

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE GLOKOMUNDA İNFLAMATUAR VE İSKEMİK BELİRTEÇLERİN OKÜLER POSTERİOR SEGMENT PARAMETRELERLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Fatih SATILMAZ



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE GLOKOMUNDA İNFLAMATUAR VE İSKEMİK BELİRTEÇLERİN OKÜLER POSTERİOR SEGMENT PARAMETRELERLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Fatih SATILMAZ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Feyzahan UZUN
Doç. Dr. Hüseyin FINDIK

RİZE, 2024

ÖNSÖZ

Bu araştırmayı yaparken her adımında verdiği destekleri ve üzerimdeki yoğun emeklerinden ötürü başta tez danışmanlarım Doç. Dr. Feyzahan UZUN ve Doç. Dr. Hüseyin FINDIK olmak üzere, Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN'a, Doç. Dr. Murat OKUTUCU'ya, Dr. Öğrt. Üyesi Muhammet KAİM'e, Dr. Öğrt. Üyesi Fatma SÜMER'e, hasta toplamamda çok yardımları olan değerli, cefakar asistan arkadaşlarıma, poliklinik sekreterlerinin hepsine, hastalarımın fazlaca olan tüm filmlerini üşenmeden çeken hemşire arkadaşlarıma, hastaların ölçümlerinden, alınan kanların hızlıca mikrobiyoloji laboratuvarına götürülmesine kadar bütün aşamalarda arkamda olan çalışma ekibime ve her zaman desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası:1450

Dr. Muhammed Fatih SATILMAZ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

‘‘**PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE GLOKOMUNDA İNFLAMATUAR VE İSKEMİK BELİRTEÇLERİN OKÜLER POSTERİOR SEGMENT PARAMETRELERLE KORELASYONU’’** başlıklı bu tezi Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi’ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Muhammed Fatih SATILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ II
TEZ ETİK BEYANNAMESİ ii
İÇİNDEKİLER I
ÖZET V
TABLOLAR DİZİNİ XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1.Tanım ve Tarihçe 2
Şekil 1: PEM lens yüzeyinde izlenmekte [1] 2
Şekil 2. PEM; Lindberg'in el çizimleriyle gösterilmiş [7] 3
2.2.Epidemiyoloji 3
2.3.Patogenez 4
2.4.Genetik temeli 7
2.5.Bilateralite ve Cinsiyet 9
2.6. Sistemik tutulum 10
Tablo 1: Utah projesinde araştırılan sistemik hastalıklar ve PES ile ilişkileri [79] 12
Tablo 2: PES'in farklı hastalıklarla ilişkisi [83] 13
2.7. Glokom birlikteliği 14
Şekil 3: Açık açılı bir gonyoskopi fotoğrafında Sampaolesi çizgisi [96] 15
2.7.1. Ayırıcı tanı 16
Şekil 4: PXG'li hastada trabeküler ağ hiperpigmentasyonu[103] 17
2.7.2. Tedavi 17
2.7.3. Prognoz 18
2.8. Oküler tutulum 19
2.8.1. Kornea 19
2.8.2. Konjonktiva ve gözyaşı 19
2.8.3. Lens 20
Şekil 5: Klasik merkezi disk ve periferdeki PEM ön lens kapsülünde izlenmekte [96] 20
2.8.4. Ön kamara 20
2.8.5. İris ve pupil 21
Şekil 6: İris sfinkter transilüminasyonu izlenen PES hastası [134] 21

2.8.6. Retina ve koroid 22
2.8.7. Siliyer cisim, zonüller, trabekülüm ve vitreus 23
Şekil 7: Siliyer cisim ve zonüllerin tutulduğu bir PES hastası [96] 23
2.9. Biyokimyasal Belirteçler 24
2.9.1. NO 24
2.9.2. i-NOS 24
2.9.3. SCUBE-1 24
2.9.4. Galektin 3 25
Şekil 8: Galektin-3 ve oküler hastalıklarla ilişkisi [171] 26
2.9.5. IL-6 26
2.9.6. MDA 27
2.9.7. GSH 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Hasta Seçimi ve Planlaması 28
3.2. Dışlama Kriterleri 29
3.3. OKT Çekimi 29
Şekil 9: Retina Sinir Lifi Kalınlıkları 30
Şekil 10: Makuler Koroidal Kalınlık Ölçümü 31
Şekil 11: Peripapiller Koroidal Kalınlık Ölçümü 31
3.4. OKT-A Çekimi 31
Şekil 12: Yüzeysel damar yoğunluğu 32
Şekil 13: Derin retina damar yoğunluğu 32
Şekil 14: FAZ alan ölçümü 33
3.5. Serumda NO, IL-6, Galektin-3, SCUBE-1, MDA, GSH ve i-NOS seviyelerinin ölçümleri 33
3.5.1. GSH TAYİNİ 33
Tablo 3: GSH Tayini[191] 33
3.5.2. MDA TAYİNİ 34
Tablo 4: MDA Tayini [192] 34
3.5.3. NO TAYİNİ 34
Şekil 15: NO Tayini 35
3.5.4. SERUM IL-6, GALEKTİN-3 VE SCUBE-1 TAYİNİ 35
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi 36
4. SONUÇLAR 37
Tablo 5: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı 37

Tablo 6: Hastaların RSLK Ölçümlerinin Dağılımı 37
Tablo 7: Hastaların Peripapiller ve Makular Koroid Kalınlık Ölçümlerinin Dağılımı.....38
Tablo 8: Hastaların Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı 39
Tablo 9: Hastaların Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı 40
Tablo 10: Gruplar arası Demografik Özelliklerinin Dağılımı 40
Tablo 11: Gruplar arası RSLK Ölçümlerinin Dağılımı 41
Şekil 16: Grupların RSLK ortalamaları.....42
Şekil 17: Grupların Peripapiller Koroid Kalınlıklarının ortalamaları 42
Şekil 18: Grupların Peripapiller Koroid ve Makular Koroid Kalınlıklarının Ortalamaları 43
Tablo 12: Gruplar arası Peripapiller ve Makular Koroid Kalıklık Ölçümlerinin Dağılımı.....44
Tablo 13: Gruplar arası Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı 45
Şekil 19: Grupların Yüzeysel Damar yoğunluğu Ortalamaları.....46
Şekil 20: Grupların Derin Damar yoğunluğu Ortalamaları 46
Şekil 21: Grupların FAZ ortalamaları 47
Tablo 14: Gruplar arası Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı 47
Tablo 15: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 48
Tablo 16: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 49
Tablo 17: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 50
Tablo 18: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 51
Tablo 19: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 52
Tablo 20: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller KoroidKalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 53
Tablo 21: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 54
Tablo 22: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 55
Tablo 23: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 56
Tablo 24: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 57
Tablo 25: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 58

Tablo 26: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı 59
Tablo 27: Gruplar arası Ortalama RSLK Ölçümüne Serum BiyobelirteçÖlçümlerinin Etkisinin İncelenmesi 60
Tablo 28: Gruplar arası Ortalama Yüzeysel Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi 62
Tablo 29: Gruplar arası Ortalama Derin Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi 64
Tablo 30: Gruplar arası Ortalama Peripapiller Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin incelenmesi 65
Tablo 31: Gruplar arası Ortalama Makuler Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin incelenmesi 66
Tablo 32: Hastalığın Serum Biyobelirteç Parametrelerine İlişkin ROC Analizi Sonucu 67
Şekil 22: Hastalığın Serum Biyobelirteç Parametrelerine İlişkin ROC Eğrisi 68
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇ 82
7. KAYNAKLAR 83
EKLER 92
EK-1 Etik Kurul Onayı 93

ÖZET

Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Glokomunda İnflamatuar ve İskemik Belirteçlerin Oküler Posterior Segment Parametrelerle Korelasyonu

Amaç: Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) ve psödoeksfoliasyon glokomu (PXG) gruplarında inflamatuar ve iskemik belirteçlerin oküler posterior segment parametrelerle korelasyonu

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif gözlemsel çalışmaya Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine 01.08.2022-01.06.2023 tarihleri arasında başvuran ve tam oftalmolojik muayene sonucu en az bir gözünde PES veya PXG olan hastalar dahil edilmiştir. Katarakt dışında oküler bir patolojisi olmayan, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubuna uyumlu hastalardan ise kontrol grubu oluşturulmuştur. PES ve PXG gruplarındaki hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından riskli görüldüğü branşa konsültasyon yoluyla yönlendirilmiş ve ilgili branşta alınan kan örneklerinden oksidatif, iskemik ve inflamatuar belirteçler çalışılmıştır. Kontrol grubundaki hastalardan katarakt ameliyatı öncesi rutin alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Tam oftalmolojik muayeneye ek olarak optik koherens tomografi (OKT), retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) ve optik koherens tomografi-anjiografi (OKT-A) çekimleri yapılmıştır. Bu çekimlerden RSLK, koroid kalınlığı, damar yoğunluğu ve FAZ (Foveal Avasküler Zon) parametreleri ölçülmüştür. Alınan serum örneklerinden Serum NO (Nitrik oksit), i-NOS (indüklenebilir nitrik oksit sentetaz), Galektin-3, SCUBE-1 (Sinyal peptit-CUB-domain-containing protein 1), MDA (Malondialdehit), GSH (Glutatyon) ve IL-6 (interlökin-6) çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya PES'li 30 hastanın 30 gözü, PXG'li 25 hastanın 25 gözü ve kontrol grubundan 25 bireyin bir gözü dahil edilmiştir. Çalışmamızda PXG grubunda RSLK tüm

kadranlarda diğer iki gruba göre anlamlı olacak şekilde ince tespit edilmiştir. Peripapiller koroid kalınlıklarında PXG grubunda, hem PES hem de kontrol grubuna göre tüm kadranlarda anlamlı bir incelme mevcutken ($p<0.001$) PES grubunda kontrol grubuna göre inferotemporal, temporal ve superotemporal kadranlarda incelme mevcuttur ($p<0.001$). Makuler koroid kalınlıklarında subfoveal, inner nazal ve outer nazal alanlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0.001$). Ayrıca çalışmamızda yüzeysel damar yoğunluğu PXG grubunda en düşük olacak şekilde PES ve kontrol gruplarında kademeli olarak azalmıştır. Derin damar yoğunluğunda ise PXG grubu diğer iki gruba göre foveal ve inferior kadranlarda daha düşük olarak ölçülmüştür. Yüzeysel FAZ alanında PXG grubu ile diğer gruplar arası anlamlı bir fark oluşurken derin FAZ alanında tüm gruplar arası anlamlı bir fark oluşmuştur.

IL-6 düzeylerini PES grubunda, hem kontrol hem de PXG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Serum i-NOS seviyelerinin PES grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Serum MDA seviyeleri PXG ve PES grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). MDA'ya ters olarak GSH seviyeleri kontrol grubunda PXG ve PES grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Serum Galektin-3 ve SCUBE-1 seviyeleri PXG hastalarında hem PES grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Korelasyon ve regresyon analizlerinde iskemik, inflamatuar ve oksidatif stres biyobelirteçleri koroid kalınlıkları, damar yoğunluğu ve RSLK ile ters yönde anlamlılık göstermiştir. Antioksidan seviyeyi gösteren biyobelirtecimiz GSH ise doğrusal yönde ilişkili saptanmıştır.

Sonuç: PES ve PSX inflamasyon, iskemi, oksidatif stres gibi patogenetik yolakların

tetiklediği multifaktöriyel süreçlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, PES ve PXG oküler posterior segment yapılarını etkilemekte ve serum iskemik, hipoksik ve oksidatif stres belirteçlerinde farklılık oluşturmaktadır. Yukarıda belirtilen biyobelirteçler ile posterior oküler segment parametrelerinin bu denli ayrıntılı analiz edildiği ilk çalışma olması açısından çalışmamız anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Psödoeksfoliasyon, Koroid kalınlığı, RSLK, Damar yoğunluğu, İnflamasyon

ABSTRACT

Purpose: To assess the correlation between inflammatory and ischemic markers and ocular posterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES) and pseudoexfoliation glaucoma (PXG).

Materials and Methods: Patients who applied to Rize Training and Research Hospital Ophthalmology Clinic between 01.08.2022 and 01.06.2023 were included in this prospective observational study if they were diagnosed with pseudoexfoliation syndrome (PES) or pseudoexfoliation glaucoma (PXG) in at least one eye as a result of a full ophthalmological examination. The control group comprised patients with no ocular pathology other than cataract, matched in terms of age and gender with the study group. Patients in the PES and PXG groups were referred for consultation to assess their risk of potential complications, and blood samples were collected from them in the respective departments to analyze oxidative, ischemic, and inflammatory markers. Additionally, blood samples routinely collected from control group patients before cataract surgery were also included in the study. In addition to the full ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT), retinal nerve fiber thickness (RNFL) and optical coherence tomography-angiography (OCT-A) were performed. RNFL, choroidal thickness, vascular density, and FAZ (Foveal Avascular Zone) parameters were measured from these images. Serum levels of NO (Nitric oxide), i-NOS (Inducible Nitric Oxide Synthetase), Galektin-3, SCUBE-1 (Signal peptide-CUB-domain-containing protein 1), MDA (Malondialdehyde), GSH (Glutathione) and IL-6 (Interleukin-6) were analyzed.

Results: The study comprised 30 eyes of 30 patients with PES, 25 eyes of 25 patients with PXG, and one eye from each of the 25 individuals in the control group. In our study, we observed a significant reduction in RNFL thickness in all quadrants of the PXG group

compared to the other two groups. While there is a significant thinning in peripapillary choroidal thickness in all quadrants in the PXG group compared to both the PES and control groups ($p<0.001$), there is also a thinning in the inferotemporal, temporal, and superotemporal quadrants in the PES group compared to the control group ($p<0.001$). We also detected a statistically significant difference in macular choroidal thickness in the subfoveal, inner nasal, and outer nasal areas ($p<0.001$). Additionally, in our study, we observed that yüzeysel vascular density gradually decreased in the PES and control groups, with the lowest levels observed in the PXG group. Derin vessel density was found to be lower in the PXG group in the foveal and inferior quadrants compared to the other two groups. While a significant difference was observed between the PXG group and the other groups in the yüzeysel FAZ area, there was a significant difference among all groups in the derin FAZ area.

