarıda tartışıldığı gibi zaten artmış bir inflamasyon, artmış oksidatif stres ve vitreoretinal

arayüz patolojisi durumu bulunmaktadır. Bu durum bu grupları katarakt cerrahisinin vitreoretinal arayüz özelinde vereceği hasarlara karşı daha duyarlı hale getiriyor olabilir.

Çalışmamızda VRAH, ERM ve komplet PVD olan ve olmayan gözlerdeki RSLT değerleri karşılaştırıldığında PES grubunda anlamlı farklılıklar görülmedi. PEG ve PAAG gruplarının her iksinde de hem ilk muayenede hem de son muayenede VRAH olan ve ERM olan gözlerde, olmayan gözlere kıyasla RSLT kalınlıkları anlamlı düşüktü. Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada PEG olan gözlerde evre 3 ve 4 ERM olanlarda evre 1 ERM olanlara göre ve ERM olmayanlara göre anlamlı derecede düşük RSLT değerleri olduğu görülmüşür.[1] Sakimoto ve ark.[591] tarafından yapılan çalışmada ise tek taraflı ERM'si olan PAAG gözlerde diğer gözlere göre daha ince RSLT olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Her iki makalenin[1,591] yazarları da ERM olan gözlerdeki RSLT incelmesini ERM ile ilişkili sentripedal kontraksiyona bağlı mekanik stres ve buna bağlı retina ganglion hücre hasarından kaynaklanabileceğini savunmuşlardır. Lindqvist ve ark.[592] tarafından yürütülen bir deneysel hayvan modelinde retina yüzeyine dik uygulanan gerilim Müller hücrelerini aktive etmiş ve çeşitli transkripsiyon faktörlerinin yanında TGF gibi büyüme faktörleri salgılamışlardır. Dyer ve ark.[593] tarafından yürütülen başka bir deneysel hayvan modelinde ise hasarlandırılmış retina nöronlarına cevaben Müller hücreleri prolifere olmuş ve gliozise özgü genlerin ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür. Bu bulgular ERM tarafından uygulanan mekanik stres ve hasarın reaktif gliyozise katkıda bulunarak RSLT kaybına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Daha önce de genel bilgiler kısmında PAAG başlığı altında bahsedildiği gibi reaktif gliyozis OD'te gangliyon hücre aksonlarına hasar vererek RSLT kaybını arttırmaktadır.

Çalışmamızın kontrol grubunda ise VRAH ve ERM olan gözlerdeki RSLT kalınlıkları olmayan gözlere göre anlamlı yüksekti. Bunun sebebi ERM'nin RSLT kalınlık ölçümünü arttırması olabilir. ERM, segmentasyon hataları da dahil olmak üzere artefaktların önemli bir kaynağıdır ve RSLT'nin gerçek kalınlığının olduğundan daha fazla ölçülmesine neden olabilir.[441] VRAH olan gözlerdeki kalınlık artışının da esas olarak VRAH içerisinde yer alan ERM'lere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Trabekülektomi geçirilmesi ile VRAH ilişkisine bakıldığında , PEG grubunda ilk başvurudan önce trabekülektomi geçirenlerde daha yüksek oranda VRAH ve komplet PVD

oranları olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ERM varlığı ise trabekülektomi geçirenlerde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Son muayenede ise VRAH, komplet PVD ve ERM oranlarının hepsi trabekülektomi geçiren gözlerde geçirmeyen gözlere oranla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Trabekülektominin katarakt ile kombine veya tek başına yapılması arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

PAAG grubunda ise ilk muayeneden önce trabekülektomi geçirenlerde VRAH ve komplet PVD oranları, geçirmeyen gözlere göre daha yüksek olarak tespit edilmiş fakat istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. ERM oranı ise trabekülektomi geçirenlerde geçirmeyen gözlere göre anlamlı yükseklik göztermiştir. Son muayenede ise hem VRAH hem de ERM oranları trabekülektomi geçiren gözlerde geçirmeyen gözlere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Komplet PVD oranları ise trabekülektomi geçiren gözlerde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Trabekülektominin katarakt ile kombine veya tek başına yapılması arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sartini ve ark.[594] EX-PRESS glokom filtrasyon cihazı implantı sonrası ERM gelişimini 2 yıl boyunca takip etmiştir. Buna göre gözlerin %39,1'i ERM geliştirmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %19,5 olarak tespit edilmiştir. Vieira ve ark. [510] tarafından yapılan çalışmada trabekülektomi sonrası ortalama 27.8 ay takip edilen hastaların %56'sında ERM gelişmiştir. Bu çalışmada antimetabolit kullanımıyla ve trabekülektominin tek başına veya katarakt ile kombine yapılması arasında ERM gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Biz de kendi çalışmamızda PEG grubunda ilk muayeneden önce antiglokom cerrahisi geçirmiş olanlarda %52,7; trabekülektomi geçirmiş olanlarda %53,8 oranında ERM olduğunu bulduk. Son muayeneden önce antiglokom cerrahi geçirmiş olanların %57,2'sinde, trabekülektomi geçirmiş olanların ise %56,3'ünde ERM olduğunu bulduk. PAAG grubunda ise ilk muayeneden önce glokom cerrahisi geçirmiş olanlarda %36,8, trabekülektomi geçirmiş olanlarda %36,1 oranında ERM olduğunu bulduk. Son muayeneden önce antiglokom cerrahisi geçirmiş olanların %36,6'sında, trabekülektomi cerrahisi geçirenlerin ise %36,4'ünde ERM olduğunu bulduk. Trabekülektomi sonrası hızlı göz içi basınç değişikliklerinin ardından vitreoretinaI arayüzde indüklenen mekanik kuvvetlerin ve fakoemülsifikasyona kıyasla daha yüksek ve daha uzun süre devam eden göz içi inflamasyonun, bu bulgular için olası bir açıklama olabileceği savunulmaktadır.[510]

6.SONUÇ

Çalışmamızda öne çıkan sonuçlar sonuçlar şu şekildedir:

1. PES ve PEG olan gözlerde PAAG olan gözlere göre ve normal gözlere göre VRAH ve ERM oranları anlamlı derecede yüksektir. PAAG grubunda da kontrol grubuna anlamlı derecede yüksek VRAH ve ERM oranları mevcuttur.
2. Komplet PVD oranları PES ile PEG gözlerde PAAG ile kontrol gözlere oranla anlamlı yükseklik mevcuttur. PES ile PEG grubundaki gözler arasında ve PAAG ile kontrol grubu arasındaki gözler arasında komplet PVD oranları açısından anlamlı farklılık yoktur.
3. Yeni ERM gelişimi veya ERM progresyonu en hızlı PEG grubundadır.
4. Dört grupta da en yüksek VRAH, ERM ve komplet PVD oranları psödofakik gözlerdedir.
5. PEG ve PAAG gruplarının her ikisinde de geçirilen glokom cerrahisi ve trabekülektomi cerrahisi komplet PVD, VRAH ve ERM oranlarını arttırmaktadır. Trabekülektominin kombine veya tek başına yapılması durumunda oranlar arasında anlamlı farklılık meydana gelmemektedir.
6. PEG grubu ve PAAG grubunun her ikisinde de ERM olan gözlerde olmayanlara göre RSLT kalınlıkları anlamlı düşük seviyelerdedir. Kontrol grubunda ise ERM olan gözlerde olmayan gözlere göre anlamlı yüksek RSLT değerleri mevcuttur.

Sonuç olarak bu çalışma, psödoeksfoliasyon sendromu, psödoeksfoliyasyon glokomu, primer açık açılı glokom ve normal gözlerde vitreoretinal ara yüz hastalıklarının prevalansını ve ilişkili faktörleri incelemiştir. Sonuçlar, PES ve PEG'li gözlerde VRAH oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. ERM oluşumu, özellikle PEG ve PES gruplarında daha yaygın bulunmuştur. Psödofakik gözlerde ve glokom cerrahisi geçirmiş hastalarda VRAH ve ERM oranları daha yüksektir. Ayrıca, glokom gruplarında ERM varlığı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Öneriler:

1. Tarama ve Takip: PES, PEG ve PAAG hastalarının düzenli olarak VRAH açısından taranması önerilir. Bu hastalarda retina muayenesi rutin göz kontrollerinin bir parçası olmalıdır.
2. Cerrahi Planlama: Katarakt cerrahisi planlanan PES, PEG ve PAAG hastalarında, postoperatif ERM gelişimi riski konusunda dikkatli olunmalıdır. Preoperatif ve postoperatif retina değerlendirmesi önemlidir.
3. RSLT Değerlendirmesi: Glokom hastalarında ERM varlığı RSLT ölçümlerini etkileyebileceğinden, RSLT kalınlığı değerlendirilirken ERM varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.
4. Hasta Eğitimi: PES, PEG ve PAAG hastaları, VRAH gelişimi riski ve olası semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir.
5. Multidisipliner Yaklaşım: Glokom uzmanları ve retina uzmanları arasında daha yakın işbirliği, bu hasta gruplarının optimal yönetimi için önemlidir.
6. İleri Araştırmalar: VRAH ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi ve VRAH'ın glokom tedavisi üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak için uzun vadeli takip çalışmaları yapılmalıdır.

Bu bulgular, glokom hastalarının yönetiminde vitreoretinal ara yüzün önemine dikkat çekmekte ve göz hekimlerine bu hasta gruplarında daha kapsamlı bir değerlendirme yaklaşımı benimsemeleri gerektiğini vurgulamaktadır.

7.ÖZET

Amaç: Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES), psödoeksfoliyasyon glokomu (PEG) ve primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında vitreoretinal arayüz hastalıklarının (VRAH) görülme sıklığını ve klinik özelliklerini kapsamlı bir şekilde araştırmak. Ayrıca, VRAH varlığının retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT) ile olan ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde Eylül 2009 - Nisan 2024 tarihleri arasında kayıt altına alınmış hastaların dosyaları incelenmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik muayene bulguları ve optik koherens tomografi (SD-OKT) tetkikleri değerlendirilmiştir. PES, PEG ve PAAG tanı kriterleri belirlenmiştir. Vitreoretinal arayüz hastalıkları uluslararası kabul görmüş evreleme sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların takip sürecinde ERM gelişmi ve progresyonu izlenmiştir. Çalışmaya 224 hastanın PES olan 299 gözü(%19,3), 320 hastanın PEG olan 449 gözü (%29), 217 hastanın PAAG olan 372 gözü (%%24,2) ve 236 kontrol hastasının 426 gözü (%27,6)
Kontrol grubu, polikliniğe herhangi bir şikayet ile başvuran yaş uyumlu hastalardan oluşturulmuştur.

Bulgular:

Gruplar Arası Karşılaştırmalar: Komplet PVD, VRAH ve ERM oranları gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,01$). İlk muayenede PAAG grubunda en düşük oranlar mevcuttur: Komplet PVD (%30,3), VRAH (%20,8), ERM (%18,5). PES ve PEG gruplarında daha yüksek oranlar mevcuttur: Komplet PVD (~%50), VRAH (~%45), ERM (~%40). Son muayenede PAAG grubunda oranlar yine düşük kalmıştır: Komplet PVD (%40,4), VRAH (%29,2), ERM (%26,4). PEG grubunda ERM oranı (%55), PES grubundaki ERM oranına göre (%47) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış göstermiştir.

Lens Durumuna Göre Karşılaştırmalar: İlk muayenede PES grubunda lens durumuna göre anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). PEG ve PAAG gruplarında lens durumuna göre anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubunda sadece komplet PVD oranı psödofakik gözlerde anlamlı yükseklik göstermiştir ($p<0,05$). Son muayenede tüm

gruplarda (PES, PEG, PAAG) lens durumuna göre anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$). Genel olarak, psödofakik gözlerde komplet PVD, VRAH ve ERM oranları daha yüksek bulunmuştur.