We observed a statistically significant increase in IL-6 levels in the PES group compared to both the control and PXG groups ($p<0.001$). Additionally, serum i-NOS levels showed a significant increase in the PES group compared to the other groups ($p<0.001$). Serum MDA levels were found to be significantly higher in both the PXG and PES groups compared to the control group ($p<0.001$). In contrast, GSH levels were significantly higher in the control group than in the PXG and PES groups ($p<0.001$). Furthermore, serum Galektin-3 and SCUBE-1 levels were significantly elevated in PXG patients compared to both the PES and control groups ($p<0.001$). In correlation and regression analyses, ischemic, inflammatory, and oxidative stres biomarkers demonstrated an inverse relationship with choroidal thickness, vascular density, and RNFL. Specifically, we observed a linear relationship with GSH, our biomarker indicative of antioxidant levels.

Conclusion: PES and PXG are multifactorial processes initiated by pathogenetic

pathways such as inflammation, ischemia, and oxidative stres. According to the findings of our study, both PES and PXG impact ocular posterior segment structures and induce variations in serum ischemic, hypoxic, and oxidative stres markers. Our study holds significance as it represents the first detailed analysis of these biomarkers and posterior ocular segment parameters.

Key words: Pseudoexfoliation, Choroidal thickness, RSLK, Vessel Density, Inflammation

KISALTMALAR

PEM : Psödoeksfoliyatif materyal

PES : Psödoeksfoliyatif Sendrom

ECM : Ekstra Selüler Materyal

TGF : Tümör büyüme faktör

IL : Interlökin

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

LTBP : Latent Form Bağlayıcı Protein

PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

TNF-α : Tumör Nekroz Faktör–Alfa

NO : Nitrik Oksit

PXG : Psödoeksfoliyatif Glokom

hsCRP : High Sensitivity C-Reaktif Protein

PAAG : Primer Açık Açıklı Glokom

TOC : Total Oksidan Kapasite

TAC : Total Antioksidan Kapasite

MDA : Malondialdehit

SOD : Süperoksit Dismutaz

YKL-40 : Kitinaz-3 benzeri protein

LOXL-1 : Lizil Oksidaz Like 1

PON1 : Paraoksonaz 1

FBN1 : Fibrillin 1

LTBP2 : Latent Dönüştürücü Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

MFAP2 : Mikrofibril Asosiye Protein 2

TGM2 : Transglutaminase 2

CNTNAP2 : Contactin Asosiye Protein-Like 2

ALDH1A1 : Aldehit Dehidrojenaz 1

MGST1 : Mikrozomal Glutatyon S-transferaz 1

KAH : Koroner Arter Hastalığı

EGF : Endotelyal Growth Faktör

IGF : Insülin Growth Faktör

MMP-2 : Matriks Metalloproteinaz-2

PGA : Prostoglandin Analogları

RSLK : Retina Sinir Lifi Kalınlığı

SCUBE-1 : Signal Peptide-CUB-Domain-Containing Protein 1

RANKL : Reseptör Aktivator Nükleer Kappa

GSH : Glutatyon-S-Transferaz

i-NOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz

BM-CSI : Bruch Membran – Choroid Skleral İnterface

IPL : İç Pleksiform Layer

ILM : İnternal Limitan Membran

FAZ : Foveal Avasküler Zon

OKT: Optik koherens tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Utah projesinde araştırılan sistemik hastalıklar ve PES ile ilişkileri……12
Tablo 2: PES'in farklı hastalıklarla ilişkisi……13
Tablo 3: GSH Tayini……..…….33
Tablo 4: MDA Tayini…….....34
Tablo 5: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı……...37
Tablo 6: Hastaların RSLK Ölçümlerinin Dağılımı…….37
Tablo 7: Hastaların Peripapiller ve Makular Koroid Kalınlık Ölçümlerinin Dağılımı……38
Tablo 8: Hastaların Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı……39
Tablo 9: Hastaların Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı……40
Tablo 10: Gruplar arası Demografik Özelliklerinin Dağılımı……40
Tablo 11: Gruplar arası RSLK Ölçümlerinin Dağılımı……..41
Tablo 12: Gruplar arası Peripapiller ve Makular Koroid Kalıklık Ölçümlerinin Dağılımı……44
Tablo 13: Gruplar arası Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı……..45
Tablo 14: Gruplar arası Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı…….47
Tablo 15: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….……48
Tablo 16: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….…..….49
Tablo 17: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı……..…..50
Tablo 18: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı……....…51
Tablo 19: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….……...52
Tablo 20: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller KoroidKalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….…...53
Tablo 21: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….……54
Tablo 22: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı……55
Tablo 23: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı…….……56
Tablo 24: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid kalınlık Ölçümleri

arasındaki İlişkinin Dağılımı……...57
Tablo 25: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı……...……..58
Tablo 26: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar Yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı……...……..59
Tablo 27: Gruplar arası Ortalama RSLK Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi…….60
Tablo 28: Gruplar arası Ortalama Yüzeysel Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi……...62
Tablo 29: Gruplar arası Ortalama Derin Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi……...64
Tablo 30: Gruplar arası Ortalama Peripapiller Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi……...65
Tablo 31: Gruplar arası Ortalama Makuler Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi……..66
Tablo 32: Hastalığın Serum Biyobelirteç Parametrelerine İlişkin ROC Analizi Sonucu…….67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PEM lens yüzeyinde izlenmekte……2
Şekil 2: PEM Lindberg'in el çizimleriyle gösterilmiş…….3
Şekil 3: Açık açılı bir gonyoskopi fotoğrafında Sampaolesi çizgisi…….……..15
Şekil 4: PXG'li hastada trabeküler ağ hiperpigmentasyonu…….…….17
Şekil 5: Klasik merkezi disk ve periferdeki PEM ön lens kapsülünde izlenmekte……20
Şekil 6: İris sfinkter transilüminasyonu izlenen PES hastası…….……21
Şekil 7: Siliyer cisim ve zonüllerin tutulduğu bir PES hastası……23
Şekil 8: Galektin-3 ve oküler hastalıklarla ilişkisi……..26
Şekil 9: Retina Sinir Lifi Kalınlıkları …….……..30
Şekil 10: Makular Koroidal Kalınlık Ölçümü…….…..31
Şekil 11: Peripapiller Koroidal Kalınlık Ölçümü …….……31
Şekil 12: Yüzeysel Retina Damar Yoğunluğu……..……..…32
Şekil 13: Derin Retina Damar Yoğunluğu……..……32
Şekil 14: FAZ alan ölçümü…….……33
Şekil 15: NO Tayini…….……...34
Şekil 16: Grupların RSLK ortalamaları…….……42
Şekil 17: Grupların Peripapiller Koroid Kalınlık Ortalamaları…….....42
Şekil 18: Grupların Makuler Koroid Kalınlık Ortalamaları…….……..43
Şekil 19: Grupların Yüzeysel Damar Yoğunluğu Ortalamaları ……...46
Şekil 20: Grupların Derin Damar Yoğunluğu Ortalamaları ……..46
Şekil 21: Grupların FAZ Ortalamaları …….…..47
Şekil 22: Hastalığın Serum Biyobelirteç Paramatrelerine İlişkin ROC Eğrisi……..68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PES, ekstraselüler materyalin göz içi ve sistemik progresif birikimi ile karakterize, yaşla birlikte sıklığı artan bir bozukluktur. Tanısı pupil dilatasyonu sonrası klinik muayene ile konulmaktadır [1-2]. Gözde lens ön kapsülü, siliyer cisim, iris, zonüller, trabeküler ağ, ön vitreus yüzü, hümor aköz, kornea, konjonktiva, vorteks venleri, arka siliyer ve santral retinal arter, optik sinir kılıfı, ekstra oküler kaslar ve göz kapağı derisinde saptanmıştır. Göz dışında ise deride, kalpte, akciğerlerde, karaciğerlerde, beyin ve beyinciğin serebral meninkslerinde ve damarlarda varlığı gösterilmiştir. Bu kadar farklı yerde birikim gösterebildiği için pek çok sistemik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir [3-5].

PES'in patogenezinde çevresel faktörler, genetik, inflamasyon, oksidatif stres, iskemi, hipoksi ve bazı moleküllerin artışı gibi birçok faktör olmasına rağmen, hala patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir [6,7].

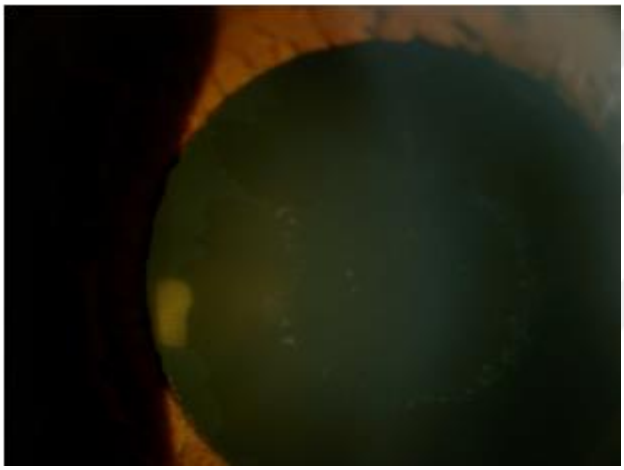
Geçmiş çalışmalarda PES'in gözde koroid kalınlıklarını, RSLK değerlerini, damar yoğunluğunu ve sistemik olarak serumda pek çok belirteci değiştirdiği saptanmıştır. Bu sebeple prospektif olarak yaptığımız çalışmada bu birlikteliğin detayını araştırmak ve hem korelasyon hem de regresyon analizi yaparak bu ilişkiyi ortaya çıkarmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Tarihçe

PES, anormal fibriller ekstraselüler materyalin intraoküler ve sistemik progresif birikimi ile karakterize, yaşa bağlı ve karmaşık bir bozukluktur. Biriken PEM, laminin, kollajen, amiloid, bazal membran ve elastik liflerden oluşmaktadır [1,8].

Lens epiteli, iris, siliyer epitel ve trabeküler ağ hücreleri tarafından üretildiği öne sürülen PEM'in göz ve göz dışı vücudun pek çok farklı bölgelerinde birikimi gösterilmiştir [3].



Şekil 1: PEM lens yüzeyinde izlenmekte [1]

Gözde lens ön kapsülü, siliyer cisim, iris, zonüller, trabeküler ağ, ön vitreus yüzü, hümor aköz, kornea, konjonktiva, vorteks venleri, arka siliyer ve santral retinal arter, optik sinir kılıfı, ekstra oküler kaslar ve göz kapağı derisinde saptanmıştır. Göz dışında ise deride, kalpte, akciğerlerde, karaciğerlerde, beyin ve beyinciğin serebral meninkslerinde ve damarlarda varlığı gösterilmiştir [3-5].

Finli oftalmolog John G. Lindberg öğrencilik yıllarında yaşlı hastalarda iris dejenerasyonları ve bazen eşlik eden zayıf pupiller dilatasyona ilgiliydi. Lindberg, araştırmasını yürütürken, gözbebeği sınırında ve lens ön kapsülünün zarındaki grimsi püskülleri farketti ve bunları ayrıntılı el çizimleri olarak belgeledi (Şekil 2). Lindberg 1917'de, İsveççe yazılmış olan "Pupilla sınırının depigmentasyonu ve irisin yarı saydamlığı üzerine klinik araştırmalar" tezini hazırladı. Bir patolog olan Dvorak Theobald,

Lindberg'in keşfini cam üfleyicilerde ve kızılötesi radyasyona maruz kalan kişilerde görülen gerçek lens kapsülü eksfoliasyonundan ayırmak için 1954'te psödoeksfoliasyon terimini önerdi [7].

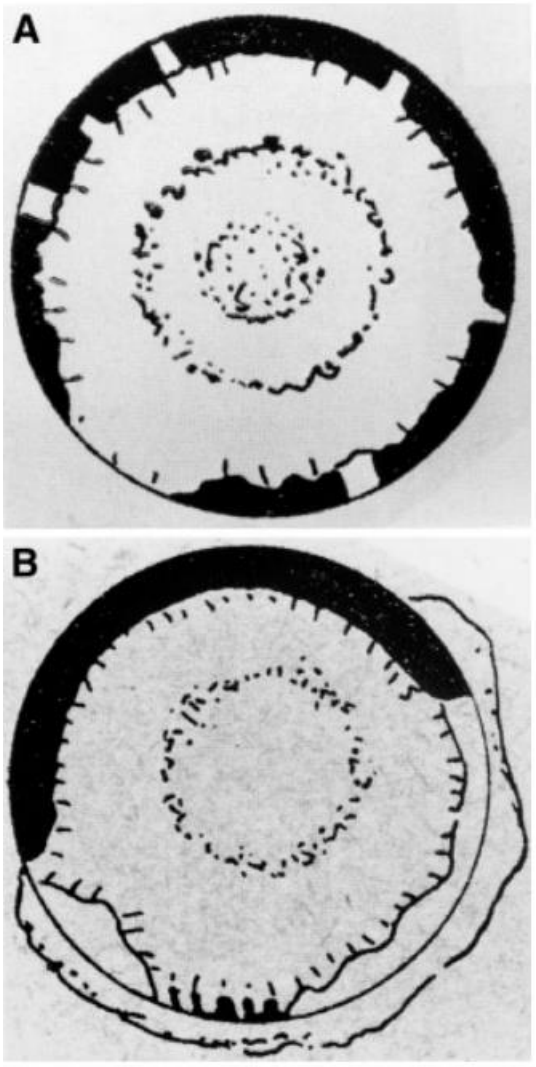


Figure 1 Hand drawings by John Lindberg showing exfoliation material on the lens capsule.[2]

Şekil 2. PEM; Lindberg'in el çizimleriyle gösterilmiş [7]

2.2.Epidemiyoloji

PES sendromu, yaşla birlikte görülme oranı artan ve çeşitli ülkelerde farklı oranlarda görülen bir sendromdur. Mısır'da 150,000 kişinin katıldığı çalışmada PES görülme oranı %1.6 olarak ölçülmüş ve bu PES görülen 2450 kişinin yaş ortalaması 71±9 yıl olarak tespit edilmiştir [8]. Güneydoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %1.6 olarak bulunmuş ancak 60 yaş üzeri alt grup yapıldığında bu oran

%3.2 olarak tespit edilmiştir [9]. Fransa'da 30 oftalmoloğun farklı bölgelerden çalışmaya kattığı hastalarla bu oran %5.5 olarak saptanmıştır [10]. Afrika'da geniş çaplı bir araştırmada bu oran %5.1 olarak bulunmuştur [11]. Kuzey Çin'de 50 yaş ve üzerinde olanlar için bu oran %2.38 olarak gösterilmiştir [12]. Estonya'da yaş ortalamaları 70 olan 450 hasta üzerinden bu oran %25.5 olarak tespit edilmiştir [13].

PES sendromunun Türkiye'de görülme sıklığı Eskişehir için %5, Orta Karadeniz'de 40 yaş üzeri olanlar için bu oran %11.2 olarak ölçülmüştür. İç Anadolu bölgesinde 1000'ün üzerinde katılımcı ile yapılan çalışmada bu oran %5.7 olarak tespit edilmiştir [14-16]. İzlanda'da en az üç üyesi bulunan aileler ile yapılan 94 kişilik bir çalışmada bu oran %30 olarak bulunmuştur [17]. Yunanistan'da 2000'in üzerindeki katılımcı ile yapılan çalışmada bu oran %27.9 olarak tespit edilmiştir [18]. Avustralya'da yaş ortalaması 59 olan 3000'in üzerinde hastalarla yapılan bir çalışmada ise bu oran %0.98 bulunmuştur [19].

2.3.Patogenez

PES'in patogenezinde çevresel faktörler, genetik, inflamasyon, oksidatif stres, iskemi, hipoksi ve bazı moleküllerin artışı gibi birçok faktör olmasına rağmen, hala patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10'un patogenezdeki rolünü araştıran bir çalışmada PES sendromu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [20]. İnflamatuar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in PES'li hastalardaki rolünü araştıran bir çalışmada PES'li hastaların aköz hümörlerinde IL-6 ve IL-8 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla 3 kat daha fazla bulunmuştur. IL-6 ve IL-8'in, hipoksi veya orta düzeyde oksidatif strese yanıt olarak in vitro siliyer epitel hücreleri tarafından hızla fazla regüle edildiği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada; IL-6 ve IL-8'in, ekstra selüler materyal (ECM) sentezinin uyarılması, tümör büyüme faktörü-beta 1'in (TGF-β1) indüklenmesi gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir [21]. Yıldırım ve arkadaşlarının PES'li hastalarla yaptığı araştırmalarında serum vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), IL-1β ve IL-6 düzeylerini analiz etmişler ve sadece IL-6 düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [22]. ECM formasyonun düzenlenmesinde önemli rolü olan TGF-β ve latent formu olan latent form bağlayıcı

proteinin (LTBP) araştırıldığı bir çalışmada PES'li hastaların aköz hümörlerinde TGF- β1, LTBP-1 ve LTBP-2'in anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur [21,23]. Başka bir çalışmada da aköz hümörde TGF-β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) erken dönem PES ile ilişkili olduğu bulunmuştur [24]. TGF-β1 ve ECM üretimi üzerindeki etkisi pek çok çalışmada gösterilmiş, PES'i olan hastalarda ilgi odağı olmaya devam etmiştir [21,23,25-27].

PES ile ilgili yapılan bir immüno histokimyasal çalışmada PES'li hastaların lens epitel hücrelerinde klusterin ve mikrozomal glutatyon S-transferaz 1 düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur [28]. PES'li hastaların aköz hümörlerinde yapılan bir başka çalışmada ise kompleman faktör 3, antitrombin 3, Kininojen-1, ve vitamin D bağlayıcı protein düzeylerinin arttığı ancak retinol bağlayıcı protein 3, karboksipeptidaz E, glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir [2]. İnflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IL-6 ile ilgili yapılan bir çalışmada ise aköz hümörde IL-6 ve TNF-α seviyesi, serumda da IL-6 seviyesi PES'li hastalarda anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur [29]. NO ve TNF-α'nın PES'in patogenezindeki rolünü araştıran bir çalışmada NO'nun aköz hümör seviyesi PXG'li hastalarda PES'li hastalara daha göre daha yüksek bulunmuştur. NO'nun serum konsantrasyonu ise PES'li hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada proinflamatuar sitokin olan TNF-α'nın aköz hümör seviyesi PES ve PXG grubunda yüksek olarak bulunmuştur [30]. PES'li hastaların serum örneklerinde çalışılan başka bir araştırmada da high sensitivity C-reaktif protein (hsCRP) ve TNF-α konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir [31]. Buna karşın Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PES, PXG ve kontrol grupları arasında serum hsCRP konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir [32]. Yapılan bir diğer çalışmada PES'li hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur [33]. Altıntaş ve arkadaşlarının homosistein ve NO serum düzeylerinin PES, PXG, PAAG (Primer açık açılı glokom) ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığı çalışmada homosistein düzeyi PES ve PXG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Homosisteinin PES ve PXG için anlamlı bir

risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. NO düzeyleri PES ve PXG grubunda diğer gruplara göre yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır [34]. Aköz hümörden alınan örneklerde seviyesi belirlenen Homosisteinin PXG hastalarında kontrol grubuna göre iki kat fazla çıktığı ve aköz hümördeki seviyesinin artan plazma seviyesi ile korele olduğu tespit edilmiştir [35].

PES'in oksidatif stres ile ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde serum total oksidan kapasite (TOC) ve total antioksidan kapasite (TAC) çalışılmış ve TOC anlamlı olarak yüksek, TAC anlamlı olarak düşük bulunmuştur [36]. Yağcı ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise oksidatif stres belirteçlerinden olan MDA'nın yüksek, süperoksit dismutaz (SOD)'un ise düşük olduğunu tespit etmişlerdir[37]. Gönen ve arkadaşları aköz hümörde kitinaz-3 benzeri protein (YKL-40) seviyelerini PES'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulup, serumda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulmamışlardır ve YKL-40'ın PES için lokal inflamasyon belirteci olduğunu ortaya koymuşlardır [38]. Türkyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise PES'li hastalarda kontrol grubuna göre serum YKL-40 seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiş, YKL-40'ın endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda rolünün olabileceği saptanmıştır [39].

Serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini PES, PXG ve kontrol grubunda araştıran başka bir çalışmada PES ve PXG'li grupta serum LDL seviyeleri yüksek bulunmuştur [40]. Serum ve aköz hümördeki hidroksiprolin seviyeleri, PES'de kollajen döngüsünün artmış olabileceğini göstermiştir [41].Ön segment oküler dokulardan alınan örneklerde elektron mikroskopisi ve indirekt immünofloresans kullanılarak yapılan bir çalışmada PES'li hastalarda fibrillin ekspresyonunun artması ve mikrofibrillerin anormal agregasyonu sendromun patogenezinde rol alabileceğini göstermiştir [42].

2.4.Genetik temeli

PES'li hastalarda genetik temelli pek çok çalışma yapılmıştır. Özellikle defektinde anormal fibriller materyal birikimine yol açan Lizil Oksidaz Like 1(LOXL1) ile ilgili pek çok etnik kökende çalışmalar yapılmıştır. LOXL1, elastik lif oluşumu, bakımı ve yeniden şekillenmesi için gereken lizil oksidaz ailesindeki enzimlerden biridir. Çin'deki Uygur popülasyonunda yapılan bir çalışmada LOXL1'in rs3825942 tek nükleotid polimorfizmi, kataraktı olan PES hastaları ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [43].

Yaz ve arkadaşları LOXL1'in üç tek nükleotid polimorfizmini (rs3825942, rs1048661, rs2165241) araştırmak için Türk popülasyonunda PES ve PXG hasta gruplarında çalışma yapmışlardır. Alınan kan örneklerinden oluşturulan DNA örnekleri prob tabanlı bir genotipleme yöntemi ve gerçek zamanlı PCR ile analiz edilmiş ve LOXL1'in üç tek nükleotid polimorfizmini artmış psödoeksfoliasyon riski ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca rs2165241'in T alleli Türk popülasyonu için en önemli risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmışlardır [44]. Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada ise antiinflamatuar ve antioksidan bir enzim olarak bilinen para oksonaz 1'in genetik varyantları araştırılmıştır. PON1'in genetik varyantlarının PES ve PXG ile ilişkisi ilk kez araştırılmış olup, PON1'in promotör varyantının PES'teki rolüne dikkat çekmişlerdir [45].

Alman ve İtalyan popülasyonunda yapılan bir çalışmada LOXL1'in genetik varyantlarının PES ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca iki popülasyonda da rs2165241, rs1048661 ve rs3825942 tek nükleotid polimorfizmlerinin PES ve PXG ile için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir[46]. Alman popülasyonunda yapılan bir diğer çalışmada Clusterin'i (CLU) kodlayan gendeki varyantların PES ile ilişkisi incelenmiş ve Almanlar için bir risk faktörü olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca Fibrillin 1 (FBN1), LTBP2, Mikrofibril Asosiye Protein 2 (MFAP2), TGF-β1 ve Transglutaminaz 2'deki (TGM2) varyantlarını da inceleyen çalışmada Alman popülasyonunda bu genetik varyantların önemli rol

oynamadığını ortaya çıkarmışlardır [47].

Güney Hindistan popülasyonunda yapılan bir çalışmada LOXL1'deki tek nükleotid polimorfizmleri (rs3825942, rs16958477, rs1048661 ve rs2165241) incelenmiş ve hepsinin PES ve PXG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [48]. Güney Hindistan popülasyonunda yapılan bir diğer çalışmada ise TNF-α ve CLU genlerindeki varyantların PES ve PXG için önemli bir rol oynamadığı sonucuna ulaşmışlardır [49].

Japonya'da yapılan bir çalışmada contaktin asosiye protein like 2(CNTNAP2) geninin rs1404699 ve rs7803992 varyantlarının, Japon popülasyonunda PES ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [50]. Alman ve İtalyan popülasyonda yapılan başka bir çalışmada CNTNAP2 geni ile PES ilişkisi araştırılmış ve sadece Alman popülasyonunda CNTNAP2 geninin PES ile ilişkisi doğrulanmıştır [51].

Polonya'da yapılan bir başka çalışmada ise CLU varyantlarının PES ile ilişkisi araştırılmış ve CT haplotipinin PES için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [52]. Başka bir çalışmada, aldehit dehidrojenaz 1 (ALDH1A1), SOD2, mikrozomal glutatyon S-transferaz 1 (MGST1) gibi antioksidan savunmada etkili olan enzimleri kodlayan genleri konu almış ve lens ön kapsülündeki expresyonlarını araştırmıştır. ALDH1A1, SOD2, ve MGST1 genlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ekspresyona sahip olduğunu göstermişlerdir [53].

Yapılan küresel bir çalışmada PES ile LOXL1'in ilişkisini ortaya daha net koymak ve PES ile ilişkili yeni varyantları bulmak için birçok popülasyondan PES vaka örnekleri toplanmış ve 9 ülkeden toplanan bu vaka örnekleri ve kontrollerini derinlemesine yeniden incelendiklerinde LOXL1'de nadir koruyucu bir alel tespit etmişlerdir. Aynı çalışma içinde PES vaka örnekleri ve kontrollerinin genom çapındaki ilişkisini araştıran bir başka çalışma daha yapılmış ve bazı genom çaplarında önemli lokasyonlar saptanmıştır. 11q23.3 (TMEM136), 13q12 (POMP), 3p24 (RBMS3), 5q23'(SEMA6A yakınında) ve

6p21'de (AGPAT1) bağlantılı sinyaller bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ile PES patogenezinde nadir olarak oluşan LOXL1 varyantlarının olası rolüne dikkat çekilmiştir [54].

2.5.Bilateralite ve Cinsiyet

PES unilateral veya bilateral izlenebilir. Bilateral olduğu zamanda tanı almış veya tek taraflıyken tanı almış ve sonrasında bilaterale ilerlemiş olabilir. Amerika'da yapılan 15 yıllık çalışmaya 255 yeni tanı PES hastası ve 318 PES'li göz dahil edilmiştir. Başlangıçta bilateralite %25 iken 15 yıl sonunda bu oran %29 olmuştur. Bu yeni tanı alan 255 hastanın 199'u kadın olduğu izlenmiştir [55]. Yunanistan'da senil katarakt sebebiyle hastaneye başvuran hastaların dahil edildiği 2140 kişinin oluşturduğu çalışmada PES görülme oranı analiz edilmiştir. Bu şekilde 596 kişiye PES tanısı konmuş ve bunların 304'ünün kadın, 292'sinin erkek olduğu belirtilmiştir [18].

PES'in erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü söyleyen yayınlar da mevcuttur [56,57]. Kılıç ve arkadaşlarının Türkiye'nin Sivas bölgesinde yaptıkları çalışmada erkek cinsiyetin ve ileri yaşın PES için risk faktörü olabileceğini söylemişlerdir [14]. Türkiye'nin Orta Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada bilateralite oranı %74.2 olarak ölçülmüştür [16]. Estonya'da yapılan prevelans çalışmasında bilateralite %25.5 olarak ölçülmüş ve PES kadın cinsiyette daha fazla izlenmiştir. Çalışmaya katılan 424 hastanın 277'si kadın 147'si erkek olarak belirtilmiştir [13].

Tek taraflı PES hastalarının araştırıldığı bir çalışmada klinik olarak unilateral olan 32 hastanın henüz klinik olarak etkilenmemiş gözlerinin elektron mikroskobu ile analizi sonucu 32 hastanın 26'sının lens ön kapsül ve konjonktivalarında PEM'e rastlanmıştır [58]. Hammer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise tek taraflı PES hastalarının diğer gözlerinde de PEM birikimine rastlamışlardır. İris pigment epiteli ve iris dilatasyon kasının etkilendiğini göstermişlerdir. PES hastalığında klinik olarak tek taraflı PEM gözüktüğü durumlarda unilateral değil asimetrik kavramının kullanımının daha doğru olabileceğini ortaya atmışlardır [59].