Genel Glokom Cerrahisi Etkisi: İlk muayenede PEG grubunda cerrahi durumuna göre anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). PAAG grubunda sadece ERM dağılımında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Son muayenede PEG ve PAAG gruplarında cerrahi geçirenlerde VRAH ve ERM oranları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). PEG grubunda cerrahi geçirenlerde komplet PVD oranı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Trabekülektomi Etkisi: İlk muayenede PAAG grubunda trabekülektomi geçirenlerde ERM oranları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Son muayenede PEG ve PAAG gruplarında trabekülektomi geçirenlerde VRAH ve ERM oranları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). PEG grubunda trabekülektomi geçirenlerde komplet PVD oranı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

RSLT ile ERM ilişkisi: İlk muayenede ve son muayenede PEG ve PAAG gruplarının her ikisinde de ERM olan gözlerde RSLT kalınlıkları istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur($p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımız, psödoeksfolyasyon sendromu (PES) ve psödoeksfoliyasyon glokomu(PEG) hastalarında, primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarına kıyasla daha yüksek komplet posterior vitreus dekolmanı (PVD), vitreoretinal arayüz hastalıkları (VRAH) ve epiretinal membran (ERM) oranları olduğunu göstermiştir.Lens durumunun vitreoretinal yapılar üzerinde önemli bir etkisi olduğu gözlemlenmiş, psödofakik gözlerde komplet PVD, VRAH ve ERM oranları daha yüksek bulunmuştur. Glokom cerrahisi, özellikle trabekülektomi, vitreoretinal yapıları etkilemektedir. Cerrahi geçiren gözlerde, özellikle takip sürecinde, VRAH ve ERM oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ile ERM varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. PEG ve PAAG gruplarında, ERM olan gözlerde RSLT kalınlığının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, ERM'nin glokom progresyonu üzerindeki potansiyel etkisini düşündürmektedir.Sonuç olarak, bu çalışma glokom türü, lens durumu ve cerrahi müdahalelerin vitreoretinal yapılar üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bulgularımız, glokom hastalarının takibinde vitreoretinal değişikliklerin önemini vurgulamakta ve bu değişikliklerin glokom progresyonu ile ilişkisini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: psödoeksfolyasyon, primer açık açılı glokom, vitreoretinal arayüz, epiretinal membran, retina sinir lifi tabakası

8.ABSTRACT

Objective: To comprehensively investigate the prevalence and clinical characteristics of vitreoretinal interface diseases (VRID) in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES), pseudoexfoliation glaucoma (PEG), and primary open-angle glaucoma (POAG). Additionally, we aim to evaluate the relationship between the presence of VRID and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, patient records from Kocaeli University Hospital's Ophthalmology clinic between September 2009 and April 2024 were examined. Demographic information, clinical examination findings, and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) results were evaluated. Diagnostic criteria for PES, PEG, and POAG were established. Vitreoretinal interface diseases were assessed using internationally accepted staging systems. The development and progression of epiretinal membrane (ERM) were monitored during the follow-up period. The study included 299 eyes (19.3%) with PES from 224 patients, 449 eyes (29%) with PEG from 320 patients, 372 eyes (24.2%) with POAG from 217 patients, and 426 eyes (27.6%) from 236 age-matched control patients.

Results:

Inter-group Comparisons: Complete PVD, VRAH, and ERM rates showed significant differences between groups ($p<0.01$). The PAAG group had the lowest rates at the initial examination: Complete PVD (30.3%), VRAH (20.8%), ERM (18.5%). PES and PEG groups had higher rates: Complete PVD (~50%), VRAH (~45%), ERM (~40%). At the final examination, rates in the PAAG group remained low: Complete PVD (40.4%), VRAH (29.2%), ERM (26.4%). The ERM rate in the PEG group (55%) showed a statistically insignificant increase compared to the ERM rate in the PES group (47%).

Lens Status Comparisons: Initially, no significant difference was observed in the PES group based on lens status ($p>0.05$). Significant differences were observed in PEG and POAG groups based on lens status ($p<0.05$). In the control group, only the complete PVD rate was significantly higher in pseudophakic eyes ($p<0.05$). In the final examination, significant differences were observed in all groups (PES, PEG, POAG) based on lens status ($p<0.05$). Generally, pseudophakic eyes had higher rates of complete PVD, VRID, and ERM.

General Glaucoma Surgery Effect: Initially, no significant difference was observed in the PEG group based on surgical status ($p>0.05$). In the POAG group, only ERM distribution showed a significant difference ($p<0.05$). In the final examination, VRID and ERM rates were significantly higher in surgically treated eyes in both PEG and POAG groups ($p<0.05$). In the PEG group, the complete PVD rate was significantly higher in surgically treated eyes ($p<0.05$).

Trabeculectomy Effect: Initially, ERM rates were significantly higher in POAG patients who underwent trabeculectomy ($p<0.05$). In the final examination, VRID and ERM rates were significantly higher in both PEG and POAG groups who underwent trabeculectomy ($p<0.05$). In the PEG group, the complete PVD rate was significantly higher in eyes that underwent trabeculectomy ($p<0.05$).

RNFL and ERM Relationship: In both initial and final examinations, RNFL thicknesses were significantly lower in eyes with ERM in both PEG and POAG groups ($p<0.05$).Conclusion: Our findings demonstrate higher rates of complete PVD, VRID, and ERM in patients with PES and PEG compared to POAG patients. Lens status was observed to have a significant effect on vitreoretinal structures, with pseudophakic eyes showing higher rates of complete PVD, VRID, and ERM. Glaucoma surgery, especially trabeculectomy, affects vitreoretinal structures. Eyes that underwent surgery showed significantly higher rates of VRID and ERM, particularly during follow-up. A significant relationship was found between RNFL thickness and the presence of ERM. In PEG and POAG groups, eyes with ERM were observed to have lower RNFL thickness. This finding suggests a potential effect of ERM on glaucoma progression. In conclusion, this study reveals the effects of glaucoma type, lens status, and surgical interventions on vitreoretinal structures. Our findings emphasize the importance of vitreoretinal changes in the follow-up of glaucoma patients and indicate the need for further studies to investigate the relationship between these changes and glaucoma progression.

Keywords: pseudoexfoliation, primary open-angle glaucoma, vitreoretinal interface, epiretinal membrane, retinal nerve fiber layer

9.KAYNAKÇA

1. Lee JY, Sung KR, Kim YJ. Comparison of the Prevalence and Clinical Characteristics of Epiretinal Membrane in Pseudoexfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2021;30(9):859-865.
2. Lee JY, Sung KR, Kim YJ. Association of Epiretinal Membrane With Pseudoexfoliation Glaucoma and Long-term Factors Affecting Visual Function. *J Glaucoma*. 2022;31(7):595-601.
3. Raghunath A, Radhakrishnan OK, Sharma A. A Study of Difficulties and Complications Encountered in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome Undergoing Manual Small Incision Cataract Surgery (MSICS). *EAS Journal of Medicine and Surgery*. 2022;4(6):140-146.
4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(4):265-315.
5. Bora RR, Prasad R, Mathurkar S, Bhojwani K, Prasad A. Cardiovascular Manifestations of Pseudoexfoliation Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(1).
6. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998;105(6):951-968.
7. Andrikopoulos GK, Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2014;6(8):847.
8. Ritch R. Systemic Associations of Exfoliation Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):45-50.
9. Lindberg JG. *Kliniska Undersökningar Över Depigmentering Av Pupillarranden Och Genomlysbarheten Av Iris Vid Fall Av Åldersstarr Samt i Normala Ögon Hos Gamla Personer*. 1917.
10. Vogt A. Neue Falle von Linsenk apselglaukom (Glaukoma Capsulare). *Klin MonatsbI f Augenh* . 1930;84:1-2.
11. Vogt A. Der Histologische befund bei Kapselhautchenabschilferung und Kapselhautchenglaukom (Glaucoma Capsulocuticulare). *Ztschr f Augenh* . 1928;66:105-106.
12. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild: Abschilferung der Linsenvorderkapsel als wahrscheinliche Ursache von senilem chronischem glaukom. *Schweiz Med Wschr*. 1926;56:413-441.
13. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillengebietes: Hellblauer Pupillensaumfilz mit Hautchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klin Monatsabl Augenheilkd*. 1925;71:1-12.
14. Busacca A. Struktur und Bedeutung der Häutchenniederschläge in der vorderen und hinteren Augenkammer. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*. 1927;119(1):135-176.

15. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule. Relation to “true” exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol*. 1954;37(1):1-12.

16. Sunde OA. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule; a clinical and anatomical study. *Acta Ophtalmologica* . 1956;34(S45):1-84.

17. Blackstad TW, Sunde OA, Trœtteberg J. On the Ultrastructure of the Deposits of Busacca in Eyes With Glaucoma Simplex and So-Called Senile Exfoliation of the Anterior Lens Capsule1). *Acta Ophthalmol*. 1960;38(5):587-598.

18. Bertelsen TI, Drablös PA, Flood PR. The Socalled Senile Exfoliation (Pseudoexfoliation) of the Anterior Lens Capsule, A Product of the Lens Epithelium. Fibrillopathia Epitheliocapsularis. A Microscopic, Histochemic And Electron Microscopic Investigation. *Acta Ophthalmol*. 1964;42(5-6):1096-1113.

19. Ashton N, Shakib M, Collyer R, Blach R. Electron Microscopic Study of Pseudo-exfoliation of the Lens Capsule : I. Lens Capsule and Zonular Fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965;4(2):141-153.

20. Ringvold A. Electron microscopy of the wall of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1969;348(4):328-341.

21. Ringvold A. The distribution of the exfoliation material in the iris from eyes with exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Archiv Abteilung A Pathologische Anatomie*. 1970;351(2):168-178.

22. Ringvold A. Electron microscopy of the limbal conjunctiva in eyes with pseudo-exfoliation syndrome (PE syndrome). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1972;355(3):275-283.

23. Ringvold A. On the occurrence of pseudo-exfoliation material in extrabulbar tissue from patients with pseudo-exfoliation syndrome of the eye. *Acta Ophthalmol*. 1973;51(3):411-418.

24. Speakman JS, Ghosh M. The Conjunctiva in Senile Lens Exfoliation. *Archives of Ophthalmology*. 1976;94(10):1757-1759.

25. Eagle RC, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(3):510-515.

26. Li ZY, Streeten BW, Wallace RN. Association of elastin with pseudoexfoliative material: an immunoelectron microscopic study. *Curr Eye Res*. 1988;7(12):1163-1172.

27. Streeten BW, Dark AJ, Barnes CW. Pseudoexfoliative material and oxytalan fibers. *Exp Eye Res*. 1984;38(5):523-531.

28. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:304.

29. Streeten BW, Bookman L, Ritch R, Prince AM, Dark AJ. Pseudoexfoliative fibrillopathy in the conjunctiva. A relation to elastic fibers and elastosis. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1439-1449.

30. Küchle M, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Occurrence of pseudoexfoliative material in parabulbar structures in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1991;69(1):124-130.

31. Schlötzer Schrehardt U, Küchle M, Naumann GOH. Electron-microscopic Identification of Pseudoexfoliation Material in Extrabulbar Tissue. *Archives of Ophthalmology*. 1991;109(4):565-570.

32. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):490-499.

33. Streeten BW, Zong ZY, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1757-1762.

34. Schlötzer Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GOH, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1752-1756.

35. Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation Syndrome: The Puzzle Continues. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7(3):187.

36. Ringvold A, Blika S, Elsås T, et al. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(6):652-658.

37. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population-based survey. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1080-1082.

38. Ekström C. Prevalence of pseudoexfoliations in a population 65–74 years of age. *Acta Ophthalmol*. 1987;65(S182):9-10.

39. Rouhiainen H, Teräsvirta M. Presence of pseudoexfoliation on clear and opacified crystalline lenses in an aged population. *Ophthalmologica*. 1992;204(2):67-70.

40. Arnarsson ÁM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009;87 Thesis 3(THESIS3):1-17.

41. Krishnadas R, Nirmalan PK, Ramakrishnan R, et al. Pseudoexfoliation in a rural population of southern India: The Aravind Comprehensive Eye Survey. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):830-837.

42. Nouri-Mahdavi K, Nosrat N, Sahebghalam R, Jahanmard M. Pseudoexfoliation syndrome in central Iran: a population-based survey. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(5):581-584.

43. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(6):726-729.

44. Yalaz M, Othman I, Nas K, et al. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol*. 1992;70(2):209-213.

45. Hirvelä H, Luukinen H, Laatikainen L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study. *Ophthalmology*. 1995;102(1):108-117.

46. Forsius H. Exfoliation Syndrome in Various Ethnic Populations. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(S184):71-85.

47. Ritch R. Exfoliation syndrome: more than meets the eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(5):465-467.

48. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. Proceedings of the First International Think Tank. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):213-217.

49. Ostenfeld-Åkerblom A. Pseudoexfoliation in Eskimos (Inuit) in Greenland. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(4):467-468.

50. Hicks PM, Siedlecki A, Haaland B, et al. A global genetic epidemiological review of pseudoexfoliation syndrome. *Open Exploration 2019 2:6*. 2021;2(6):527-543.