2.6. Sistemik tutulum

PES'in oküler tutulum dışında bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda göz dışı pek çok lokasyonda PEM birikimi izlenmiştir. PEM'in deride, kalpte, akciğerlerde, karaciğerlerde, beyin ve beyinciğin serebral meninkslerinde ve damarlarda biriktiğini ortaya çıkarmışlardır [3-5]. Yapılan bir çalışmada PES ve PXG'li hastalarda orta serebral arter kan akış hızının azaldığı ve bu hastalarda bölgesel beyin perfüzyonlarında azalma olduğunu göstermişlerdir [60]. Senil demans, serebral atrofi ve kronik serebral iskemi gibi kronik serebral hastalıklar PXG'li hastalarda daha yaygın izlenmiştir [61]. Atalar ve arkadaşları PES'li hastaların brakiyal arterinde bozulmuş bir endotel fonksiyonu bulmuşlar ve bu durumun damar duvarındaki psödoeksfolyatif fibriller birikimi ile ilişkili olabileceğini ortaya atmışlardır [62].

Sistemik hipertansiyon ile ilişkili çalışmalar farklı sonuçlanmıştır. Bazı çalışmalar aralarında ilişki olmadığı yönündedir [63,64]. Bazı çalışmalar ise PES'in sistemik hipertansiyon için risk faktörü olduğu yönündedir [65]. Abdominal aort anevrizması ve PES bağlantısı için yapılan bir çalışmada PES'li hastalarda abdominal aort anevrizma sıklığı artmış olarak bulunmuştur [66]. Yapılan bir diğer çalışmada ise PES'in kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini veya kardiyovasküler etkileri olan sistemik bir bozukluğun parçası olarak ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. PES hastalarında PXG ve Koroner arter hastalığı (KAH) patogenezi aynı sürecin farklı tezahürlerini yansıtabileceğini ortaya çıkarmışlardır [67].

Serebrovasküler hastalığı olanlarda PES sıklığını araştıran bir çalışmada kontrol grubuna göre serebrovasküler hastalığı olanlarda PES sıklığını daha fazla olarak bulmuşlardır [68]. PES'in kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran 10 bine yakın PES'li hastanın dahil edildiği bir meta analizde PES ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığın güçlü ilişki içinde olduğunu göstermişlerdir [69]. Kalple ilgili bağlantısını araştıran bir diğer çalışmada PES sendromunda standart ekokardiyografik tekniklerle tespit edilemeyen subklinik miyokard tutulumunu, strain ekokardiyografi yöntemi ile tespit edildiğini göstermişlerdir [70].

PES ile kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada da literatürden 18 çalışma seçilip analiz edilmiştir ve PES ile iskemik kalp hastalığı, aort anevrizması ve homosistinüri ilişkili bulunmuştur [71]. İsrail'de yapılan geniş çaplı bir araştırmaya 6613'ü PXG olan 16388 PES hastası ve 14015 kontrol hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçların PES hipertansiyon, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve yüksek kreatinin riski ile önemli ölçüde ilişkili çıkmıştır [72]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise iris ile benzer elastik ve hareketli yapılara sahip olan nazal mukoza dokusunun PES ile ilişkisi araştırılmıştır. Nazal mukosiliyer klirens ve işitme kaybı PES'li hastalarla kontrol grubu arasında karşılaştırılmış ve PES'li hastalarda nazal mukosiliyer klirensin uzadığını göstermişlerdir [73]. Güney Hindistan'da yapılan 930 PES hastası ve 476 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada PES'li hastalarda daha yüksek sistolik kan basıncı ve daha yüksek EKG anormalliği gösterme riski bulunmuştur [74].

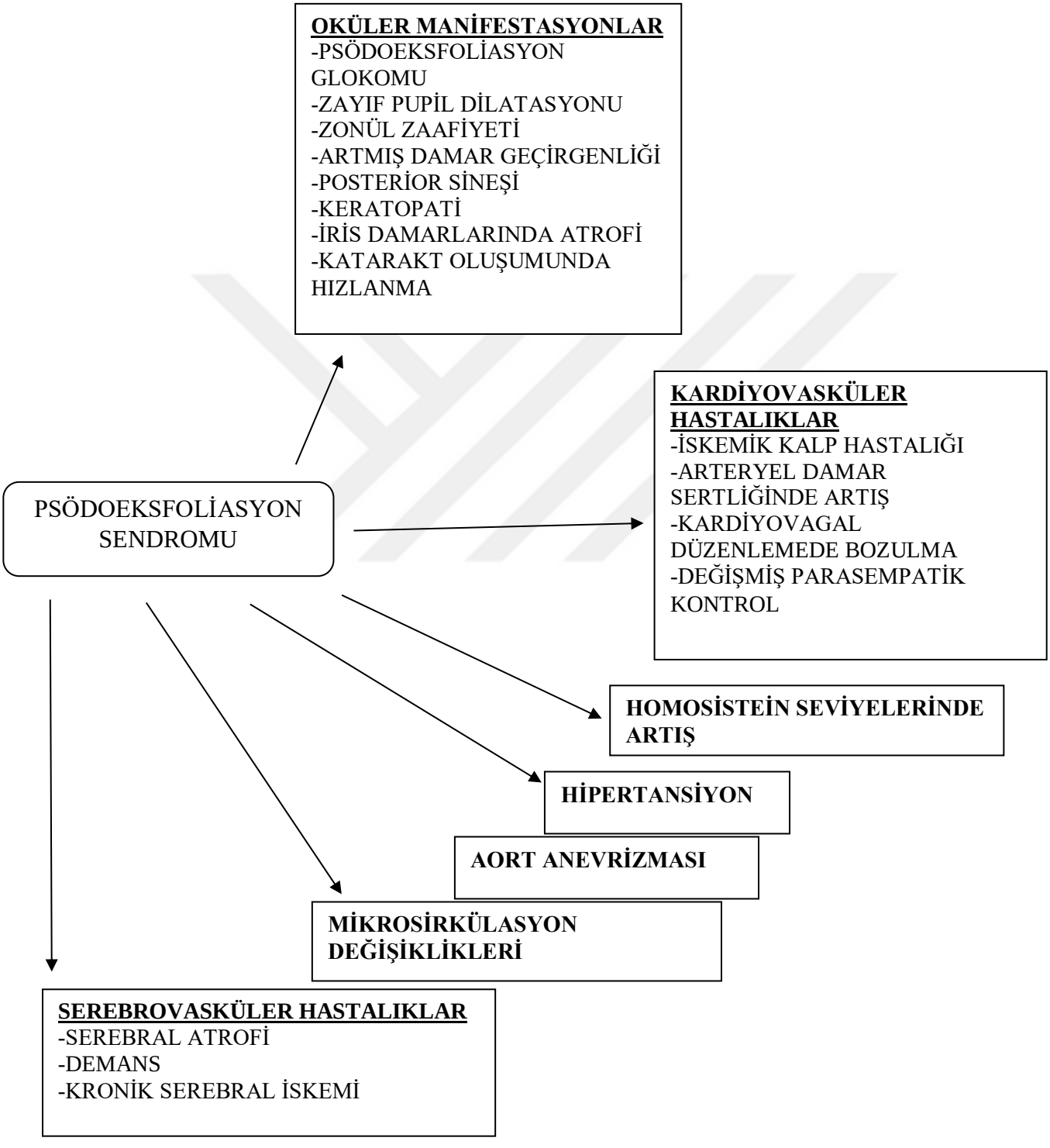
Amerika Birleşik Devletleri'nin Utah eyaletinde yaklaşık 1995-2020 tarihleri arasındaki hasta verilerinden yapılan geniş çaplı bir çalışmada 80 binin üzerindeki obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda özellikle sistemik hipertansiyon eşlik ediyorsa PES riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir [75]. Utah projesinin bir parçası da kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile PES ilişkisini araştırmış ve PES hastalarının, PES olmayan bireylere kıyasla Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOAH) tanısı riskinde artışa sahip olduğunu göstermişlerdir ancak KOAH hastalarında, KOAH öyküsü olmayanlara kıyasla PES riskinin artmadığını ortaya koymuşlardır [76]. Utah projesinde ayrıca inguinal herni ilişkisi de araştırılmış ve özellikle indirekt inguinal herninin PES ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [77]. Yine aynı projede pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda PES tanısı daha sık olduğu gözlenmiş ve bu durum değişmiş ekstraselüler matrix metabolizmasına sahip sistemik durumlardan biri olan pelvik organ prolapsusunun PES ile ortak biyolojik yolağı kullanabileceğinden kaynaklı olabileceğini savunmuşlardır [78]. Utah projesinden bir başka çalışma da atriyal fibrilasyon ile yapılmıştır. PES ile atriyal fibrilasyon ilişkisini inceleyen araştırmada PES hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir atriyal fibrilasyon riski olduğunu gösterilmiş ve benzer şekilde atriyal fibrilasyon hastalarının, özellikle hipertansiyon öyküsü olmadığında,

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek PES riskine sahip olduklarını göstermişlerdir [79].

PES ve Alzheimer hastalığı ilişkisini araştıran bir çalışmada PES'li hastalarda Alzheimer ile ilişkili demans sıklığının arttığını gösterilmiştir [80]. Başka bir çalışmada PES ile renal arter stenozu arasındaki ilişki gösterilmiş ve PES'li hastalarda abdominal aort anevrizma riskinin arttığını saptamışlardır [81]. Okutucu ve arkadaşlarının araştırmalarında PES ve PXG'li hastalardaki serum netrin-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulmuşlardır. Netrin-1 düzeyi daha önceden yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığı ve aterosklerozu olan hastalarda düşük bulunması sebebiyle bu düşük serum seviyesinin Alzheimer hastalığı, ateroskleroz ve PES'in ortak patogenezinde olabileceği gösterilmiştir. Bu hastalıklarda enflamasyonun ortak rol alıyor olmasından ötürü Netrin-1'in potansiyel bir antiinflamatuar rolünün olduğuna işaret etmişlerdir [82].

	Komorbid kohortta ve komorbid kontrollerde PES riski	PES ve PES kontrollerinde komorbid riski
Atrial Fibrilasyon	1.2x	1.2x
Hipertansiyon(+)	-	-
Hipertansiyon(-)	1.7x	1.5x
KOAH	-	1.4x
Sigara kullanım geçmişi (+)	-	2.2x
İnguinal Herni	2.3x	-
Direkt inguinal herni	1.6x	-
İndirekt inguinal herni	12.0x	-
Obstrüktif uyku apne sendromu	1.3x	-
Hipertansiyon (+)	2.7x	1.5x
Pelvik organ prolapsusu	1.6x	-

Tablo 1: Utah projesinde araştırılan sistemik hastalıklar ve PES ile ilişkileri [79]



Tablo 2: PES'in farklı hastalıklarla ilişkisi [83]

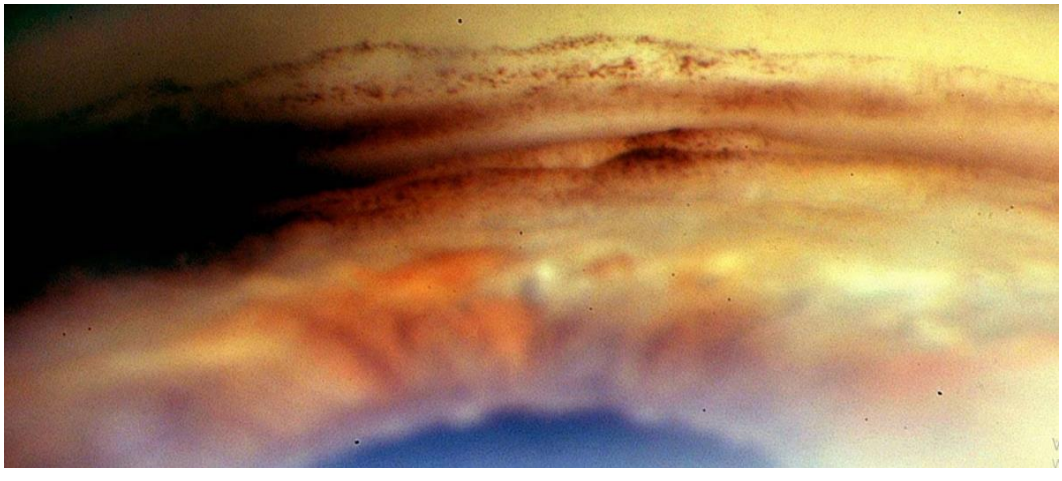
2.7. Glokom birlikteliği

PXG prevalansı önemli coğrafik farklılıklar gösterir. Yunanistan'da açık açılı glokom nedeniyle trabekülektomi yapılan hastalar hem vaka notları değerlendirilerek hem de yeniden muayene yapılarak analiz edilmiş ve bu popülasyonda psödoeksfoliasyon glokomu prevalansı %87.8 olarak bulunmuştur [84]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir prospektif çalışma, PXG prevalansının %6 olduğunu bildirmiştir [85]. Hırvatistan'da yapılan bir araştırmada primer açık açılı glokom %9.4 olarak hesaplanmış ve bunun %23.6'sının psödoeksfoliasyon glokomu olduğunu belirtmişlerdir [86].

Sekonder açık açılı glokomun en yaygın tanımlanabilir nedeni psödoeksfoliasyon sendromudur. PXG, açık açılı glokomun %25 ila %70'ini oluşturan ve yüksek körlük riski taşıyan sık ve agresif bir alt tipidir [87]. Hücre dışı fibriler agregatların birikmesi sonucu aköz hümör çıkış yollarının tıkandığı ve bunun göz içi basıncının yükselmesine ve ardından glokomatöz optik sinir hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca PXG'li hastaların lamina kribroza hücrelerinde güçlü bir pro-fibrotik büyüme faktörü olan TGF-ß1'in artan transkripsiyon ve ekspresyonuna rastlanmıştır [88]. Gün boyunca göz içi basıncındaki dalgalanmalar ve lamina kribrozadaki değişikliklerden dolayı primer açık açılı glokomdan daha hızlı ve agresif seyreder [89]. Oksidatif stres PES'te etkili olduğu gibi PXG'de de etkilidir. PXG'de hidrojen peroksit veya nitrik oksit gibi oksidanların seviyeleri ve lipid peroksidasyon ürünleri, gelişmiş glikasyon son ürünleri ve homosistein dahil olmak üzere oksidatif stres belirteçleri, aköz hümör, dokular ve serumda önemli ölçüde artar. Buna karşın askorbik asit, glutatyon, antioksidan enzimler ve toplam antioksidatif kapasite gibi antioksidan seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum PXG'de hatalı bir antioksidan savunma sistemi olduğunu göstermektedir [90]. PES'in progresyonuyla ilgili yapılan bir çalışmada TGF-β ve PDGF'nin artmasıyla indüklenen profibrotik etkinin, erken PES'te PDGF'nin uzun süreli etkisi ile fibröz doku üretimini lokal olarak aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca PXG aşamasının baskın olarak EGF ve IGF tarafından kontrol edildiğini açığa çıkarmışlardır [24].