51. Forsius H. Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finns, Lapps, Icelanders, Eskimos, and Russians. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(2):296-298.

52. Andrikopoulos GK, Mela EK, Georgakopoulos CD, et al. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye (Lond)*. 2009;23(2):442-447.

53. Åström S, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(8):828-831.

54. Aasved H. Prevalence of fibrillopathia epitheliocapsularis (pseudoexfoliation) and capsular glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)*. 1979;99(2):293-295.

55. Faulkner HW. Pseudo-exfoliation of the lens among the Navajo Indians. *Am J Ophthalmol*. 1971;72(1):206-207.

56. Cashwell LF, Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern United States population. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(3):335-336.

57. Ball SF. Exfoliation syndrome prevalence in the glaucoma population of South Louisiana. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1988;184(184 S):93-98.

58. Landers J, Henderson T, Craig J. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in indigenous Australians within central Australia: The Central Australian Ocular Health Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(5):454-457.

59. McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):629-633.

60. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1319-1324.

61. Olawoye OO, Ashaye AO, Teng CC, Liebmann JM, Ritch R, Ajayi BG. Exfoliation syndrome in Nigeria. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(4):402-405.

62. Rotchford AP, Kirwan JF, Johnson GJ, Roux P. Exfoliation syndrome in black South Africans. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):863-870.

63. Kaimbo Wa Kaimbo D. Pseudoexfoliation syndrome in Congolese patients. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(1):40-45.

64. Idakwo U, Olawoye O, Ajayi BGK, Ritch R. Exfoliation syndrome in Northern Nigeria. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:271-277.

65. Bartholomew RS. Pseudocapsular exfoliation in the Bantu of South Africa. II. Occurrence and prevalence. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(1):41-45.

66. Rao RQ, Arain TM, Ahad MA. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Pakistan. Hospital based study. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:27.

67. Sharma PD, Kumar Y, Shasni RN. Pattern of Pseudoexfoliation Syndrome In Lower to Mid Himalayan Region of Shimla Hills In India. *J Evol Med Dent Sci*. 2013;2(52):10098-10106.

68. Islam M, Gayen S, Khanam BSM, Mukherji S. Complications of Cataract Surgery in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome in a Tertiary Care Hospital of West Bengal. Published online 2017.

69. Rao V, Doctor M, Rao G. Prevalence and Prognosis of Pseudoexfoliation Glaucoma in Western India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(2):121-127.

70. Warjri GB, Das AV, Senthil S. Clinical profile and demographic distribution of pseudoexfoliation syndrome: An electronic medical record-driven big data analytics from an eye care network in India. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(7):2746.

71. Arvind H, Raju P, Paul PG, et al. Pseudoexfoliation in South India. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1321-1323.

72. Thakur SJ, Lone IA, Kitab IS. Prevalence of pseudoexfoliation in diabetic patients with senile cataract: A hospital-based study in Kashmir, India. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(8):2990.

73. Hashemi A, Nabovati P, Hashemi H, Khabazkhoob M. Prevalence and Associated Factors of Pseudoexfoliation Syndrome in an Iranian Elderly Population: The Tehran Geriatric Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. Published online 2023.

74. Arakaki Y, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Araie M. Pseudoexfoliation syndrome and relating factors in a rural Japanese population: the Kumejima Study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(7):e888-e894.

75. Miyazaki M, Kubota T, Kubo M, et al. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama study. *J Glaucoma*. 2005;14(6):482-484.

76. Lee SY, Kim S, Kim JH, et al. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in an Isolated Island Population of Korea: The Woodo Study. *J Glaucoma*. 2017;26(8):730-734.

77. Ren R, Ding J, Wang N, et al. Clinical Signs and Characteristics of Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma in Northern China. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(2):86-88.

78. Young AL, Tang WWT, Lam DSC. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):193-195.

79. Al-Saleh SA, Al-Dabbagh NM, Al-Shamrani SM, et al. Prevalence of ocular pseudoexfoliation syndrome and associated complications in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2015;36(1):108.

80. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol*. 2011;11(1):1-6.

81. Al-Bdour MD, Al-Till MI, Idrees GM, Abu Samra KM. Pseudoexfoliation syndrome at Jordan University Hospital. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):755-757.

82. Jammal H, Abu Ameera M, Al Qudah N, et al. Characteristics of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome at a Tertiary Eye Care Center in Jordan: A Retrospective Chart Review. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):51-61.

83. Hamad Esehiyb Bahjah Abdulhamid, Gebril Eldursi A, M.B. Gebril M. Prevalence of Pseudoexfoliation (PEX) Syndrome in Patients in East Libya: Hospital-based Study. *Saudi Journal of Biomedical Research*. 2021;6(2):33-36.

84. Al-Shaer M, Bamashmus M, Al-Barrag A. Point prevalence of pseudoexfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery in eye camps in yemen. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(1):74-77.

85. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1007-1011.

86. Gunes A, Yasar C, Tok L, Tok O. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in Turkish Patients with Senile Cataract. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):297-301.

87. Kiliç R, Karagöz N, Çetin AB, et al. The prevalence of exfoliation syndrome in Turkey. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):e105-e108.

88. Sekeroglu MA, Bozkurt B, Irkec M, Ustunel S, Orhan M, Saracbasi O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):551-555.

89. Aung T, Ozaki M, Lee MC, et al. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nature Genetics 2017 49:7*. 2017;49(7):993-1004.

90. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1023-1031.

91. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2002;11(6):517-524.

92. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular Biology of Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27 Suppl 1(7):S32-S37.

93. Schlötzer-Schrehardt U, Khor CC. Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: From genes to disease mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(2):118-128.

94. Padhy B, Alone DP. Is pseudoexfoliation glaucoma a neurodegenerative disorder? . *Indian Academy of Sciences*. 2021;46.

95. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri OE, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *IUBMB Life*. 2022;74(10):995-1002.

96. Kapuganti RS, Alone DP. Current understanding of genetics and epigenetics in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101214.

97. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology*. 2012;119(1):27-35.

98. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053-1060.

99. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):95-101.

100. Al-Ghadyan AA, Cotlier E. Rise in lens temperature on exposure to sunlight or high ambient temperature. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(6):421-426.

101. Thomas R, Nirmalan PK, Krishnaiah S. Pseudoexfoliation in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1170-1176.

102. Resnikoff S, Filliard G, Dell'Aquila B. Climatic droplet keratopathy, exfoliation syndrome, and cataract. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(12):734-736.

103. Zenkel M, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8488-8495.

104. Pasquale LR, Wiggs JL, Willett WC, Kang JH. The Relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6427-6433.

105. Urgert R, Van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5):1107-1110.

106. Tijani M, Albaroudi N, Boutimzine N, Cherkaoui O, Laghmari M. [Prevalence of exfoliation syndrome and cardiovascular diseases in patients scheduled for cataract surgery]. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40(8):623-628.

107. Hanyuda A, Rosner BA, Wiggs JL, Negishi K, Pasquale LR, Kang JH. Long-term Alcohol Consumption and Risk of Exfoliation Glaucoma or Glaucoma Suspect Status among United States Health Professionals. *Ophthalmology*. 2023;130(2):187-197.

108. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkec M, Pinar A, Bozkurt B, Orhan M. Serum vitamin D deficiency and its association with systemic disease in exfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):526-531.

109. Atalay K, Savur FG, Kirgiz A, Kaldırım HE, Zengi O. Serum levels of thyroid hormone, vitamin D, vitamin B12, folic acid, C-reactive protein, and hemoglobin in Pseudoexfoliation and primary open angle Glaucoma. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(7):730-738.

110. Dikci S, Öztürk E, Fırat PG, Yılmaz T, Taşkapan MÇ, Yoloğlu S. The Association of Serum Vitamin D Levels with Pseudoexfoliation Glaucoma/Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):166-170.

111. Dewundara S, Pasquale LR. Exfoliation syndrome: a disease with an environmental component. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):78.

112. Berner D, Hoja U, Zenkel M, et al. The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019;28(15):2531-2548.

113. Zenkel M, Hoja U, Gießl A, et al. Dysregulated Retinoic Acid Signaling in the Pathogenesis of Pseudoexfoliation Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11).

114. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):41-46.

115. Puustjärvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Teräsvirta M. Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(9):749-754.

116. Altintaş Ö, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MÖ, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(7):677-683.

117. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):162-164.

118. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(2):234-239.

119. Pasquale LR, Borrás T, Fingert JH, Wiggs JL, Ritch R. Exfoliation syndrome: assembling the puzzle pieces. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):e505-e512.

120. Thaler R, Agsten M, Spitzer S, et al. Homocysteine Suppresses the Expression of the Collagen Cross-linker Lysyl Oxidase Involving IL-6, Fli1, and Epigenetic DNA Methylation. *J Biol Chem*. 2011;286(7):5578.

121. Kang JH, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A prospective study of folate, vitamin B_6, and vitamin B_{12} intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):549-559.

122. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Küchle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):1117-1125.

123. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 2002;34(3):165-171.

124. Fountoulakis N, Labiris G, Aristeidou A, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):69.

125. Zenkel M, Kruse FE, Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Impaired cytoprotective mechanisms in eyes with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5558-5566.

126. Zenkel M, Pöscbl E, Von Der Mark K, et al. Differential Gene Expression in Pseudoexfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3742-3752.

127. Huflejt ME, Preiss JS, Thomson JE, Gils IM, Vuskovic MI. Glycomics, extracellular matrix, and anti-glycan antibodies in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):S24-S29.

128. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res*. 2001;73(6):765-780.

129. Wordinger RJ, Clark AF. Lysyl oxidases in the trabecular meshwork. *J Glaucoma*. 2014;23(8 Suppl 1):S55-S58.

130. Voloshenyuk TG, Hart AD, Khoutorova E, Gardner JD. TNF-α increases cardiac fibroblast lysyl oxidase expression through TGF-β and PI3Kinase signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;413(2):370-375.

131. Rebecca M, Gayathri R, Bhuvanasundar R, Sripriya K, Shantha B, Angayarkanni N. Elastin modulation and modification by homocysteine: a key factor in the pathogenesis of Pseudoexfoliation syndrome? *Br J Ophthalmol*. 2019;103(7):985-992.

132. Liu RM, Gaston Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(1):1-15.

133. Greene AG, Eivers SB, Dervan EWJ, O'Brien CJ, Wallace DM. Lysyl Oxidase Like 1: Biological roles and regulation. *Exp Eye Res*. 2020;193.

134. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-1400.

135. Yaz Y, Yıldırım N, Yaz YA, Çilingir O, Yüksel Z, Mutlu F. Three single nucleotide polymorphisms of LOXL1 in a Turkish population with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(5):215-220.

136. Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, Li T, Haines JL, Wiggs JL. LOXL1 Promoter Haplotypes Are Associated with Exfoliation Syndrome in a U.S. Caucasian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2372-2378.

137. Ma Y, Yang M, Chen X, Yi X. DNA Polymorphism of the LOXL1 Promoter Region in Exfoliation Syndrome in Uygur Individuals in XinJiang, China. *J Ophthalmol*. 2022;2022(1):9342635.

138. Pasutto F, Zenkel M, Hoja U, et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. *Nature Communications 2017 8:1*. 2017;8(1):1-16.

139. Lisowiec J, Dominiak G, Kierzek R. Regulation of alternative splicing by RNA secondary structure. *Biotechnologia Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology*. Published online 2015.

140. Teran NA, Nachun DC, Eulalio T, et al. Nonsense-mediated decay is highly stable across individuals and tissues. *Am J Hum Genet*. 2021;108(8):1401-1408.

141. Berner D, Zenkel M, Pasutto F, et al. Posttranscriptional Regulation of LOXL1 Expression Via Alternative Splicing and Nonsense-Mediated mRNA Decay as an Adaptive Stress Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(13):5930-5940.

142. Schlötzer-Schrehardt U, Hammer CM, Krysta AW, et al. LOXL1 deficiency in the lamina cribrosa as candidate susceptibility factor for a pseudoexfoliation-specific risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1832-1843.

143. Braunsmann C, Hammer CM, Rheinlaender J, Kruse FE, Schäffer TE, Schlötzer-Schrehardt U. Evaluation of Lamina Cribrosa and Peripapillary Sclera Stiffness in Pseudoexfoliation and Normal Eyes by Atomic Force Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2960-2967.

144. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(4):387-392.

145. Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nat Genet*. 2013;45(10):1238-1243.

146. Winkler J, Lünsdorf H, Wirbelauer C, Reinhardt DP, Laqua H. Immunohistochemical and charge-specific localization of anionic constituents in pseudoexfoliation deposits on the central anterior lens capsule from individuals with pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(12):952-960.

147. Waku T, Kobayashi A. Pathophysiological Potentials of NRF3-Regulated Transcriptional Axes in Protein and Lipid Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23).

148. Bernstein AM, Ritch R, Wolosin JM. Exfoliation syndrome: A disease of autophagy and LOXL1 proteopathy. *J Glaucoma*. 2018;27(Suppl 1):S44.

149. Hayat B, Padhy B, Mohanty PP, Alone DP. Altered unfolded protein response and proteasome impairment in pseudoexfoliation pathogenesis. *Exp Eye Res*. 2019;181:197-207.

150. Scuderi G, Khaw PT, Medeiros FA, Manni G. Challenging Glaucomas: Update on Diagnosis and Management. *J Ophthalmol*. 2016;2016.

151. Padhy B, Nanda GG, Chowdhury M, Padhi D, Rao A, Alone DP. Role of an extracellular chaperone, Clusterin in the pathogenesis of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Exp Eye Res*. 2014;127:69-76.

152. Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):1982-1990.

153. Kapuganti RS, Bharati B, Mohanty PP, Alone DP. Genetic variants and haplotypes in fibulin-5 (FBLN5) are associated with pseudoexfoliation glaucoma but not with pseudoexfoliation syndrome. *Biosci Rep*. 2023;43(3).

154. Padhy B, Kapuganti RS, Hayat B, Mohanty PP, Alone DP. De novo variants in an extracellular matrix protein coding gene, fibulin-5 (FBLN5) are associated with pseudoexfoliation. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1858-1866.

155. Krumbiegel M, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(2):186-193.

156. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, et al. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1459-1463.

157. Karaca I, Yilmaz SG, Palamar M, et al. Evaluation of CNTNAP2 gene rs2107856 polymorphism in Turkish population with pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):167-173.

158. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Linkowska K, Grzybowski T, Kaźmierczak K. Analysis of CNTNAP2 polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(8):e660-e661.

159. Yilmaz A, Tamer L, Ateş NA, Çamdeviren H, Değirmenci U. Effects of apolipoprotein E genotypes on the development of exfoliation syndrome. *Exp Eye Res*. 2005;80(6):871-875.

160. Razeghinejad MR, Rahat F, Kamali-Sarvestani E. Association of TNFA -308 G/A and TNFRI +36 A/G gene polymorphisms with glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2009;42(3):118-124.

161. Khan MI, Micheal S, Rana N, et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism G-308A with pseudoexfoliative glaucoma in the Pakistani population. *Mol Vis*. 2009;15:2861.

162. Tekeli O, Turacli ME, Egin Y, Akar N, Elhan AH. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:1815.

163. Fakhraie G, Parvini F, Ghanavi J, Saif S, Farnia P. Association of IL-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):1-8.

164. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GO. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger J Ophthalmol*. 1994;3(3):148-153.

165. McDonnell FS, Mcnally SA, Clark AF, O'brien CJ, Wallace DM. Increased Global DNA Methylation and Decreased TGFβ1 Promoter Methylation in Glaucomatous Lamina Cribrosa Cells. *J Glaucoma*. 2016;25(10):e834-e842.

166. Hayat B, Kapuganti RS, Padhy B, Mohanty PP, Alone DP. Epigenetic silencing of heat shock protein 70 through DNA hypermethylation in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *J Hum Genet*. 2020;65(6):517-529.

167. Ye H, Jiang Y, Jing Q, et al. LOXL1 Hypermethylation in Pseudoexfoliation Syndrome in the Uighur Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):5838-5843.

168. Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*. 2010;329(5992):689-693.

169. Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet*. 2012;8(4):e1002654.

170. Eivers SB, Greene AG, Dervan E, O'Brien C, Wallace D. Prevalence of Pseudoexfoliation Glaucoma Risk-associated Variants Within Lysyl Oxidase-like 1 in an Irish Population. *J Glaucoma*. 2020;29(6):417-422.

171. Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a lncRNA within the LOXL1 locus. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6552-6563.

172. Schmitt HM, Johnson WM, Aboobakar IF, et al. Identification and activity of the functional complex between hnRNPL and the pseudoexfoliation syndrome-associated lncRNA, LOXL1-AS1. *Hum Mol Genet*. 2020;29(12):1986.

173. Strayer DS, Rubin E, Saffitz JE, Schiller AL. *Rubin's Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine* . Seventh Ed. Michael Tully,Wolters Kluwer Health; 2015.

174. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology* . Tenth Ed. Elsevier; 2018.

175. Schlötzer-Schrehardt U. [Oxidative stress and pseudoexfoliation glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(2):108-113.

176. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol*. 2010;176(6):2868-2879.

177. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):353-356.

178. Botling Taube A, Konzer A, Alm A, Bergquist J. Proteomic analysis of the aqueous humour in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(8):1190-1194.

179. Yağci R, Ersöz I, Erdurmuş M, Gürel A, Duman S. Protein carbonyl levels in the aqueous humour and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):128-131.

180. Borazan M, Karalezli A, Kucukerdonmez C, et al. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(3):207-211.

181. Mikropoulos DG, Mallini P, Michopoulou A, et al. Asymmetric dimethyloarginin (ADMA) concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma. *Curr Eye Res*. 2013;38(2):266-270.

182. Abu-Amero KK, Kondkar AA, Mousa A, Osman EA, Al-Obeidan SAO. Decreased total antioxidants status in the plasma of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2011;17:2769.

183. Can Demirdöğen B, Ceylan OM, Işikoğlu S, Mumcuoğlu T, Erel Ö. Evaluation of oxidative stress and paraoxonase phenotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Lab*. 2014;60(1):79-86.

184. Ozates S, Elgin KU, Yilmaz NS, Demirel OO, Sen E, Yilmazbas P. Evaluation of oxidative stress in pseudo-exfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q10 and vitamin E. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(2):196-201.

185. Yilmaz A, Ayaz L, Tamer L. Selenium and pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2).

186. Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Status of systemic oxidative stresses in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *PLoS One*. 2012;7(11).

187. Behndig A, Svensson B, Marklund SL, Karlsson K. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(3):471-475.

188. Yağci R, Gürel A, Ersöz BI, Karadağ R, Hepşen IF, Duman S. The activities of paraoxonase, xanthine oxidase, adenosine deaminase and the level of nitrite in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 2009;42(3):155-159.

189. Tetikoğlu M, Aktas S, Sağdik HM, et al. Thiol Disulfide Homeostasis in Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2017;42(6):876-879.

190. Cetinkaya E, Duman R, Sabaner MC, et al. Evaluation of thiol-disulfide homeostasis in pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(10):1401-1406.

191. Türkcü FM, Köz ÖG, Yarangümeli A, Öner V, Kural G. Plasma Homocysteine, Folic Acid, and Vitamin B12 Levels in Patients With Pseudoexfoliation Syndrome, Pseudoexfoliation Glaucoma, and Normotensive Glaucoma. *Medicina 2013, Vol 49, Page 34*. 2013;49(5):34.

192. Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*. Thirty second Ed. McGraw Hill; 2023.

193. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Ahoor M, Nahaei M, Rashtchizadeh N. High-sensitivity C-reactive Protein and Tumor Necrosis Factor Alpha in Pseudoexfoliation Syndrome. *Oman Med J*. 2013;28(1):16-19.

194. Sarenac Vulovic TS, Pavlovic SM, Jakovljevic VLJ, Janicijevic KB, Zdravkovic NS. Nitric oxide and tumour necrosis factor alpha in the process of pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(8):1138-1142.

195. Mastronikolis S, Kagkelaris K, Pagkalou M, Tsiambas E, Plotas P, Georgakopoulos CD. Antioxidant Defense and Pseudoexfoliation Syndrome: An Updated Review. *Medical Sciences*. 2022;10(4):68.

196. Seina J, Galora A, Shetha A, Kruha J, Pasqualec LR, Karpa CL. Exfoliation syndrome: new genetic and pathophysiologic insights. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):167-174.

197. Mastronikolis S, Pagkalou M, Plotas P, Kagkelaris K, Georgakopoulos C. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome (Review). *Exp Ther Med*. 2022;24(3).

198. Erdurmuş M, Yağci R, Atiş Ö, Karadağ R, Akbaş A, Hepşen IF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36(8):713-718.

199. Yaz YA, Yıldırım N, Yaz Y, Tekin N, İnal M, Şahin FM. Role of Oxidative Stress in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49(2):61-67.

200. Dawczynski J, Vater C, Kasper M, et al. [Advanced glycation end products and pseudoexfoliation--correlation between clinical outcome and histological findings]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(9):748-751.

201. Shirakami T, Yamanaka M, Fujihara J, et al. Advanced Glycation End Product Accumulation in Subjects with Open-Angle Glaucoma with and without Exfoliation. *Antioxidants*. 2020;9(8):1-11.

202. Park CH, Kim JW. Effect of Advanced Glycation End Products on Oxidative Stress and Senescence of Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(2):123.

203. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166915.

204. Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Colombo R, Dalle-Donne I. S-glutathionylation: from redox regulation of protein functions to human diseases. *J Cell Mol Med*. 2004;8(2):201-212.

205. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Patsoukis NE, Gotsis SS, Gartaganis VS, Georgiou CD. Glutathione and lipid peroxide changes in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res*. 2005;30(8):647-651.

206. Simavli H, Tosun M, Bucak YY, et al. Serum and aqueous xanthine oxidase levels, and mRNA expression in anterior lens epithelial cells in pseudoexfoliation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(7):1161-1167.

207. Yağci R, Gürel A, Ersöz BI, Karadağ R, Hepşen IF, Duman S. The activities of paraoxonase, xanthine oxidase, adenosine deaminase and the level of nitrite in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res*. 2009;42(3):155-159.

208. Yağci R, Gürel A, Ersöz I, et al. Oxidative Stress and Protein Oxidation in Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2006;31(12):1029-1032.

209. Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye 2007 21:11*. 2006;21(11):1406-1411.

210. Koliakos GG, Befani CD, Mikropoulos D, Ziakas NG, Konstas AGP. Prooxidant-antioxidant balance, peroxide and catalase activity in the aqueous humour and serum of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(10):1477-1483.

211. Strzalka-Mrozik B, Prudlo L, Kimsa MW, et al. Quantitative analysis of SOD2, ALDH1A1 and MGST1 messenger ribonucleic acid in anterior lens epithelium of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis*. 2013;19:1341.

212. Dursun F, Vural Ozec A, Aydin H, et al. Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):985.

213. Can Demirdöğen B, Koçan Akçin C, Göksoy E, et al. Paraoxonase 1 (PON1) promoter (-107T/C) and coding region (192Q/R and 55L/M) genetic variations in pseudoexfoliation

syndrome and pseudoexfoliative glaucoma risk. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(10):2257-2270.

214. Turan G, Turan M. The Evaluation of TUNEL, PCNA and SOX2 Expressions in Lens Epithelial Cells of Cataract Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2020;45(1):12-16.

215. Hørven I. Exfoliation Syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1966;44(5):790-800.

216. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1988;184(184 S):5-27.

217. Kubota T, Khalil A, Tawara A, Zhang X, Inomata H. Double staining of proteoglycans and the HNK-1 carbohydrate epitope in pseudoexfoliation material. *Curr Eye Res*. 1998;17(1):60-64.

218. Tawara A, Fujisawa K, Kiyosawa R, Inomata H. Distribution and characterization of proteoglycans associated with exfoliation material. *Curr Eye Res*. 1996;15(11):1101-1111.

219. Fitzsimmons TD, Fagerholm P, Wallin Ö. Hyaluronan in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):257-260.

220. Schlötzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GOH. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res*. 1992;11(4):343-355.

221. Davanger M. On the Molecular Composition and Physico-Chemical Properties of the Pseudo-Exfoliation Material. *Acta Ophthalmol*. 1977;55(4):621-633.

222. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma*. 2014;23(8):S12-S14.

223. Dickson DH, Ramsay MS. Fibrillopathia epitheliocapsularis (pseudoexfoliation): a clinical and electron microscope study . *Can J Ophthalmol*. 1975;10(2):148-161.

224. Ringvold A. Exfoliation syndrome immunological aspects. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1988;184(184 S):35-43.

225. Ringvold A. Ultrastructure of exfoliation material (busacca deposits). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1970;350(2):95-104.