Hastalığın erken evrelerinde, elastik lif bileşenlerinin fazla regülasyonu, PES ve PXG için ana genetik risk faktörü olan LOXL1'in fazla regülasyonu ile paraleldir [91]. İrlanda popülasyonunda LOXL1 tek nükleotid polimorfizmlerinin PXG ile ilişkisini araştıran bir çalışmada LOXL1 ile güçlü ilişkiler bulunmuştur [92]. LOXL1, PES sendromu ve glokom için ana genetik etki lokusunu temsil eder [88].

Güngör ve arkadaşları PES'in erken muayene bulgularını araştırmak için tek taraflı PES olgularında diğer gözdeki bulguları analiz etmişlerdir. Sampaolesi çizgisi, Schwalbe hattının önünde veya üzerinde bulunan aralıklı pigment bandıdır (Şekil 3). Sonuçlarda 25 hastada (%73.5) alt açıda pigmentasyona rastlanmış ve en sık rastlanılan muayene bulgusu olarak değerlendirmişlerdir. 23 hastada (%67.6) alt açıda Sampaolesi çizgisini diğer en sık rastlanılan erken muayene bulgusu olarak değerlendirmişlerdir. Diğer en yaygın bulguların 10 hastada (%29.4) peripupiller ruff kaybı ve 14 hastada (%41.1) pupil dilatasyonu sonrası pigment dispersiyonu olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak oküler hipertansiyonlu olgularda uygun tedavi için bu bulgulara özellikle dikkat gösterilmesi gerektiğini belirtmişlerdir[93]. Ön kamara açısındaki pigmentasyon ile hastalardaki göz içi basınçlarının korele olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[94]. Başka bir çalışmada ise psödofakik gözlerde PES teşhisi araştırılmış ve pupil sınırındaki birikimlerin (vakaların %75'i) ve Sampaolesi çizgisinin (%83.3) postoperatif tanının temel taşları olduğunu göstermişlerdir [95].



Şekil 3: Açık açılı bir gonyoskopi fotoğrafında Sampaolesi çizgisi [96]

2.7.1. Ayırıcı tanı

Pigmenter Glokom: PES daha çok yaşlı insanları etkileyen bir hastalık iken pigmenter glokom genç ve özellikle miyopisi olan hastaları etkiler. İdiopatik veya efor sonrası iris epitel pigment hücrelerinin saçılması sonucu GİB artışı ve korneal ödem izlenebilir. Bu hastalarda irisin lensle teması sonucu tipik olarak radyal şekilde translüminasyon defektleri izlenir. Bu defekt pigmenter glokomda midperiferde iken PES'te pupil kenarındadır. Pigmenter glokomda endotel tabakada vertikal iğsi yapılar izlenebilir (Krukenberg iğciği). İki durumda da trabeküler ağda hiperpigmentasyon izlenebilir ancak pigmenter glokomda bu homojen dağılımdadır, PES'te ise alt trabeküler ağda daha fazladır [97].

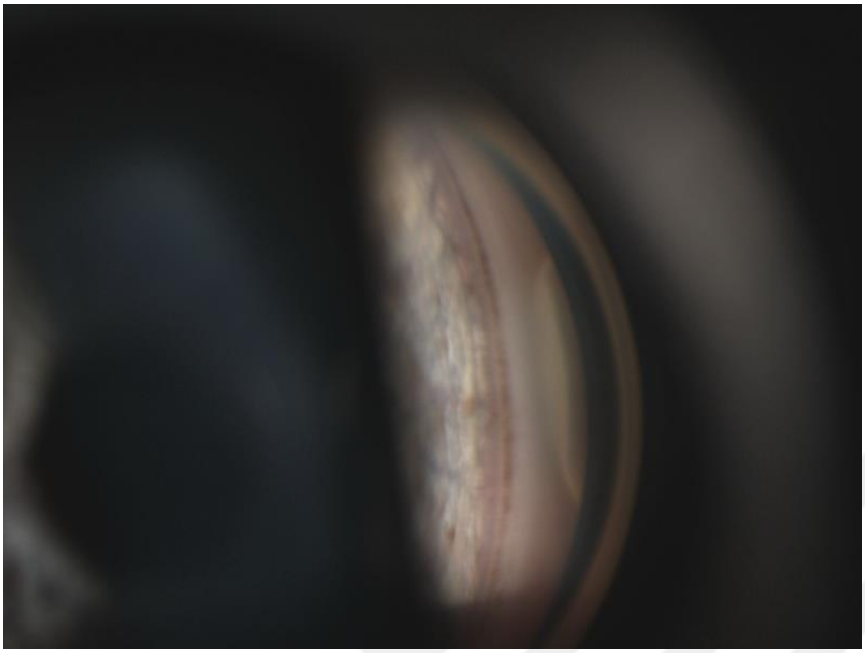
Gerçek Eksfoliasyon: Özellikle cam üfleyici insan kitlesinde izlenen nadir bir antitedir. Fazla ısıya maruziyet sonucu kristalin lens ön kapsülünün ince ince soyulması durumudur. PES kadar yaygın komplikasyonları olmayan bu antitede glokom riski düşüktür [97].

Üveit-Glokom-Hifema sendromu (UGH; Ellingson Sendromu): UGH sendromu, yanlış yerleştirilmiş veya sublukse bir GİL nedeniyle tekrarlayıcı mekanik iris travmasından kaynaklanmaktadır. Üveit, GİB artışı ve hifemadan hepsi ve/veya birkaçı bulunabilir [98].

Üveit: Üveitik glokomlar; Fuch's heterokromik üveiti, Posner-Schlossman sendromu, herpetik üveitler, jüvenil idiyopatik artrit ile ilişkili üveit ve Vogt-Kayagani-Harada sendromu olarak sayılabilir. Üveitik glokomlarda ve PXG'de göz içi basıncı yükselebilir ve korneanın endotel tabakasında presipitatlar görülebilir. Üveitik glokomlarda periferik anterior sineşiler görülebilirken PXG'de genelde izlenmezler. Üveitik glokom alt tiplerinde genelde tanıya yardımcı muayene bulguları hastada mevcut olur. Herpetik üveitte dendritik ülser, stromal keratit ve iriste sektöryel atrofi veya Fuch's heterokromik üveitinde heterokromi, iris atrofileri ve stellat şeklinde keratik presipitatlar izlenebilir [97,99].

Amiloidoz: Amiloid materyal beyaz, pul pul görünebilir ve ön segmentte birikebilir. Anormal konjonktival damarlar, keratokonjonktivit sikka ve kornea hassasiyet kaybı izlenebilir [100]. Trabeküler ağda, konjonktiva ve episkleral dokuda perivasküler amiloid birikiminin; Schlemm kanalının aköz hümör akışını bozup episkleral venöz basıncın artmasına ve göz içi basıncının yükselmesine katkıda

bulunduğunu ortaya çıkarmışlardır[101] ancak bu durum daha az yaygındır ve sistemik belirtiler sıklıkla mevcuttur[102].



Şekil 4: PXG'li hastada trabeküler ağ hiperpigmentasyonu[103]

2.7.2. Tedavi

PES'te glokom tedavisi, primer açık açılı glokoma benzer. Bununla birlikte, PAAG hastalarına kıyasla daha yüksek bazal göz içi basınçları (GİB) ve günlük eğrideki daha büyük dalgalanmalar nedeniyle tedavi zor olabilir. Sıklıkla PXG hastaları, topikal ilaçlarla erken politerapiye ihtiyaç duyar [104]. PAAG tedavisinde esasen eskimiş olsa da, pilokarpin gibi kolinomimetikler PXG hastalarında faydalı olabilir. Bu, iridolentiküler sürtünmeyi azaltarak iris ve eksfoliasyon materyalinden pigment salınımını azaltarak trabeküler ağ obstrüksiyonunu dolaylı olarak yavaşlatarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir[105]. PAAG'da olduğu gibi, PXG'de de tedavide ilk tercih olan prostaglandin analogları sadece uveoskleral çıkışı artırarak GİB'yi düşürmekle kalmaz aynı zamanda PXG'nin patogenezini de etkileyebilir. TGF-β1 ve Matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), PXG'li hastalarda trabeküler ağ pigmentasyonunun derecesini ve PEM birikim miktarını etkileyebilir [106]. Latanoprost tedavisi, PXG hastalarında TGF-β1 ve MMP-2'nin aköz konsantrasyonlarını azaltır [107]. PGA'lar arasında PXG'li

hastada kullanılan bimatoprost ile (%45) latanoprost (%28) karşılaştırıldığında bimatoprost ile önemli ölçüde daha fazla günlük GİB<17 mm Hg elde edildiği ve bimatoprosta yanıt vermeyen hasta sayısının daha az olduğu gösterilmiştir [108]. Ancak bazı çalışmalarda PGA monoterapisine kıyasla PGA/timolol kombinasyonun kullanımının 24 saatlik GİB kontrolünde daha etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [109].

Her ne kadar medikal tedavileri benzer olsa da PXG'li hastalara PAAG'li hastalara kıyasla daha sık cerrahi müdahale gerekir ve bu cerrahi müdahaleler arasında lazer trabeküloplasti, trabekülektomi, derin skleretomi, seton cerrahileri ve mikroinvazif glokom cerrahisi vardır [110,111]. Trabeküler ağ PXG'de daha yoğun pigmentli olduğundan, argon lazer trabeküloplasti (ALT) bu hastalarda özellikle etkili olabilir, PXG'li hastalar ALT'e PAAG'e göre daha iyi yanıt vermiştir [112]. Ancak iki grubun da ilk iki yıl başarı oranı yüksek ve birbirine yakın olsa da 8 yıllık takipte PAAG'de başarı oranı %67'e düşerken PXG'de bu oran %36'a düşmüştür [113]. Selektif lazer trabeküloplasti (SLT) ALT'e alternatif bir yöntemdir. SLT cerrahisi PXG'li hastalarda PAAG'li hastalara kıyasla daha etkilidir [114]. Landers ve arkadaşları 20 yıllık trabekülektomi (intraoperatif veya postoperatif antifibrotik ajanlar kullanılmadan) takip çalışması yapmışlar ve PXG'nin, PAAG veya primer açı kapanması glokomundan daha yüksek bir başarısızlık oranına sahip olduğunu göstermişlerdir [115].

Cerrahi tekniği trabekülektomiye benzeyen ancak sklerostomi veya iridektomi gerektirmeyen bunun yerine cihazın, bir skleral flep altında ön kamaraya yerleştirildiği Express implant tekniğinde cerrahi başarı ve postoperatif glokom ihtiyacı açısından trabekülektomi ile arasında fark bulunmamıştır. Ancak trabekülektomiye kıyasla daha maliyetli olan teknik pratikte sınırlı kullanıma sahiptir [116].

2.7.3. Prognoz

PES glokomunun agresif bir seyri ve olumsuz bir prognozu vardır. GİB'te yüksek değerler ve fazla gündüz-gece basınç değişiklikleri, retinanın sinir liflerinin hızlı bozulması ve optik nöropati, hızlı

ilerleme ve körlük gelişimi vardır. PXG'li gözlerde PAAG'li hastaların gözlerine kıyasla kılcal damar yoğunluğunda azalma ve daha fazla akson kaybı izlenmiştir [117]. Tek taraflı PES tanısı konan bir hastada, diğer gözde klinik olarak belirgin PES geliştirme riski 15 yılda %29 olarak ölçülmüştür [118].

2.8. Oküler tutulum

2.8.1. Kornea

Konfokal mikroskopi ile yapılan bir çalışmada PES olan gözlerde daha az sayıda endotelyal hücrenin varlığı ve bunun sonucunda, muhtemelen aralıklı olarak yükselebilen GİB seviyelerine bağlı artmış guttata riski gösterilmiştir [119,120]. Descemet membranında anormal diffüz, düzensiz kalınlaşma ve PEM'in Descemet membranı üzerinde veya içinde fokal birikimleri izlenebilir [120]. PES'li hastaların gözlerinde santral korneal mekanik duyarlılığın azaldığı izlenmiştir ancak bu duyarlılıktaki azalmanın göz yaşı filmi bozukluğuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir [121]. Yenerel ve arkadaşlarının yaptığı korneanın biyomekanik özellikleri çalışmasında PES'li hastalarda tek taraflı veya çift taraflı olduğu farketmeksizin korneal histerezis ve korneal dayanıklılık faktörünü azalmış olarak bulmuşlardır [122].