226. Schlötzer-Schrehardt U, Mark K von der, Sakai L, Naumann G. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:970.

227. Li ZY, Streeten BW, Yohai N. Amyloid P protein in pseudoexfoliative fibrillopathy. *Curr Eye Res*. 1989;8(2):217-227.

228. Amari F, Umihira J, Nohara M, et al. Electron microscopic immunohistochemistry of ocular and extraocular pseudoexfoliative material. *Exp Eye Res*. 1997;65(1):51-56.

229. Qi Y, Streeten BW, Wallace RN. HNK-1 epitope in the lens-ciliary zonular region in normal and pseudoexfoliative eyes:Immunohistochemistry and ultrastructure. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(5):637-644.

230. Uusitalo M, Kiveldä T, Tarkkanen A. Immunoreactivity of exfoliation material for the cell adhesion-related HNK-1 carbohydrate epitope. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(10):1419-1423.

231. Kubota T, Schlötzer-Schrehardt U, Inomata H, Naumann GOH. Immunoelectron microscopic localization of the HNK-1 carbohydrate epitope in the anterior segment of pseudoexfoliation and normal eyes. *Curr Eye Res*. 1997;16(3):231-238.

232. DAVANGER M, PEDERSEN OØ. Pseudo-exfoliation material on the anterior lens surface. Demonstration and examination of an interfibrillar ground substance. *Acta Ophthalmol*. 1975;53(1):3-18.

233. Ringvold A, Husby G. Pseudo-exfoliation material--an amyloid-like substance. *Exp Eye Res*. 1973;17(3):289-299.

234. Meretoja J, Tarkkanen A. Pseudoexfoliation Syndrome in Familial Systemic Amyloidosis with Lattice Corneal Dystrophy (With 1 Colour Plate). *Ophthalmic Res*. 1975;7(3):194-203.

235. Wallace DM, Clark AF, Lipson KE, Andrews D, Crean JK, O'Brien CJ. Anti-Connective Tissue Growth Factor Antibody Treatment Reduces Extracellular Matrix Production in Trabecular Meshwork and Lamina Cribrosa Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):7836-7848.

236. Caraci F, Battaglia G, Bruno V, et al. TGF-β1 Pathway as a New Target for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(4):237.

237. Ronci M, Sharma S, Martin S, Craig JE, Voelcker NH. MALDI MS imaging analysis of apolipoprotein E and lysyl oxidase-like 1 in human lens capsules affected by pseudoexfoliation syndrome. *J Proteomics*. 2013;82:27-34.

238. Sharma S, Chataway T, Klebe S, et al. Novel protein constituents of pathological ocular pseudoexfoliation syndrome deposits identified with mass spectrometry. *Mol Vis*. 2018;24:801-817.

239. Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Hälsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol*. 1984;62(2):217-222.

240. Johnson DH, Brubaker RF. Dynamics of aqueous humor in the syndrome of exfoliation with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(5):629-634.

241. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):253-275.

242. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(9):1750-1764.

243. Kocaturk T, Isikligil I, Uz B, Dayanir V, Dayanir YO. Ophthalmic artery blood flow parameters in pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(2):124-127.

244. Tezel G, Tezel TH. The comparative analysis of optic disc damage in exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1993;71(6):744-750.

245. Vazquez LE, Lee RK. Genomic and Proteomic Pathophysiology of Pseudoexfoliation Glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):1.

246. Palko J, Qi O, Sheybani A. Corneal Alterations Associated with Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma: A Literature Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(3):312-324.

247. Konstas AGP, Stewart WC, Stroman GA, Sine CS. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(2):111-117.

248. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(3):333-336.

249. Wishart PK, Spaeth GL, Poryzees EM. Anterior chamber angle in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):103.

250. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:845.

251. Gharagozloo NZ, Baker RH, Brubaker RF. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(4):473-478. doi:10.1016/S0002-9394(14)71860-4

252. 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(2):277-279.

253. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GOH. Mechanisms of Glaucoma Development in Pseudoexfoliation Syndrome. *Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma*. 1999:34-49.

254. Küchle M, Vinores SA, Mahlow J, Green WR. Blood-aqueous barrier in pseudoexfoliation syndrome: evaluation by immunohistochemical staining of endogenous albumin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(1):12-18.

255. Chern KC, Meisler DM, Rockwood EJ, Lowder CY. Pseudoexfoliation syndrome masquerading as uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(3):392-393.

256. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1986;93(6):803-807.

257. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The Chamber Angle In Exfoliation Syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(S184):48-53.

258. Oltulu R, Satirtav G, Kayitmazbatir ET, Bitirgen G, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(6):348-351.

259. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkec M, Karakayaw J. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneas in Patients With Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2016;25(2):193-197.

260. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, et al. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1755-1761.

261. Zheng X. New findings for an old disease: morphological studies on pseudoexfoliation syndrome-related keratopathy and binocular asymmetry. *Cornea*. 2013;32 Suppl 1(11 SUPPL).

262. Yüksel N, Emre E, Pirhan D. Evaluation of Corneal Microstructure in Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma: In Vivo Scanning Laser Confocal Microscopic Study. *Curr Eye Res*. 2016;41(1):34-40.

263. Shimizu T, Futa R. The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):77-82.

264. Asano N, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A Histopathologic Study of Iris Changes in Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1279-1290.

265. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998;105(6):951-968.

266. Aasved H. Incidence of defects in the pigmented pupillary ruff in eyes with and without fibrillopathia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule). *Acta Ophthalmol*. 1973;51(5):710-715. doi:10.1111/J.1755-3768.1973.TB08264.X

267. Vannas A. Fluorescein angiography of the vessels of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule, capsular glaucoma and other forms of glaucoma. . *Acta Ophtalmologica*. 1969;47(S105):1-75.

268. Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC. Pseudoexfoliative disease of the lens: a study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol*. 1977;61(7):462.

269. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(6):730-743.

270. Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1979;87(4).

271. Seland J, Chylack L. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrillopathia epitheliocapsularis). *Trans Ophthalmol Soc U K*. Published online 1982.

272. Futa R, Furoyoshi N. Phakodonesis in capsular glaucoma: a clinical and electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33(3):311-317.

273. Skuta GL, Parrish RK, Hodapp E, Forster RK, Rockwood EJ. Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(5):632-634.

274. Carpel EF. Pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(6):692-694.

275. Konstas AGP, Holló G, Teus MA, Ritch R. Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *Clinical Glaucoma Care: The Essentials*. Published online January 1, 2014:345-359.

276. Konstas AGP, Ziakas NG, Teus MA, Mikropoulos DG, Kozobolis VP. Cataract surgery in patients with exfoliation syndrome. *Cataract Surgery in the Glaucoma Patient*. Published online 2009:161-176.

277. Erkayhan GE, Dogan S. Cataract Surgery and Possible Complications in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):22.

278. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e160.

279. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021;11(1):13762.

280. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020;12(11).

281. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1439-1448.

282. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(10):1499-1504.

283. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.

284. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-P111.

285. Weinreb RN, Leung CKS, Crowston JG, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2.

286. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901.

287. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958;133(5):662-670.

288. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, De Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020;9(3).

289. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines That Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):701-713.

290. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for Glaucoma Progression and the Effect of Treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(1):48-56.

291. Miglior S, Bertuzzi F. Relationship between intraocular pressure and glaucoma onset and progression. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):32-35.

292. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1090-1095.

293. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology*. 2003;110(8):1484-1490.

294. Wang YX, Xu L, Wei W Bin, Jonas JB. Intraocular pressure and its normal range adjusted for ocular and systemic parameters. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2018;13(5).

295. Armaly Mf. On the Distribution of Applanation Pressure. I. Statistical Features and the Effect Of Age, Sex, And Family History of Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1965;73(1):11.

296. Hong S, Gong JS, Young JH. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(8):1010-1013.

297. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267.

298. Higginbotham EJ, Ederer F, Sullivan EK, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patient. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1137-1145.

299. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family History and Risk of Primary Open Angle Glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(1):69-73.

300. Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PTVM. Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma: Population-Based Familial Aggregation Study. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(12):1640-1645.

301. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-1788.

302. Gunvant P, Porsia L, Watkins RJ, Bayliss-Brown H, Broadway DC. Relationships between central corneal thickness and optic disc topography in eyes with glaucoma, suspicion of glaucoma, or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(3):591.

303. Marcus MW, De Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.e2.

304. Wang YX, Yang H, Wei CC, Xu L, Wei W Bin, Jonas JB. High myopia as risk factor for the 10-year incidence of open-angle glaucoma in the Beijing Eye Study. *British Journal of Ophthalmology*. 2023;107(7):935-940.

305. Ha A, Kim CY, Shim SR, Chang IB, Kim YK. Degree of Myopia and Glaucoma Risk: A Dose-Response Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2022;236:107-119.

306. Yao M, Kitayama K, Yu F, Tseng VL, Coleman AL. Association Between Myopia and Primary Open-Angle Glaucoma by Race and Ethnicity in Older Adults in the California Medicare Population. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(6):525-532.

307. Melgarejo JD, Eijgen J V., Wei D, et al. Effect of 24-h blood pressure dysregulations and reduced ocular perfusion pressure in open-angle glaucoma progression. *J Hypertens*. 2023;41(11):1785.

308. Tham YC, Lim SH, Gupta P, Aung T, Wong TY, Cheng CY. Inter-relationship between ocular perfusion pressure, blood pressure, intraocular pressure profiles and primary open-angle glaucoma: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases study. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1402-1406.

309. Kim KE, Oh S, Baek SU, Ahn SJ, Park KH, Jeoung JW. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):10056.

310. Lee SY, Lee JS, Kim JY, Tchah H, Lee H. Visit-to-visit variability in blood pressure and the risk of open-angle glaucoma in individuals without systemic hypertension: a nationwide population-based cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1300778.

311. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(3):284-287.

312. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):2872.

313. De Moraes CG, Cioffi GA, Weinreb RN, Liebmann JM. Perspective: New Recommendations for the Treatment of Systemic Hypertension and their Potential Implications for Glaucoma Management. *J Glaucoma*. 2018;27(7):567.

314. Emgory T, Gibril A. Association Between Primary Open Angle Glaucoma and Type II Diabetes Mellitus in Benghazi, Libya. *AlQalam journal of medical and applied sciences*. Published online June 26, 2024:369-376.

315. Seo JH, Lee Y. Possible Causal Association between Type 2 Diabetes and Glycaemic Traits in Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomisation Study. *Biomedicines*. 2024;12(4).

316. Ohn K, Han K, Moon J Il, Jung Y. Presence and severity of migraine is associated with development of primary open angle glaucoma: A population-based longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2023;18(3).

317. Alizadeh R, Vickers L, Hirunpatravong P, et al. A Phenotype of Primary Open-angle Glaucoma With Systemic Vasospasm. *J Glaucoma*. 2018;27(11):987-992.

318. Lee TE, Jong SK, Yeom SW, Lee MG, Lee JH, Lee HJ. Long-term effects of obstructive sleep apnea and its treatment on open-angle glaucoma: a big-data cohort study. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(2):339-346.

319. Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):587.

320. Craig JE, Han X, Qassim A, et al. Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression. *Nat Genet*. 2020;52(2):160-166.

321. Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. *Eye 2012 26:3*. 2011;26(3):355-369.

322. Sharma R, Grover A. Myocilin-associated Glaucoma: A Historical Perspective and Recent Research Progress. *Mol Vis*. 2021;27:480.

323. Wang H, Li M, Zhang Z, Xue H, Chen X, Ji Y. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med*. 2019;43(2):671-681.

324. Yadav M, Bhardwaj A, Yadav A, Dada R, Tanwar M. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(5):1739.

325. Ritch R, Darbro B, Menon G, et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):544.

326. Swarup G, Sayyad Z. Altered functions and interactions of glaucoma-associated mutants of optineurin. *Front Immunol*. 2018;9(JUN):355371.

327. Zhang S, Shao Z, Liu X, et al. The E50K optineurin mutation impacts autophagy-mediated degradation of TDP-43 and leads to RGC apoptosis in vivo and in vitro. *Cell Death Discovery 2021 7:1*. 2021;7(1):1-13.

328. Fingert JH, Robin AL, Scheetz TE, et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) Gene and Open-Angle Glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016;114:T6.

329. Ye M, Hu Y, Zhao B, et al. TBK1 Knockdown Alleviates Axonal Transport Deficits in Retinal Ganglion Cells Via mTORC1 Activation in a Retinal Damage Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(10):1-1.

330. Mittal R, Patel AP, Debs LH, et al. Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. *J Cell Physiol*. 2016;231(12):2599-2621.

331. Ieso ML De, Kuhn M, Elliott MH, Stamer DW. Caveolin-1 mediates relaxation of trabecular meshwork cells to chronic mechanical stretch via protein kinase C. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(8):467-467.

332. Liu K, He W, Zhao J, Zeng Y, Cheng H. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(26).

333. Hauser M, Ulmer M, Liu Y, et al. The role of SIX6 in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(15):4501-4501.

334. Mohanty K, Dada R, Dada T. Identification and genotype phenotype correlation of novel mutations in SIX6 gene in primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(3):366-372.

335. Milanowski P, Kosior-Jarecka E, Łukasik U, et al. Associations between OPA1, MFN1, and MFN2 polymorphisms and primary open angle glaucoma in Polish participants of European ancestry. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(1):42-47.

336. Poyomtip T. Roles of Toll-Like Receptor 4 for Cellular Pathogenesis in Primary Open-Angle Glaucoma: A potential therapeutic strategy. *Journal of microbiology, immunology, and infection* . 2019;52(2):201-206.

337. Shibuya E, Meguro A, Ota M, et al. Association of Toll-like Receptor 4 Gene Polymorphisms with Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4453-4457.

338. Pasquale LR, Loomis SJ, Kang JH, et al. CDKN2B-AS1 Genotype – Glaucoma Feature Correlations in Primary Open-Angle Glaucoma Patients from the United States. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):342.

339. Rathi S, Danford I, Gudiseva H V., et al. Molecular Genetics and Functional Analysis Implicate CDKN2BAS1-CDKN2B Involvement in POAG Pathogenesis. *Cells 2020, Vol 9, Page 1934*. 2020;9(9):1934.

340. Sunderland DK, Sapra A. Physiology, Aqueous Humor Circulation. *StatPearls*. Published online March 12, 2023.

341. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous Humor Dynamics: A Review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4(1):52.

342. Tanna AP, ed. 2022-2023 Basic and Clinical Science Course, Section 10: Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2022

343. Brar VS, ed. 2022-2023 Basic and Clinical Science Course, Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2022.

344. Giampani ASB, Junior JG, Giampani ASB, Junior JG. Anatomy of Ciliary Body, Ciliary Processes, Anterior Chamber Angle and Collector Vessels. *Glaucoma - Basic and Clinical Aspects*. 2013:3-14.

345. Potau JM, Canals M, Costa J, Merindano MD, Ruano D. [Morphological alterations of the trabecular meshwork in primary open angle glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75(3):159-164.

346. Faralli JA, Filla MS, Peters DM. Role of Fibronectin in Primary Open Angle Glaucoma. *Cells*. 2019;8(12).

347. Rodrigues MM, Katz SI, Foidart JM, Spaeth GL. Collagen, Factor VIII Antigen, and Immunoglobulins in the Human Aqueous Drainage Channels. *Ophthalmology*. 1980;87(4):337-345.

348. Babizhayev MA, Brodskaya MW. Fibronectin detection in drainage outflow system of human eyes in ageing and progression of open-angle glaucoma. *Mech Ageing Dev*. 1989;47(2):145-157.

349. Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. [The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the littérature (French translation of the article)]. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(8):779-793.

350. Buffault J, Brignole-Baudouin F, Labbé A, Baudouin C. An Overview of Current Glaucomatous Trabecular Meshwork Models. *Curr Eye Res*. 2023;48(12):1089-1099.

351. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology*. 1984;91(6):564-579.

352. Tamm ER, Fuchshofer R. What Increases Outflow Resistance in Primary Open-angle Glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6 SUPPL.):S101-S104.

353. Weinreb RN, Robinson MR, Dibas M, Stamer WD. Matrix Metalloproteinases and Glaucoma Treatment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2020;36(4):208.

354. Sundaresan Y, Manivannan LP, Radhakrishnan S, Ramasamy KS, Veerappan M, Chidambaranathan GP. Reduction in trabecular meshwork stem cell content in donor eyes with primary open angle glaucoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):24518.

355. Huang H, Tian L, Sun X, Chen Y. En face optical coherence tomography detection of Schlemm's canal in primary open angle glaucoma. *Front Physiol*. 2023;14.

356. Yan X, Li M, Chen Z, Zhu Y, Song Y, Zhang H. Schlemm's Canal and Trabecular Meshwork in Eyes with Primary Open Angle Glaucoma: A Comparative Study Using High-Frequency Ultrasound Biomicroscopy. *PLoS One*. 2016;11(1).

357. Kelly RA, Perkumas KM, Campbell M, et al. Fibrotic Changes to Schlemm's Canal Endothelial Cells in Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17).

358. Gottanka J, Chan D, Eichhorn M, Lütjen-Drecoll E, Ethier CR. Effects of TGF-β2 in Perfused Human Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):153-158.

359. Sethi A, Mao W, Wordinger RJ, Clark AF. Transforming Growth Factor–β Induces Extracellular Matrix Protein Cross-Linking Lysyl Oxidase (LOX) Genes in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5240.

360. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang IH, Clark AF. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):226-234.

361. Clement Freiberg J, von Spreckelsen A, Kolko M, Azuara-Blanco A, Virgili G. Rho kinase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6).

362. Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru-Ampornpan P, Sternberg P, Kuchtey RW. Multiplex Cytokine Analysis Reveals Elevated Concentration of Interleukin-8 in Glaucomatous Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6441.

363. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor in Eyes with Primary Open-Angle Glaucoma, Exfoliation Glaucoma, and Cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):241-247.

364. Chua J, Vania M, Cheung CMG, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis*. 2012;18:431.

365. Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4851-4855.

366. Balaiya S, Edwards J, Tillis T, Khetpal V, Chalam K V. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):553-556.

367. Kuang G, Halimitabrizi M, Edziah AA, Salowe R, O'Brien JM. The potential for mitochondrial therapeutics in the treatment of primary open-angle glaucoma: a review. *Front Physiol*. 2023;14.

368. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3460-3466.

369. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, De Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020;9(3).

370. Matuoka ML, Santos KS, Cruz NFS, Kasahara N. Correlation between ocular perfusion pressure and translaminar pressure difference in glaucoma: Evidence for a three-pressure disease? *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2412-2417.

371. Fleischman D, Berdahl JP. Posterior scleral biomechanics and the translaminar pressure difference. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(1):73-94.

372. Jonas JB, Nangia V, Wang N, et al. Trans-Lamina Cribrosa Pressure Difference and Open-Angle Glaucoma. The Central India Eye and Medical Study. *PLoS One*. 2013;8(12):82284.

373. Mcmonnies CW. The interaction between intracranial pressure, intraocular pressure and lamina cribrosal compression in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2016;99(3):219-226.

374. Kurysheva NI, Kim VE, Plieva HM, Him VY, Nurmakhadzhiev DM. Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):377-383.

375. Hoang TT, Anh B Van, Subramanian P. Is Glaucoma a Two-Pressure-Related Optic Neuropathy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Ophthalmol*. 2024;54(2):83.

376. Gandhara Med Dent Sci J, Saba Naz A, Qamar A, et al. Comparative Evaluation of Lamina Cribrosa Anatomical Parameters with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Defects In Primary Open-angle Glaucoma Cases And Controls. *Journal of Gandhara Medical and Dental Science*. 2023;10(1):3-6.

377. Saba A, Usmani A, Ul Islam Q, Assad T. Unfolding the enigma of lamina cribrosa morphometry and its association with glaucoma. *Pak J Med Sci*. 2019;35(6):1730.

378. Xia QGG, Zhang D. Apoptosis in glaucoma: A new direction for the treatment of glaucoma (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(5).

379. Sun GF, Qu XH, Jiang LP, Chen ZP, Wang T, Han XJ. The mechanisms of natural products for eye disorders by targeting mitochondrial dysfunction. *Front Pharmacol*. 2024;15:1270073.

380. Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. Mechanisms of Retinal Ganglion Cell Injury and Defense in Glaucoma. *Exp Eye Res*. 2010;91(1):48.

381. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):299-305.

382. Feng KM, Tsung TH, Chen YH, Lu DW. The Role of Retinal Ganglion Cell Structure and Function in Glaucoma. *Cells*. 2023;12(24):12.

383. Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, Bassi AM. Risk Factors for Retinal Ganglion Cell Distress in Glaucoma and Neuroprotective Potential Intervention. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15).

384. Lotery AJ. Glutamate excitotoxicity in glaucoma: truth or fiction? *Eye 2005 19:4*. 2005;19(4):369-370.

385. Dias MS, Luo X, Ribas VT, Petrs-Silva H, Koch JC. The Role of Axonal Transport in Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).

386. Chernykh VV, Konenkov V, Orlov NB, Trunov AN. Imbalance of some cytokines and matrix metalloproteinases as markers of local inflammation in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Modern technologies in ophtalmology*. 2022;(2):102-107.

387. Trunov AN, Konenkov VI, Orlov NB, Eremina AV, Bratko GV, Chernykh VV. Local chronic aseptic inflammation in the pathogenesis of primary openangle glaucoma (POAG), the role of imbalance of biologically active molecules. *Modern technologies in ophtalmology*. 2023;(5):68-70.

388. Tang Y, Chen Y, Chen D. The heterogeneity of astrocytes in glaucoma. *Front Neuroanat*. 2022;16.

389. Vernazza S, Tirendi S, Bassi AM, Traverso CE, Saccà SC. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine 2020, Vol 9, Page 3172*. 2020;9(10):3172.

390. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):259-271.

391. Ster AM, Popp RA, Petrisor FM, Stan C, Pop VI. The Role of Oxidative Stress and Vascular Insufficiency in Primary Open Angle Glaucoma. *Clujul Medical*. 2014;87(3):143.

392. Mohanty K, Mishra S, Dada R, Dada T. Mitochondrial Genome Alterations, Cytochrome C Oxidase Activity, and Oxidative Stress: Implications in Primary Open-angle Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2022;16(3):158.

393. Youale J, Bigot K, Kodati B, et al. Neuroprotective Effects of Transferrin in Experimental Glaucoma Models. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).

394. Elghobashy M, Lamont HC, Morelli-Batters A, Masood I, Hill LJ. Magnesium and Its Role in Primary Open Angle Glaucoma; A Novel Therapeutic? *Frontiers in Ophthalmology*. 2022;2.

395. M K, D K, S G. Systemic inflammation in both open-angle and angle-closure glaucoma: role of platelet-to-lymphocyte ratio. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(1):45-48.

396. Pasquale L, Ayaki M, Kikuchi T, Singh DP, Sueno T, Shinohara T. Does humoral autoimmunity play a role in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(3):S29.

397. Kamat SS, Gregory MS, Pasquale LR. The Role of the Immune System in Glaucoma: Bridging the Divide Between Immune Mechanisms in Experimental Glaucoma and the Human Disease. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):147-154.

398. Kremmer S, Kreuzfelder E, Klein R, et al. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol*. 2001;125(2):211-215.

399. Maruyama I, Ohguro H, Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1657-1665.

400. Romano C, Barrett DA, Li Z, Pestronk A, Wax MB. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(10):1968-1975.

401. Tezel G, Edward DP, Wax MB. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):917-924.

402. Yang J, Tezel G, Patil R V., Romano C, Wax MB. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(6):1273-1276.

403. Wax MB, Tezel G, Kawase K, Kitazawa Y. Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology*. 2001;108(2):296-302.

404. Wax MB, Tezel G, Saito I, et al. Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(2):145-157.

405. Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 2005;243(8):817-823.

406. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med*. 1999;5(1):49-55.

407. Yang J, Yang P, Tezel G, Patil R V, Rosario Hernandez M, Wax MB. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:365-371.

408. Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(8):1050-1056.

409. Krilis M, Fry L, Ngo P, Goldberg I. The gut microbiome and primary open angle glaucoma: Evidence for a "gut-glaucoma" axis? *Eur J Ophthalmol*. 2024;34(4).

410. Chaiwiang N, Poyomtip T. Microbial dysbiosis and microbiota-gut-retina axis: The lesson from brain neurodegenerative diseases to primary open-angle glaucoma pathogenesis of autoimmunity. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019;66(4):541-558.

411. Meng Y, Tan Z, Su Y, Li L, Chen C. Causal association between common rheumatic diseases and glaucoma: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14.

412. Dellaporta A. Historical notes on gonioscopy. *Surv Ophthalmol*. 1975;20(2):137-149.

413. Friedman DS, He M. Anterior Chamber Angle Assessment Techniques. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(3):250-273.