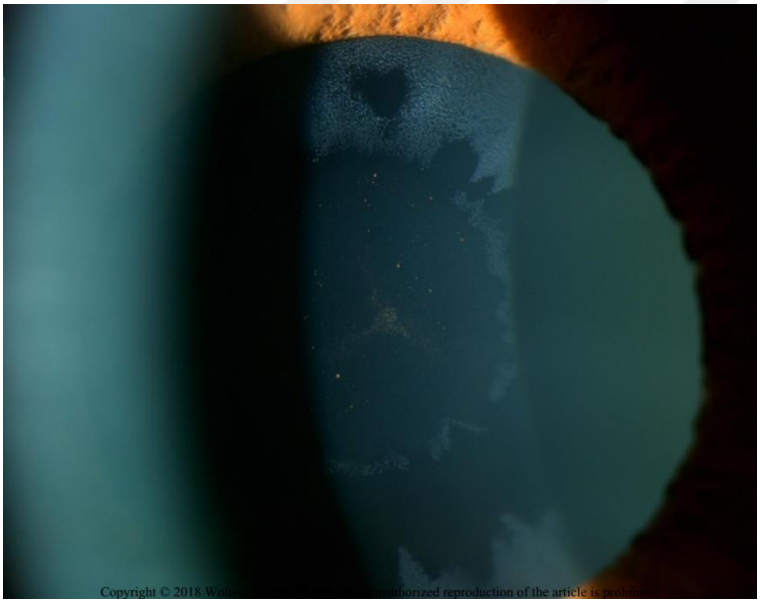
2.8.2. Konjonktiva ve gözyaşı

Muayenesinde, PEM'in sadece bir gözde klinik olarak saptanabildiği hastalarla yapılan bir çalışmada analiz edilen konjonktival biyopsi, diğer gözde bile psödoeksfolyatif materyalin varlığını ortaya çıkarmıştır [59,123]. PES'li hastalarda pupiller ruff atrofisi görülebilir ve birlikte konjonktival melanoz izlendiği takdirde PES'in erken bulgularından biri olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur [124]. Gözyaşı film tabakası fonksiyonları PES'li hastalarda azalmış olarak ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre Schirmer testleri ve break-up time (BUT) testleri daha düşüktür [121]. PES'li hastaların gözünde gözyaşı ozmolaritesi daha yüksektir ve kuru göz hastalığına daha yatkındırlar [125]. Okutucu ve arkadaşlarının meibografi kullanarak yaptıkları çalışmada PES'li hastalarda düşük BUT, azalmış Schirmer ve meibomian bezlerde atrofi saptamışlardır. Gözyaşı film tabakasının azalmış fonksiyonlarını gösteren bu

sonuçların meibomian bezlerdeki atrofiden kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir [126].

2.8.3. Lens

Lens kapsülünün santralindeki klasik yerleşimi, muhtemelen irisin ön lens yüzeyindeki hareketinden kaynaklanır. Genellikle pupil çapına eşdeğer olan merkezi disk şeklindeki bölge hastaların %20 kadarında yoktur. Çoğunlukla pupil çapına eşit şekilde olan diski görebilmek için pupiller dilatasyondan sonra incelenmesi önemlidir. Periferdeki radyal çizgiler içeren bir alanın, merkezi bölgenin olmadığı veya gözden kaçırıldığı durumlarda bile her zaman mevcut olduğu gösterilmiştir [127]. Patogenezi net olmamakla birlikte PES'li hastalarda daha yüksek oranda nükleer ve subkapsüler katarakt olduğu gözlenmiştir. Tek taraflı PES'li hastalarda katarakt, etkilenen tarafta diğer tarafa kıyasla daha ilerlemiş olarak izlenmiştir [128,129]. PES'li hastalarda hem lens hem de ön lens kapsül kalınlığının fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [130,131].



Şekil 5: Klasik merkezi disk ve periferdeki PEM ön lens kapsülünde izlenmekte [96]

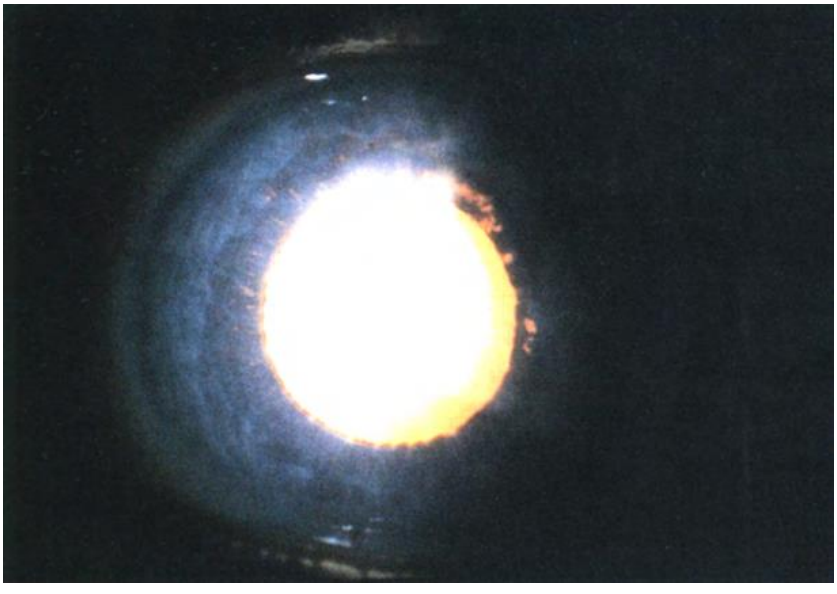
2.8.4. Ön kamara

Sığ bir ön kamara, PES'li hastalarda zonüler instabiliteyi gösterebilir [132]. PEM miktarı ile GİB seviyesi ve trabeküler ağ fonksiyonunun ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur [94]. Ön segment

OKT kullanılarak yapılan bir çalışmada PES, PXG ve kontrol grubunun gözleri karşılaştırılmış ve PXG hastalarında ön kamara en dar olarak saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubundan PES'e, PES'ten PXG'e kademeli olarak ön kamara açısı ve ön kamara derinliği azalmıştır [133]. Tıkayıcı vaskülopatiye katkıda bulunabilecek güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1, PES gözlerinin aköz hümöründe artmış olarak bulunmuştur [2].

2.8.5. İris ve pupil

Pupiller ruff ve iris sfinkter bölgesinden pigmentlerin kademeli olarak kaybolması ve ön kamara yapılarında birikmesi PES'in bir özelliğidir. İridolentiküler temas sırasında, iris lens yüzeyinden PEM'in ayrışmasına sebep olurken, PEM bir aşındırıcı görevi görerek iris pigment epitel hücrelerinin yırtılmasına ve pigmentin ön kamaraya salınmasına neden olur. Bu, pupiller ruff kaybına, iris sfinkter bölgesinin transillüminasyonuna, iris yüzeyinde pigment birikmesine ve trabeküler pigmentasyona yol açar [134]. Fibrozis nedeniyle iris sfinkteri normalden daha sert ve iris stroması PEM birikimi nedeniyle daha kalındır. Bu yüzden pupil genişlemesi yavaştır ve genellikle sınırlıdır. Pupil kenarında güve yeniği tarzında PEM birikimi izlenebilir [135].



Şekil 6: İris sfinkter transilüminasyonu izlenen PES hastası [134]

2.8.6. Retina ve koroid

PES ve PXG posterior segmentte yaptığı değişiklikler pek çok çalışmaya konu olmuştur. Dayanır ve arkadaşları PES'in oftalmik arter kan akış hızlarını azalttığı ve vasküler direnci arttırdığı sonucuna varmışlardır [136]. Başka bir çalışmada, PES hastalarının santral retinal ve kısa posterior siliyer arterlerde kan akış hızlarının azaldığı ve oftalmik ve santral retinal arterlerde vasküler direncin arttığı gösterilmiştir [137]. PES'ten etkilenen gözün koroid, optik sinir başı ve peripapiller retinasında kan akışında azalma bulunmuştur [138,139]. Cursiefen ve arkadaşları intraoküler tümör için enükle edilmiş gözlerle karşılaştırıldığında, santral retinal ven tıkanıklığına sekonder olarak enükle edilen gözlerde PES'in önemli ölçüde daha yaygın olduğunu bulmuşlardır [140].

PES hastalarında koroid kalınlığı incelmiştir [141-144]. Yapılan bir çalışmada koroid vasküler indexe bakıldığında kontrol grubuna göre hem PES hem de PXG hasta grubunda bu parametrenin düşük çıktığı tespit edilmiş ve bu sebeple PES'in oküler vasküler tutulum yaptığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada retina sinir lifi tabakasının sektörel analizinde PES'li gözlerde temporal inferior ve temporal superior zonlarda kontrollere göre RSLK kalınlığındaki azalmanın anlamlı olmasının, bu kadranların erken evre glokomda ilk etkilenen zonlar olması dolayısıyla önemli olabileceğini belirtmişlerdir. Koroid vasküler indeksin RSLK'den daha hassas olabileceğini ancak bunun net bir şekilde söylenebilmesi için geniş çalışmalara ihtiyaç duyulacağını belirtmişlerdir [145]. Başka bir çalışmada koroidal vasküler yoğunluk için analizler yapılmış ve peripapiller alandaki vasküler yoğunluk kontrol, PES ve PXG grubunda kademeli olarak azalmıştır [146]. Çınar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FAZ alanının, hem yüzeysel hem de derin katmanlarda kontrol grubuna kıyasla PES'li gözlerde önemli ölçüde genişlediğini göstermişlerdir [147].

2.8.7. Siliyer cisim, zonüller, trabekülüm ve vitreus

Artan trabeküler pigmentasyon, PES'in belirgin ve erken bir belirtisidir [93]. PEM; pars plicata, pars plana, trabeküler endotel ve ön vitreusta tespit edilmiştir [148]. Eksfoliasyon materyali hastalığın erken döneminde siliyer cisim ve zonüllerde görülebilir. Zonüller parçalanmış veya PEM tarafından kaplanıp örtülmüş olabilir. Bu da zonüler instabilite, fakodonezis ve spontan lens subluksasyonuna yol açabilir. Siliyer cisimde veya zonüllerdeki fazla miktarda PEM lens subluksasyonuna veya dislokasyonuna yol açabilir [96]. Trabeküler ağın etkilenmesi aköz hümörün drenajını bozarak glokoma yol açabilir. Psödofakiklerde PES tanısı için kullanılabileceği bildirilen trabeküler ağ hiperpigmentasyonu ve Sampaolesi çizgisi PES'te trabeküler ağ fonksiyonlarının önemini göstermektedir [93,95].


Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Şekil 7: Siliyer cisim ve zonüllerin tutulduğu bir PES hastası [96]

2.9. Biyokimyasal Belirteçler

2.9.1. NO

Nitrik oksit (NO), ya üretildiği hücre içinde hareket eden ya da üretildiği hücreden yayılıp bitişik hücreleri etkileyen kısa bir yarı ömre sahip vücutta yaygın bulunan bir sinyal molekülüdür [149]. NO, vasküler endotel, nöronlar, düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, trombositler ve pulmoner epitel hücreleri tarafından üretilebilir [150]. NO'nun fizyolojik etkileri, vasküler sistemi modüle etmekten (kan akışı, trombosit yapışmasının/agregasyonunun inhibisyonu, anjiyogenez), bağışıklık sisteminin düzenlenmesine (makrofaj ile hücresel bağışıklık, patojenlerin nötrofil öldürmesi, spesifik olmayan konak savunması) ve nöronal kontrole (nörotransmisyon, merkezi sinir sisteminde sinaptik plastisite, nöronal ağların salınım davranışı) kadar uzanır [150,151]. TNF-α ve interlökinler gibi bakteriyel endotoksinler ve inflamatuar sitokinler i-NOS'u aktive eder [152]. Normal endotelin bir ürünü olan NO, normal endotelyal ve vasküler fonksiyonun temel belirleyicisidir. Enflamasyon durumlarında, damarlar tarafından NO üretimi önemli ölçüde artar ve oksidatif strese katkıda bulunur [153].

2.9.2. i-NOS

i-NOS, fizyolojik koşullar altında vasküler yapılarda normalde yoktur. Enflamasyon, sepsis veya oksidatif stres gibi patolojik durumlarda kan damarlarında ekspresyonu indüklenir [154]. Damar yapılarında i-NOS indüksiyonu, önemli bir proateroskleroz oksidanı olan peroksinitrit oluşumunu kolaylaştırır [155,156]. Ateroskleroz plağındaki i-NOS ekspresyonu, peroksinitrit oluşumunun bir belirteci olan nitrotirozin ile ilişkilidir [157]. Bu yönüyle i-NOS'un proaterojenik olduğu düşünülmüştür [158].

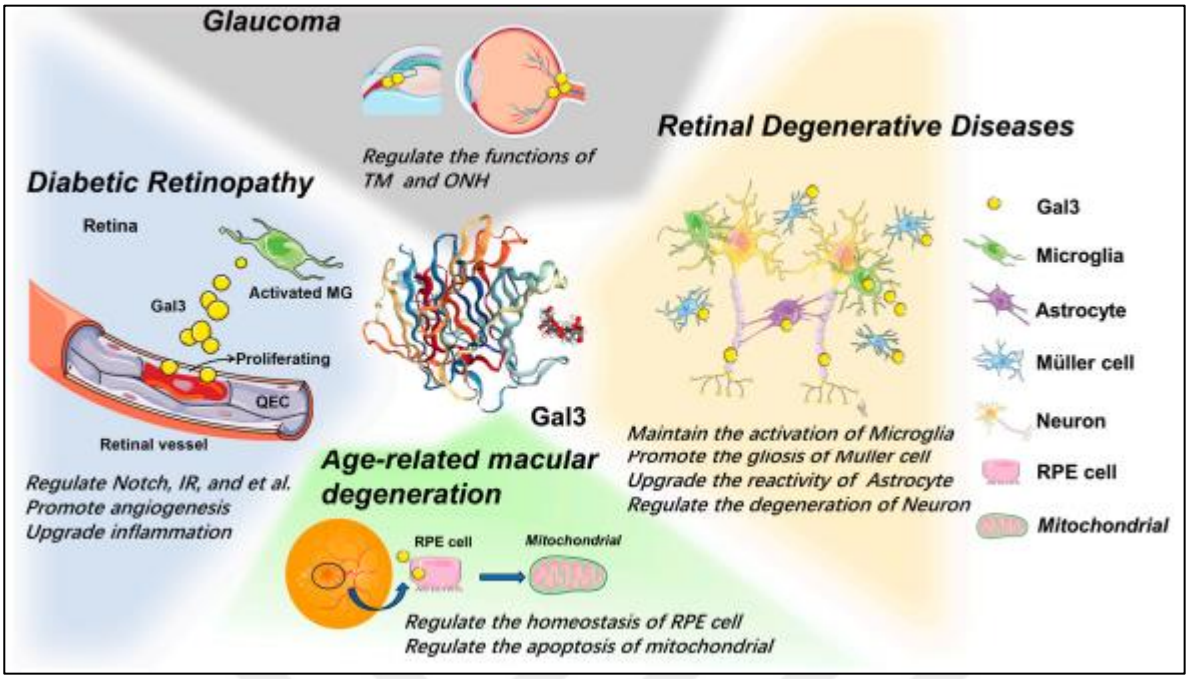
2.9.3. SCUBE-1

SCUBE proteinleri, üç üyeye sahip, hücre yüzeyi glikoproteinlerinin bir ailesidir. Yapısal olarak,

SCUBE proteinleri bir sinyal peptit dizisine, dokuz tandem tekrarlayan EGF benzeri alanlara, bir N-glikozillenmiş bölgeye, üç aralıklı sistein açısından zengin bölüme ve bir CUB (tamamlayıcı C1r/C1s, Uegf ve Bmp1) alanına sahiptir [159]. Trombositlerin uyarılması sonucu salınan SCUBE1, akut koroner sendromlu hastalarda ve akut iskemik inme hastalarında trombosit aktivasyonunun potansiyel bir biyolojik belirtecidir ve akut tromboembolik hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur [160,161]. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, arteriyel trombozdaki birincil reaksiyonlardır ve buna bağlı olarak, akut tromboembolik hastalıkların iskemik komplikasyonlarından sorumludur [162]. Son çalışmalar, koroner sendrom ve akut iskemik inme hastalarında plazma SCUBE1 konsantrasyonunun önemli ölçüde yükseldiğini ve akut dönemde trombosit aktivasyonunun potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir [163]. Ayrıca hemodiyaliz veya hipertansif hastalarda plazma SCUBE1 seviyeleri daha yüksektir [164].