414. Chakraborty AK, Majumder M, Sen S. Comparison of transpalpebral tonometer with Goldmann applanation tonometer. *Taiwan J Ophthalmol*. 2014;4(3):110-115.

415. Guzmán AF, Castilla AA, Guarnieri FA, Rodríguez FR. Intraocular pressure: Goldmann tonometry, computational model, and calibration equation. *J Glaucoma*. 2013;22(1):10-14.

416. Elsheikh A, Alhasso D, Gunvant P, Garway-Heath D. Multiparameter correction equation for Goldmann applanation tonometry. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1).

417. Bruno Jonas J, Charlotte Gusek G, Otto Helmut Naumann G, Jonas JB. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(7):1151-1158.

418. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR, Lee A, Mitchell P. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):766-770.

419. Grassi L, Salazar Vega D, De Gainza A, Bouris E, Morales E, Caprioli J. Phenotypic expressions of the optic disc in primary open-angle glaucoma. *Eye 2023 37:18*. 2023;37(18):3839-3846.

420. Budde WM, Mardin CY, Jonas JB. Glaucomatous optic disc hemorrhages on confocal scanning laser tomographic images. *J Glaucoma*. 2003;12(6):470-474.

421. Gandhi M, Dubey S. Evaluation of the Optic Nerve Head in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(3):106.

422. Shin YI, Lee J, Jeong Y, Huh MG, Park KH, Jeoung JW. Proximal Location of Optic Disc Hemorrhage and Glaucoma Progression. *JAMA Ophthalmol*. Published online 2024.

423. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-2143.

424. Leung CKS, Choi N, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2337-2344.

425. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19-28.

426. Questions C, Rasmussen C, Kaufman P. WHAT IS GLAUCOMA: CLINICALLY, FUNCTIONALLY, PATHOLOGICALLY? *NANOS/AGS Collaborative Session Glaucoma: The Other Optic Neuropathy*. 2015:487.

427. Takmaz T, Soyugelen G, Çelik H, Can I. Relationship Between Peripapillary Atrophy and Optic Disc Parameters in Eyes with Primary Open-Angle Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41(5):291-294.

428. Yalvaç I, Altunsoy M, Kohen MC. Glokom tanısında heidelberg retinal tomografi. 2009;4(1):1-9.

429. Dada T, Sharma R, Angmo D, et al. Scanning laser polarimetry in glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(11):1045.

430. Yospon T, Rojananuangnit K. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Differences in Vessel Perfusion Density and Flux Index of the Optic Nerve and Peri-Papillary Area in Healthy, Glaucoma Suspect and Glaucomatous Eyes. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:3011.

431. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.

432. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77(7):347-356.

433. Mwanza JC, Warren JL, Budenz DL. Utility of combining spectral domain optical coherence tomography structural parameters for the diagnosis of early Glaucoma: a mini-review. *Eye and Vision*. 2018;5(1).

434. Tiwari D, Gupta A, Sharma K, Trivedi A, Maurya RP. To evaluate macular thickness and peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thickness in primary open angle glaucoma (POAG) patients using optical coherence tomography (OCT) in semi-urban population of eastern U.P. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024;10(1):70-75.

435. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889-1898.

436. Tekeli O. Glokomda Optik Koherens Tomografi. *Turkiye Klinikleri Ophthalmology - Special Topics*. 2012;5(1):46-53.

437. Tiwari D, Gupta A, Sharma K, Trivedi A, Maurya RP. To evaluate macular thickness and peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thickness in primary open angle glaucoma (POAG) patients using optical coherence tomography (OCT) in semi-urban population of eastern U.P. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024;10(1):70-75.

438. Oudah MH, Farhood Q, Rattan SA. Retinal nerve fiber layer thickness by optical coherence tomography in sample of normal Iraqi population. *Ann Trop Med Public Health*. 2021;24(04).

439. Feuer WJ, Budenz DL, Anderson DR, et al. Topographic differences in the age-related changes in the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011;20(3):133-138.

440. Cubuk M, Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO. Retinal nerve fiber layer thickness in a healthy Turkish population measured by optical coherence tomography. *Ann Saudi Med*. 2016;36(6):409.

441. Asrani S, Essaid L, Alder BD, Santiago-Turla C. Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):396-402.

442. Lange AP, Sadjadi R, Costello F, Guber I, Traboulsee AL. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Measurements with Manual and Automated Centration in Healthy Subjects Using Spectralis Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *ISRN Ophthalmol*. 2012;2012:1-6.

443. Sastre-Ibañez M, Martinez-de-la-Casa JM, Rebolleda G, et al. Utility of Bruch membrane opening-based optic nerve head parameters in myopic subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(1):42-46.

444. Uzair N, Shamim M, Mamoon SA, Naz S, Feroz L, Kumari K. Comparison of Retinal Nerve Fibre Layer versus Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width as an Optical Coherence Tomography-based Marker for Glaucoma in Myopia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(2):162-165.

445. Gosalia H, Kumar KM, Karan AK, Saravanan VR, Shah VM. Comparison of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy using Bruch's membrane opening minimum rim width optical coherence tomography measurements. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(8):3005.

446. Mota M, Vaz FT, Ramalho M, et al. Macular Thickness Assessment in Patients with Glaucoma and Its Correlation with Visual Fields. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(3):85.

447. Kamel MA, Mohammed AZS, Mohammed MA. Macular thickness assessment in patients with primary open-angle glaucoma and its correlation with central visual field. *Delta Journal of Ophthalmology*. 2019;20(3):125-131.

448. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):258-263.

449. Mahar PS, Butt NH, Imtiaz S, Pak A. Role of OCT in Diagnosis and Progression of Glaucoma. *Pakistan Journal of Ophthalmology*. 2018;34(3).

450. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology*. 1990;300(1):5-25.

451. Tan O, Chopra V, Lu ATH, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12).

452. Yadav VK, Rana J, Singh A, Singh KJ, Kumar S, Singh S. Evaluation of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in the diagnosis of pre-perimetric glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layers. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(3):357.

453. Soliman T, Gad EA, Selim S. Ganglion cell analysis versus retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*. 2019;112(4):122.

454. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head . *J Comp Neurol* . 1996;375(2):238-251.

455. Choi JA, Park HYL opilly, Jung KI, Hong KH oon, Park CK ee. Difference in the properties of retinal nerve fiber layer defect between superior and inferior visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6982-6990.

456. Carreras FJ, Medina J, Ruiz-Lozano M, Carreras I, Castro JL. Virtual tissue engineering and optic pathways: plotting the course of the axons in the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3107-3119.

457. Khuu SK, Kalloniatis M. Standard Automated Perimetry: Determining Spatial Summation and Its Effect on Contrast Sensitivity Across the Visual Field. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3565-3576.

458. Monclus NG, Calvo EP, Estopinan ME, Ferreras A, Pablo L. Functional correlation between retinal sensitivity threshold values of standard automated perimetry in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(s244):0-0.

459. Barton JJS, Wirth MA. Examination of the Visual Field. In: Albert DM, ed. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Fourth Edition. Springer; 2022:4375-4417.

460. Oksala A. Ultrasonic findings in the vitreous body at various ages. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1978;207(4):275-280.

461. Angi M, Kalirai H, Coupland SE, Damato BE, Semeraro F, Romano MR. Proteomic Analyses of the Vitreous Humour. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:148039.

462. Schmut O, Mallinger R, Paschke E. Studies on a distinct fraction of bovine vitreous body collagen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1984;221(6):286-289.

463. Bishop PN, Crossman M V., McLeod D, Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J*. 1994;299 (Pt 2)(Pt 2):497-505.

464. Mayne R, Brewton R, Mayne P, Chemistry JB of B, 1993 undefined. Isolation and characterization of the chains of type V/type XI collagen present in bovine vitreous. *J Biol Chem* . 1993;268(13):9381-9386.

465. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):323-344.

466. Hindson VJ, Gallagher JT, Halfter W, Bishop PN. Opticin binds to heparan and chondroitin sulfate proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4417-4423.

467. Hogan MJ. The Vitreous, Its Structure, and Relation to the Ciliary Body And Retina . *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1963;2(5):418-445.

468. Tamura T, Kishi S. Membranous nature of premacular vitreous cortex in the human eye. *Jpn J Ophthalmol*. 1996;40(2):181-186.

469. Sebag J, Bolazst EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1867-1871.

470. Halfter W, Sebag J, Cunningham ET. II.E. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. *Vitreous: In Health and Disease*. Published online January 1, 2014:165-191.

471. Newsome DA, Linsenmayer TF, Trelstad RL. Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes. *J Cell Biol*. 1976;71(1):59-67.

472. Jacobson B. Identification of sialyl and galactosyl transferase activities in calf vitreous hyalocytes. *Curr Eye Res*. 1984;3(8):1033-1041.

473. Rhodes RH, Mandelbaum SH, Minckler DS, Cleary PE. Tritiated fucose incorporation in the vitreous body, lens and zonules of the pigmented rabbit. *Exp Eye Res*. 1982;34(6):921-931.

474. Grabner G, Boltz G, Foerster O. Macrophage-like properties of human hyalocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19(4):333-340.

475. Teng CC. An electron microscopic study of cells in the vitreous of the rabbit eye. I. The macrophage . *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1969;48(1):46-55.

476. Hirayama K, Hata Y, Noda Y, et al. The involvement of the rho-kinase pathway and its regulation in cytokine-induced collagen gel contraction by hyalocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):3896-3903.

477. Kita T, Hata Y, Kano K, et al. Transforming growth factor-beta2 and connective tissue growth factor in proliferative vitreoretinal diseases: possible involvement of hyalocytes and therapeutic potential of Rho kinase inhibitor. *Diabetes*. 2007;56(1):231-238.

478. Sebag J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Archives of ophthalmology* . 1991;109(7):966-971.

479. Sebag J, Hageman GS. Interfaces. *Eur J Ophthalmol*. 2000;10(1):1-3.

480. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(7):1986-1995.

481. Steel DHW, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye*. 2013;27(Suppl 1):S1.

482. Johnson MW. Posterior Vitreous Detachment: Evolution and Complications of Its Early Stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-382.e1.

483. Wolter JR. Pores in the internal limiting membrane of the human retina . *Acta Ophthalmol*. 1964;42(5-6):971-974.

484. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations . *Invest Ophthalmol* . 1972;11(10):801-808.

485. Kishi S, Numaga T, Yoneya S, Yamazaki S. Epivascular glia and paravascular holes in normal human retina. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 1986;224(2):124-130.

486. Sebag J. *The Vitreous: Structure, Function, and Pathobiology*. Springer New York; 1989.

487. Heegaard S, Jensen OA, Prause JU. Structure of the vitread face of the monkey optic disc (Macaca mulatta). SEM on frozen resin-cracked optic nerveheads supplemented by TEM and immunohistochemistry. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 1988;226(4):377-383.

488. Swann DA. Chemistry and biology of the vitreous body . *Int Rev Exp Pathol* . 1980;22:1-64.

489. Silva AF, Alves MA, Oliveira MSN. Rheological behaviour of vitreous humour. *Rheol Acta*. 2017;56(4):377-386.

490. Jongebloed WL, Worst JFG. The cisternal anatomy of the vitreous body. *Documenta Ophthalmologica*. 1987;67(1-2):183-196.

491. Jongebloed WL, Humalda D, Worst JFG. A SEM-correlation of the anatomy of the vitreous body: Making visible the invisible. *Documenta Ophthalmologica*. 1986;64(1):117-127.

492. Worst JG. Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult . *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)* . 1977;97(4):550-554.

493. Los LI, Van der Worp RJ, Van Luyn MJA, Hooymans JMM. Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):2828-2833.

494. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial Stages of Posterior Vitreous Detachment in Healthy Eyes of Older Persons Evaluated by Optical Coherence Tomography. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1475-1479.

495. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-2619.

496. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 1986;9(4):253-260.

497. Ahmed F, Tripathy K. Posterior Vitreous Detachment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2023;5(3):10-13.

498. Bottós J, Elizalde J, Fernando Arevalo J, Eduardo Rodrigues FB, Maia M. Vitreomacular Traction Syndrome. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7(2):148.

499. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. *Ophthalmologica* . 2004;218(5):333-343.

500. Shao L, Xu L, You QS, et al. Prevalence and associations of incomplete posterior vitreous detachment in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *PLoS One*. 2013;8(3).

501. Milston R, Madigan MC, Sebag J. Vitreous floaters: Etiology, diagnostics, and management. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(2):211-227.