2.9.4. Galektin 3

Galektin-3, karbonhidratlara bağlanan ve hücre işleyişini etkileyen bir grup proteini ifade eden lektinin bir alt tipidir [165]. Galektin-3 organizmada geniş bir şekilde dağılmıştır; çekirdekte, sitoplazmada ve hücre dışı boşlukta bulunabilir ve kana salgılanabilir[166]. Makrofajlarda, epitelde ve endotelde daha sık bulunur [165,166]. Galektin-3, hücre büyümesi, anjiyogenez, kanserogenez ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alan çok yönlü bir proteindir [167]. Hücre hasarının tanınması, yapışık bağlantı oluşumu ve hücre büyümesinin düzenlenmesi dahil olmak üzere galektinlerin ekspresyonuna çok sayıda biyolojik fonksiyon atfedilir. Ek olarak, inflamasyon, apoptoz, fagositoz, hücresel aktivasyon ve göç dahil olmak üzere immünolojik süreçlerde hayati roller oynadıkları bilinmektedir [168]. Galektin-3, ana komplikasyonu tromboz olan, lokal tıkanıklık veya distal emboli ile birlikte kronik inflamatuar bir hastalık olan ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir [169,170].



Şekil 8: Galektin-3 ve oküler hastalıklarla ilişkisi [171]

2.9.5. IL-6

IL-6, inflamasyon, immün yanıt ve hematopoez üzerinde çoklu etkiye sahip bir mediatördür. İnsan IL-6'sı 212 amino asitten oluşur. IL-6, inflamasyonun ilk aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere hareket eder, ardından pek çok çeşitli akut faz proteinlerinin indüklenmesine sebep olur [172]. IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. IL-6 kemik iliğine ulaştığında megakaryosit olgunlaşmasını teşvik eder ve böylece trombositlerin salınımına yol açar [173]. Kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretildiğinde nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörünü (RANKL) uyarır [174]. RANKL osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu için önemlidir ve bu durum kemik erimesine ve osteoporoza yol açar [175]. Ayrıca IL-6, saf CD4+ T hücrelerinin spesifik farklılaşmasını destekler, böylece doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ile kazanılmış bağışıklık tepkisi arasında bağlantı kurmada önemli bir işlevi yerine getirir [176]. IL-6, TGF-β'nin neden olduğu T-regülatuar (T-reg) farklılaşmasını da inhibe eder [177]. Th17/T-reg dengesinin Th17 lehine bozulması, immünolojik toleransın bozulmasından sorumlu olarak kabul edilir ve bu nedenle otoimmün ve kronik

inflamatuar hastalıkların gelişiminde patolojik olarak yer alır [178]. IL-6 ayrıca VEGF'nin aşırı üretimini indükler [179]. Ayrıca IL-6'nın kerati-NOSit proliferasyonuna yardımcı olduğu bildirilmiştir[180]. IL-6 seviyesinin romatoid artrit [181], miyelom [182], üveoretinit [183]ve maligniteler ile ilişkisini bildiren yayınlar mevcuttur [184]. Bu etkileri dolayısıyla IL-6 PES'li hastalarda da çalışılmış ve hem aköz hümörde hem de serum seviyesinde anlamlı farklar saptanmıştır [21,22,29].

2.9.6. MDA

Lipidler, oksidatif stresin birçok biyolojik hedefinden biri olup, biyomoleküller arasında en çok hedeflenen sınıftır. Lipid oksidasyonu, bir dizi ikincil ürüne yol açar. Bu ürünler esas olarak aldehitlerdir ve oksidatif hasarı alevlendirme kabiliyetine sahiptirler. MDA, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun başlıca ve en çok çalışılan ürünüdür [185]. Uzun ömür ve yüksek reaktivite, bu moleküllerin hücrelerin içinde ve dışında hareket etmesine, nükleik asitler ve proteinler gibi biyomoleküllerle etkileşime girmesine ve genellikle hücre işlevselliğinde yer alan hassas mekanizmalara geri dönüşü olmayan bir şekilde zarar vermesine izin verir [186].

2.9.7. GSH

Glutatyon peroksidazlar hidrojen peroksiti suya ve lipid hidroperoksitlerine karşılık gelen alkollerine indirgeyerek, birçok hücrede ana antioksidan enzimi temsil eder [187]. Glutatyon peroksidaz 1, glutatyon peroksidaz ailesinin her yerde bulunan hücre içi üyesidir ve hem mitokondride hem de sitoplazmada bulunur. Eritrositlerdeki düşük glutatyon peroksidaz 1 aktivitesi, koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir [188] ve glutatyon peroksidaz 1'in ateroskleroza karşı koruyucu bir rolü olduğunu gösterir [189]. Glutatyon peroksidaz 4, hidrojen peroksiti, oksitlenmiş fosfolipidler, ve kolesterol hidroperoksitleri dahil olmak üzere çok çeşitli lipid hidroperoksitleri azaltır [190]. Tüm bu çalışmalar, enzimin anti oksidan özelliğini gösterir niteliktedir [158].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif gözlemsel çalışma Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (No: 40465587-050.01.04-534, Tarih:15.11.2022) etik onay alındı ve tüm çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi ve Planlaması

Çalışmaya PES'li 30 hastanın 30 gözü, PXG'li 25 hastanın 25 gözü ve 25 sağlıklı bireyin bir gözü dahil edildi. Her hastadan sadece bir göz seçildi. Her iki göz de patoloji gösteriyorsa, rastgele bir göz seçildi. Gonyoskopide açık açı, daha önce antiglokomatöz ilaç kullanmayan hastalarda >21mm Hg göz içi basıncı veya antiglokomatöz ilaç etkisi altında <21mm Hg göz içi basıncı, fundus muayenesinde optik diskin tipik glokomatöz görünümü, OKT'de glokomatöz RSLK incelmesi, tipik görme alanı bulguları ve biyomikroskopik veya gonyoskopik muayenede psödoeksfoliasyon materyalinin varlığı ile PXG tanısı konuldu. Glokoma özgü muayene bulgularından yoksun ancak psödoeksfoliasyon materyalinin muayenede tespit edildiği hastalara da PES tanısı koyuldu.

Bu prospektif çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine 01.08.2022-01.06.2023 tarihleri arasında herhangi bir şikayet ile gelen hastalardan tam oftalmolojik muayene sonucu en az bir gözünde psödoeksfoliasyon sendromu olanlar, yine en az bir gözünde psödoeksfoliasyon glokomu olanlar ve oküler açıdan katarakt hariç sağlam olan kontrol grubu hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar kadın veya erkek 40 yaş üzeridir. Çalışmanın güç analizi G*Power analiz programı ile yapılmış olup; etki büyüklüğü (d) 0.4, Tip I hata (α) 0.05 ve güç (1-β) 85% için örneklem büyüklüğü toplam örneklem büyüklüğü minimum 72 olarak hesaplanmıştır.

Psödoeksfoliasyon sendromu ve psödoeksfoliasyon glokomu gruplarındaki hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından riskli görüldüğü branşa konsültasyon yoluyla yönlendirilmiş ve ilgili branşta alınan kan kontrollerinden oksidatif, iskemik ve inflamatuar belirteçler çalışılmıştır. Oküler açıdan katarakt hariç sağlam olan kontrol grubu ise katarakt sebebiyle göz hastalıklarında ameliyat olmuş,

çalışma koşullarına ve ortalama yaşa uygun hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan ameliyat öncesi rutin alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar muayene olurken RSLK, OKT ve OKT-A çekimleri yapılmıştır. Bu çekimlerden RSLK, Koroid kalınlığı, damar yoğunluğu ve FAZ parametreleri ölçülmüştür.

3.2. Dışlama Kriterleri

Psödoeksfoliasyon sendromu ve psödoeksfoliasyon glokomu olan gruptaki hastalardan retinal fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış, koryoretinal göz hastalığı olanlar ve daha önce başka bir göz ameliyatı geçirmiş olanlar çalışma sonuçlarını etkileyebileceği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Psödoeksfoliasyon sendromu ve psödoeksfoliasyon glokomu olan gruptaki hastalar sistemik olarak inflamatuar, iskemik ve oksidatif stres belirteçlerine bakılacağı için sistemik olarak ek hastalıkları olmayacak şekilde seçilmiştir. Oküler açıdan katarakt hariç sağlam olan kontrol grubundaki hastalarda da ek sistemik hastalık bulunmamaktadır. OKT-A çekimlerini etkilememek için sferik refraktif hataları ±5 dioptri ve silindirik refraktif hataları ±3 dioptri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. OKT Çekimi

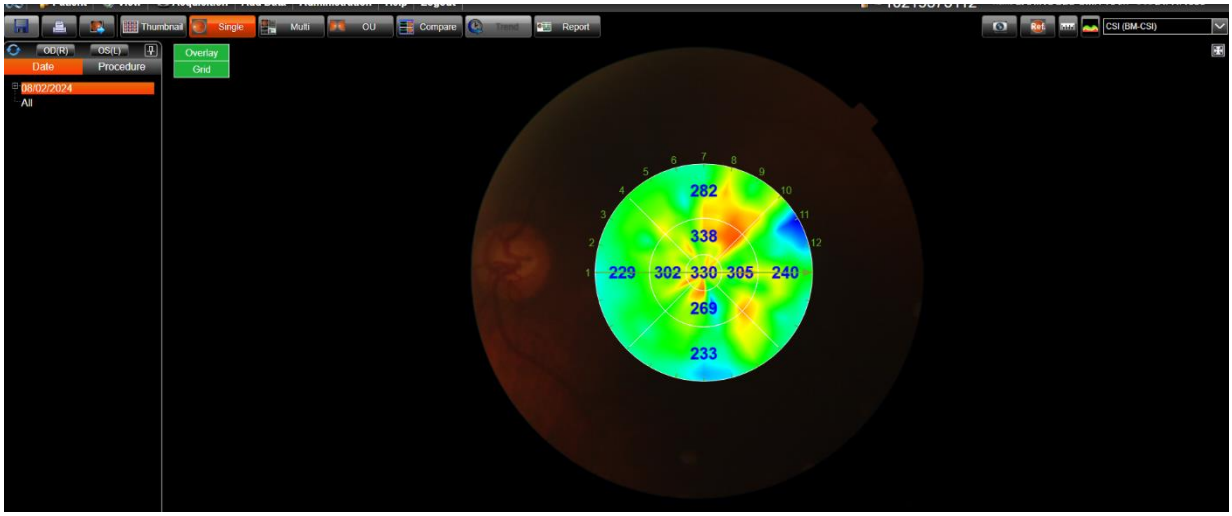
OKT ile koroid ve RSLK kalınlıkları ölçüldü. (Swept-source OKT and OKT-A (DRI OKT Triton; Topcon, Tokyo, Japan) Tüm katılımcılara görüntüleme öncesi pupilla dilatasyonu yapıldı ve taramalar deneyimli bir OKT teknisyeni tarafından yapıldı. Hastalar günün aynı saatlerinde (sabah 10-12) çekime girerek sonuçlarda diurnal dalgalanmadan kaçınıldı.