502. Yonemoto J, Ideta H, Sasaki K, Tanaka S, Hirose A, Oka C. The age of onset of posterior vitreous detachment. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 1994;232(2):67-70.

503. Chuo JY, Lee TYY, Hollands H, et al. Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6).

504. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008;246(3):329-332.

505. Katz B, Hoyt WF. Gaze-evoked amaurosis from vitreopapillary traction. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):631-637.

506. Kroll P, Wiegand W, Schmidt J. Vitreopapillary traction in proliferative diabetic vitreoretinopathy [ssee comments]. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):261-264.

507. Cibis GW, Watzke RC, Chua J. Retinal hemorrhages in posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(6):1043-1046.

508. Sebag J, Wang MY, Nguyen D, Sadun AA. Vitreopapillary Adhesion in Macular Diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:35.

509. Wang MY, Nguyen D, Hindoyan N, Sadun AA, Sebag J. Vitreo-papillary adhesion in macular hole and macular pucker. *Retina*. 2009;29(5):644-650.

510. Vieira L, Cabugueira A, Borges B, et al. Secondary epiretinal membrane after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2016;25(6):e576-e580.

511. Ożóg MK, Nowak-Wąs M, Rokicki W. Pathophysiology and clinical aspects of epiretinal membrane – review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1121270.

512. John VJ, Flynn HW, Smiddy WE, et al. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina*. 2014;34(3):442-446.

513. Almeida DRP, Chin EK, Rahim K, Folk JC, Russell SR. Factors associated with spontaneous release of vitreomacular traction. *Retina*. 2015;35(3):492-497.

514. Qi B, Yang X, Yu Y, et al. Predictive Factors Associated With The Visual Prognosis After Surgery For Idiopathıc Vitreomacular Traction. *Retina*. 2024;44(3):429-437.

515. Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:99-113.

516. Appiah AP, Hirose T. Secondary causes of premacular fibrosis. *Ophthalmology*. 1989;96(3):389-392.

517. McLeod D, Hiscott PS, Grierson I. Age-related cellular proliferation at the vitreoretinal juncture. *Eye 1987 1:2*. 1987;1(2):263-281.

518. Mitchell P, Smith W, Chey T, Jie Jin Wang, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*. 1997;104(6):1033-1040.

519. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, et al. The Epidemiology of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by SD-OCT: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;122(4):787.

520. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*. 2011;118(4):694-699.

521. Cheung N, Tan SP, Lee SY, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):371-376.

522. Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open*. 2017;7(9).

523. Johnson MW. Tractional cystoid macular edema: A subtle variant of the vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):184.e1-184.e10.

524. Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. *Ophthalmology*. 2012;119(3):581-587.

525. Matoba R, Morizane Y. Surgical Treatment of Epiretinal Membrane. *Acta Med Okayama*. 2021;75(4):403-413.

526. Ugarte M, Shunmugam M, Laidlaw DAH, Williamson TH. Morphision: A method for subjective evaluation of metamorphopsia in patients with unilateral macular pathology (i.e., full thickness macular hole and epiretinal membrane). *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(11):653.

527. Chin EK, Almeida DRP, Sohn EH. Structural and functional changes after macular hole surgery: a review. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(2):17-27.

528. Takahashi H, Kishi S. Tomographic features of a lamellar macular hole formation and a lamellar hole that progressed to a full-thickness macular hole. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(5):677-679.

529. Obata S, Ichiyama Y, Kakinoki M, Sawada O, Saishin Y, Ohji M. Comparison of Surgical Outcomes Between Two Types of Lamellar Macular Holes. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2541.

530. Figueroa MS, Govetto A, Steel DH, Sebag J, Virgili G, Hubschman JP. Pars Plana Vitrectomy For the Treatment of Tractional and Degenerative Lamellar Macular Holes: Functional and Anatomical Results. *Retina*. 2019;39(11):2090-2098.

531. Asaad SZ. Full-Thickness Macular Hole Progressing from Lamellar Macular Hole with Epiretinal Proliferation. *Case Rep Ophthalmol*. 2021;12(1):134.

532. Scampoli A, Bernardinelli P, Governatori L, et al. Surgical management of Lamellar macular holes: an up-to-date review. *Expert Rev Ophthalmol*. 2024;19(2):141-149.

533. Allen AW, Gass JDM. Contraction of a Perifoveal Epiretinal Membrane Simulating a Macular Hole. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(5):684-691.

534. Weber-Krause B, Eckardt C. [Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]. *Ophthalmologe*. 1997;94(9):619-623.

535. Moon SY, Park SP, Kim YK. Evaluation of posterior vitreous detachment using ultrasonography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(1):e29-e35.

536. Adıyeke SK, Kutlu N, Özen K, et al. Is pseudoexfoliation syndrome associated with vitreoretinal interface abnormalities? *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 2022;260(2):431-437.

537. Tetikoğlu M, Aktas S, Sağdik HM, et al. Thiol Disulfide Homeostasis in Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Eye Res*. 2017;42(6):876-879.

538. Schlötzer-Schrebardt U, Zenkel M, Decking U, et al. Selective Upregulation of the A3 Adenosine Receptor in Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2023-2034.

539. Akiba J, Ueno N, Chakrabarti B. Age-related changes in the molecular properties of vitreous collagen. *Curr Eye Res*. 1993;12(10):951-954.

540. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res*. 1987;44(6):863-870.

541. Akiba J, Ueno N, Chakrabarti B. Mechanisms of photo-induced vitreous liquefaction. *Curr Eye Res*. 1994;13(7):505-512.

542. Pasquale LR, Jiwani AZ, Zehavi-Dorin T, et al. Solar exposure and residential geographic history in relation to exfoliation syndrome in the United States and Israel. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1439-1445.

543. Sebag J. Macromolecular structure of the corpus vitreus. *Prog Polym Sci*. 1998;23(3):415-446.

544. Sebag J, Nie S, Reiser K, Charles MA, Yu NT. Raman spectroscopy of human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(7):2976-2980.

545. Sirangelo I, Iannuzzi C, Borriello M, Liccardo M, Scafuro M, Russo P. Hydroxytyrosol Selectively Affects Non-Enzymatic Glycation in Human Insulin and Protects by AGEs Cytotoxicity. *Antioxidants*. 2021;10(7):1127.

546. Kamei A, Totani A. Isolation and characterization of minor glycosaminoglycans in the rabbit vitreous body. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;109(3):881-887.

547. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(4):1041-1046.

548. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):62-69.

549. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Rashtchizadeh N, Moharrery M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol Vis*. 2011;17:41.

550. Takayanagi Y, Takai Y, Kaidzu S, Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants*. 2020;9(12):1305.

551. Ozkan D, Altan C, Er MO, Gultekin F, Kuraş S, Artunay O. The Role of Oxidative Status in the Pathogenesis of Primary Open-Angle Glaucoma, Pseudoexfolyation Syndrome and Glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(1):352-360.

552. Wang J, Zheng M, Yang X, Zhou X, Zhang S. The Role of Cathepsin B in Pathophysiologies of Non-tumor and Tumor tissues: A Systematic Review. *J Cancer*. 2023;14(12):2344.

553. Lesiewska H, Malukiewicz G, Olszewska-Słonina D, Woźniak A. Lysosomal enzymes activity in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):e170-e171.

554. Ohlmann A V., Ohlmann A, Welge-Lüssen U, May CA. Localization of collagen XVIII and endostatin in the human eye. *Curr Eye Res*. 2005;30(1):27-34.

555. Heljasvaara R, Aikio M, Ruotsalainen H, Pihlajaniemi T. Collagen XVIII in tissue homeostasis and dysregulation - Lessons learned from model organisms and human patients. *Matrix Biol*. 2017;57-58:55-75.

556. Snead MP, Snead DRJ, James S, Richards AJ. Clinicopathological changes at the vitreoretinal junction: posterior vitreous detachment. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1257-1262.

557. Morino I, Hiscott P, McKechnie N, Grierson I. Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(7):393.

558. Bellhorn MB, Friedman AH, Wise GN, Henkind P. Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):366-373.

559. Okada M, Ogino N, Matsumura M, Honda Y, Nagai Y. Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Res*. 1995;27(2):118-128.

560. Wallow IHL, Stevens TS, Greaser ML, Bindley C, Wilson R. Actin filaments in contracting preretinal membranes. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(9):1370-1375.

561. Wallow IHL, Greaser ML, Stevens TS. Actin filaments in diabetic fibrovascular preretinal membrane. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(12):2175-2181.

562. Hui YN, Goodnight R, Zhang XJ, Sorgente N, Ryan SJ. Glial epiretinal membranes and contraction. Immunohistochemical and morphological studies. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(9):1280-1285.

563. Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, et al. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*. 1989;96(6):811-821.

564. Jiang DY, Hiscott PS, Grierson I, McLeod D. Growth and contractility of cells from fibrocellular epiretinal membranes in primary tissue culture. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(2):116.

565. Kampik A, Kenyon KR, Michels RG, Green WR, Cruz ZC. Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(8):1445-1454.

566. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology*. 1987;94(4):327-332.

567. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 2004;242(8):690-698.

568. Sebag J. Imaging vitreous. *Eye (Lond)*. 2002;16(4):429-439.

569. Maumenee AE. Further advances in the study of the macula. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(2):151-165.

570. Jaffe NS. Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(5):585-591.

571. Gupta P, Yee KMP, Garcia P, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):376-380.

572. Sebag J. Classifying posterior vitreous detachment: a new way to look at the invisible. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(7):521.

573. Sebag J. To see the invisible: the quest of imaging vitreous. *Dev Ophthalmol*. 2008;42:5-28.

574. Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(2):149-164.

575. Yildirim Z, Yildirim F, Uçgun NI, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(1):50.

576. Iannetti L, Accorinti M, Malagola R, et al. Role of the Intravitreal Growth Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Epiretinal Membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5786-5789.

577. Minchiotti S, Stampachiacchiere B, Micera A, et al. Human idiopathic epiretinal membranes express NGF and NGF receptors. *Retina*. 2008;28(4):628-637.

578. Joshi M, Agrawal S, Christoforidis JB. Inflammatory mechanisms of idiopathic epiretinal membrane formation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.

579. Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Müller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* . 2009;247(7):865-883.

580. Khalef N, Labib H, Helmy H, Hamid MA El, Moemen L, Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician*. 2017;9(2):3833.

581. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology*. 1985;92(9):1208-1225.

582. Heller MD, Straatsma BR, Foos RY. Detachment of the posterior vitreous in phakic and aphakic eyes. *Mod Probl Ophthalmol*. 1972;10:23-36.

583. Hayashi S, Yoshida M, Hayashi K, Tsubota K. Progression of posterior vitreous detachment after cataract surgery. *Eye (Lond)*. 2022;36(10):1872-1877.

584. Kawasaki R, Wang JJ, Mitchell P, Aung T, Saw SM, Wong TY. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1320-1324.

585. Kim JM, Lee H, Shin JP, et al. Epiretinal Membrane: Prevalence and Risk Factors from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2012. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(6):514.

586. Fong CSU, Mitchell P, Rochtchina E, Hong T, De Loryn T, Wang JJ. Incidence and progression of epiretinal membranes in eyes after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2).

587. Jahn CE, Minich V, Moldaschel S, et al. Epiretinal membranes after extracapsular cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(5):753-760.

588. Hayashi K, Hayashi H. Influence of phacoemulsification surgery on progression of idiopathic epiretinal membrane. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):774-779.

589. Kwon S, Kim B, Jeon S. Risk factors for onset or progression of epiretinal membrane after cataract surgery. *Sci Rep*. 2021;11(1):14808.

590. Song P, Li P, Geng W, et al. Cytokines possibly involved in idiopathic epiretinal membrane progression after uncomplicated cataract surgery. *Exp Eye Res*. 2022;217.

591. Sakimoto S, Okazaki T, Usui S, et al. Cross-Sectional Imaging Analysis of Epiretinal Membrane Involvement in Unilateral Open-Angle Glaucoma Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(15):5745-5751.

592. Lindqvist N, Liu Q, Zajadacz J, Franze K, Reichenbach A. Retinal glial (Müller) cells: sensing and responding to tissue stretch. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1683-1690.

593. Dyer MA, Cepko CL. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nature Neuroscience 2000 3:9*. 2000;3(9):873-880.

594. Sartini F, Menchini M, Palma A, Casini G, Figus M. Epiretinal membrane development after Ex-Press glaucoma filtration device implant: 2-year results of a case control study. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):93.