Swept-source OKT, 1050 nm dalga boyunu ve saniyede 100.000 A taraması tarama hızını kullanır. Gözün daha derin katmanlarına nüfuz ederek koroid ve sklera gibi oküler dokuları hızlı bir şekilde görüntüleyebilir. RSLK kalınlığını ve peripapiller koroid kalınlığını araştırmak için optik disk çevresinde 360 derecelik, 3.4 mm çaplı daire taraması kullanan standart protokol kullanıldı (Şekil 9). Makular koroid kalınlıkları için ise; 12 mm'lik radyal taramalardan elde edilen koroid haritası kullanıldı. Bu harita Erken

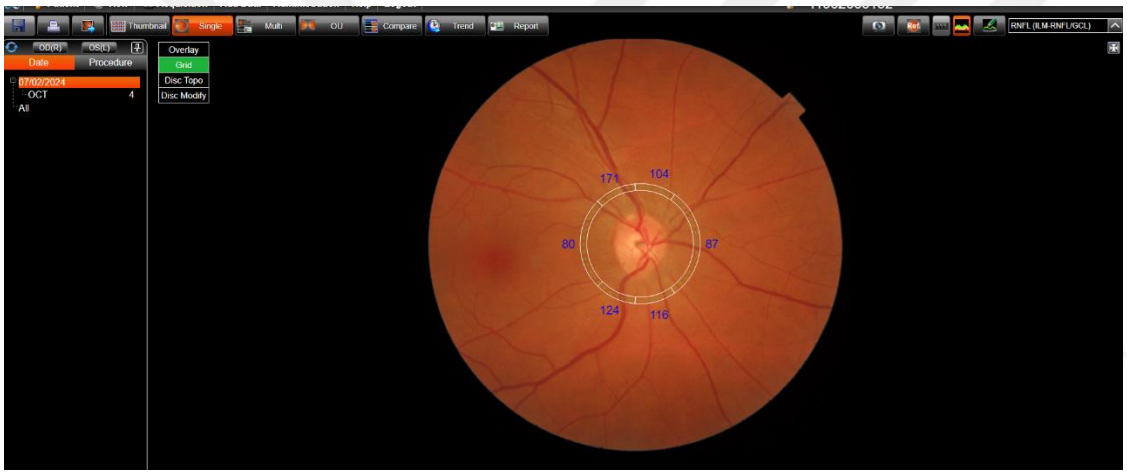
Tedavi Diyabetik Retinopati (ETDRS) kılavuzu temel alınarak dokuz alt alanda subfoveal koroid kalınlığını ve dokuz alanın ortalama kalınlıklarını otomatik olarak bize gösterdi. Subfoveal (1 mm çap), iç halka (3 mm çap) ve dış halka (6 mm çap) şeklinde foveaya göre konumlandırılan çeşitli alanların ortalama koroid kalınlıkları kaydedildi (Şekil 10). Peripapiller bölgede 6 farklı kadrandan koroid ölçümleri yapıldı. Bunlar; temporal, inferotemporal, inferonazal, nazal, superonazal ve superotemporal idi. Bu ölçümler hızlı RSLK modunda GRID modu seçilerek yapıldı. Cihaz, ortaya çıkan sonuçlardan yine BM-CSI katmanı seçilerek otomatik olarak ölçülen koroid ortalama kalınlıklarına ulaşmamızı sağladı (Şekil 11).



Şekil 9: Retina Sinir Lifi Kalınlıkları



Şekil 10: Makuler Koroidal Kalınlık Ölçümü



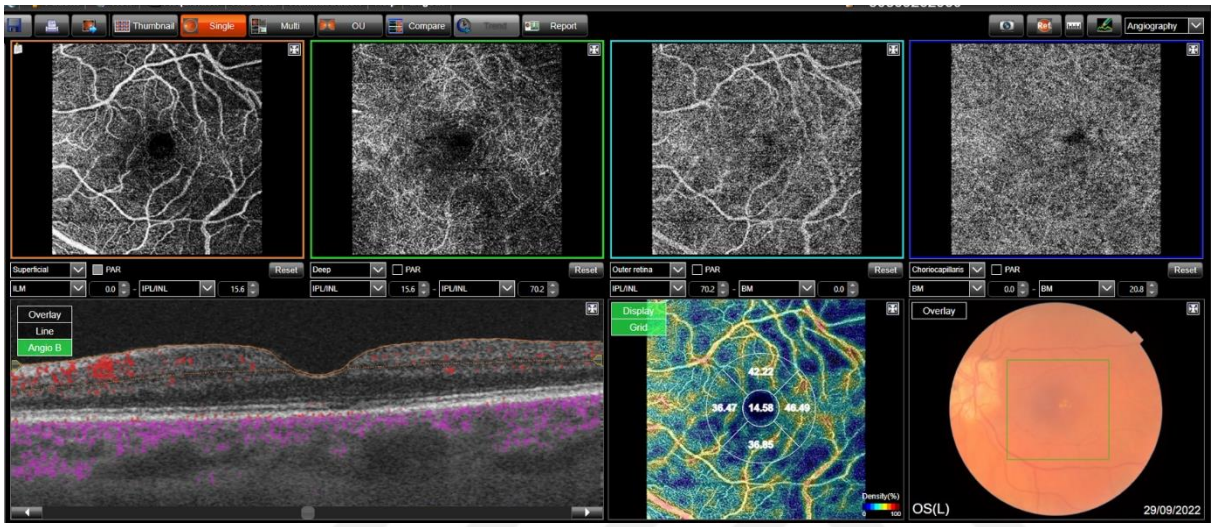
Şekil 11: Peripapiller Koroidal Kalınlık Ölçümü

3.4. OKT-A Çekimi

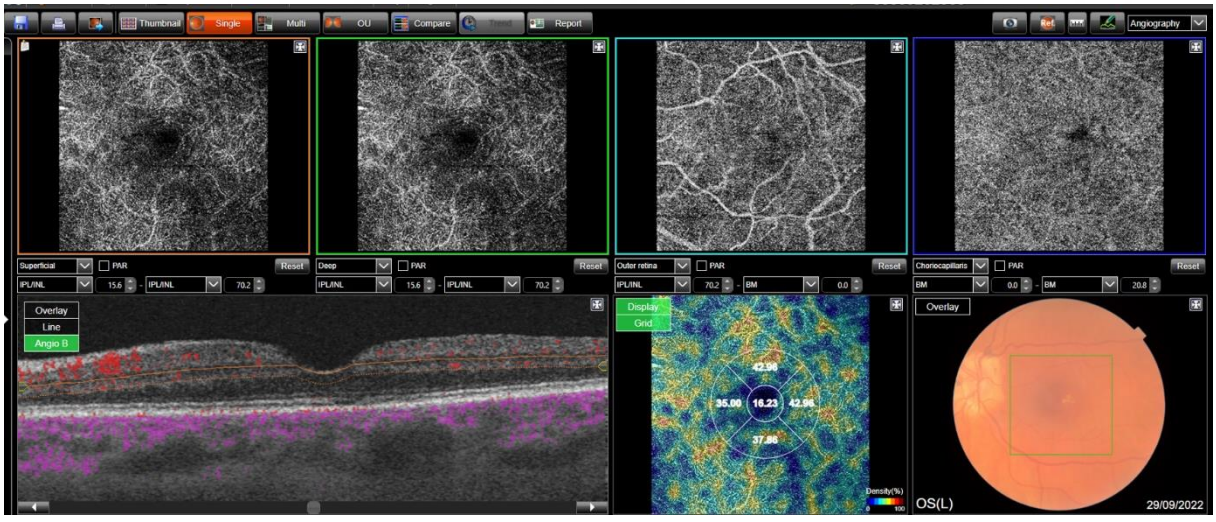
Tüm OKTA ölçümleri ve görüntüleme prosedürleri, ekipmanı kullanma konusunda eğitimli kalifiye bir teknisyen tarafından OKT cihazıyla (Swept-source OKT and OKTA (DRI OKT Triton; Topcon, Tokyo, Japan) dilate pupil üzerinde gerçekleştirilmiştir. Damar yoğunluğu için yüzeysel retina ve derin retina olmak üzere iki retina katmanı analiz edilmiştir. FAZ için alan ölçümü yine yüzeysel ve derin retina olmak üzere iki katmanda yapılmıştır.

Tüm görüntülerde 6×6 mm alan haritası kullanılmıştır. Bu cihaza göre göre yüzeysel retina tabakası için iç sınır, Internal Limitan Membranın (ILM) 2,6 µm altında ve dış sınır, iç pleksiform tabakanın (IPL) 15.6 µm altında kabul edildi. Derin retina tabakasının iç sınırı 15.6 µm, dış sınırı ise iç pleksiform tabakanın 70.2 µm altında kabul edildi. Bu nedenle retina yüzeyinden 2,6-15.6 µm'lik alan yüzeysel retina tabakası, retina yüzeyinden itibaren 15.6-70.2 µm'lik alan ise derin retina tabakası olarak kabul edilmiştir (Şekil 12 ve 13). Tüm hastalarda yüzeyel retina tabakası ve derin retina tabakası ölçüldü. Derin

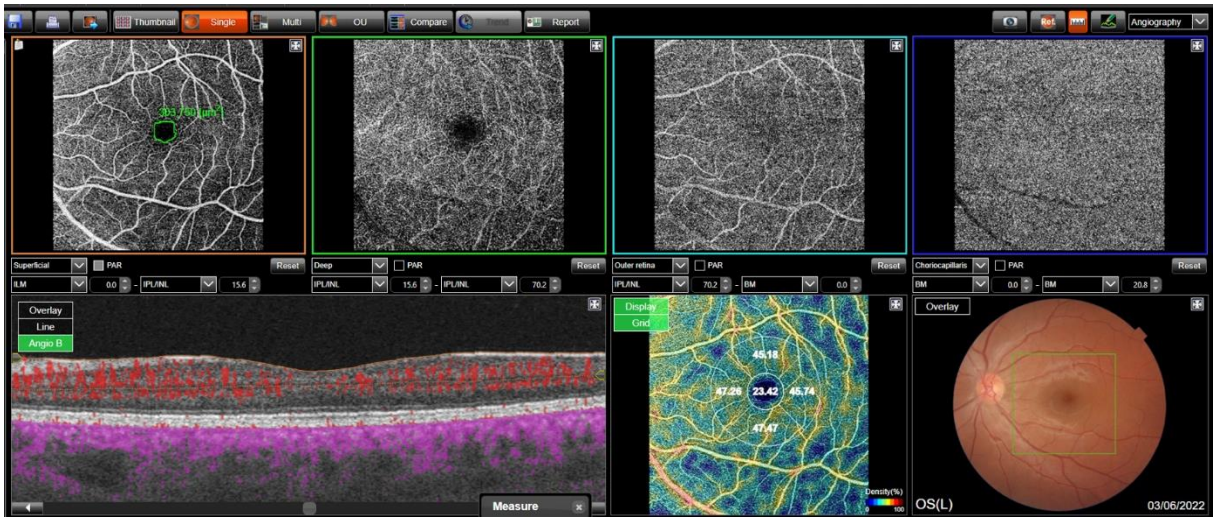
retina tabakasının damar yoğunluğunu ölçmek için yüzeyel retina bölmesindeki katmanlar kısmında derin retinanın katmanları seçildi (IPL/INL 15.6 - IPL/INL 70.2) ve damar yoğunlukları kaydedildi (Şekil 12). Foveal (1 mm çapında merkezi bölge) ve parafoveal (1-3 mm çapında halka) damar yoğunlukları ölçüldü. Parafoveal bölgeler her biri 90 derecelik (nazal, inferior, superior ve temporal sektörler) 4 bölüme ayrılır (Şekil 12 ve 13). Her hasta için, damar yapılarının tespit edilemediği santral makula bölgesi foveal avasküler bölge (FAZ) olarak kabul edildi. FAZ alanı tüm hastalarda manuel olarak ölçüldü (Şekil 14).



Şekil 12: Yüzeysel damar yoğunluğu



Şekil 13: Derin retina damar yoğunluğu



Şekil 14: FAZ alan ölçümü

3.5. Serumda NO, IL-6, Galektin-3, SCUBE-1, MDA, GSH ve i-NOS seviyelerinin ölçümleri

3.5.1. GSH TAYİNİ

Serum örneklerinde GSH varlığı, serbest sülfidril gruplarının Ellman reaktifiyle meydana getirdiği sarı rengin spektrofotometrik ölçümüyle belirlendi [191]. 1 mM'lık stok L-glutatyon reduced çözeltisinden seri dilüsyon ile 0.5-0.25-0.125-0.0625 mM'lık konsantrasyonlar hazırlandı ve standart grafik elde edildi. Tablodaki gibi pipetlemeler yapıldıktan sonra spektrofotometre ile 412 nm dalga boyunda absorbanslar ölçüldü. Standart grafik yardımıyla hesaplama yapıldı ve sonuçlar mM GSH olarak ifade edildi.

	KÖR	NUMUNE	STANDART
Deiyonize su	41.7 µL	-	-
Standart çözelti	-	-	41.7 µL
Serum	-	41.7 µL	-
0,3 M Na_2HPO_4	116.6 μL	116.6 μL	116.6 μL
Ellman ayracı	41.7 µL	41.7 µL	41.7 µL

Tablo 3: GSH Tayini[191]

3.5.2. MDA TAYİNİ

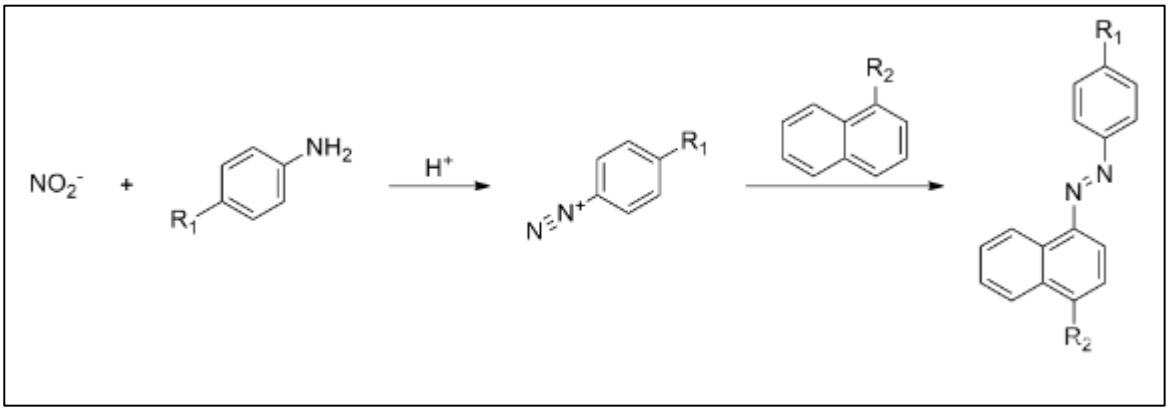
Lipit peroksidasyonu ürünü olarak oluşan MDA'in, tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi ile ısıtılması sonucu meydana gelen pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyundaki absorbansı spektrofotometre ile ölçüldü. Standart grafik MDA çözeltisinin 40-20-10-5-2.5 nmol/mL'lik konsantrasyonlarıyla oluşturuldu. Grafiğe göre hesaplama yapıldı ve sonuçlar nmol/mL MDA olarak ifade edildi. Tablodaki gibi pipetlemeler yapıldı.

Deiyonize su/Standart Çözelti/Serum	*100 µL*
%10 TCA	500 *µL*
15 dk kaynar su banyosunda inkübasyona bırakılır. Soğutulduktan sonra 4600 rpm'de 10 dk santrifüj edilir.	
Süpernatant	400 *µL*
%0.67 TBA	200 *µL*
15 dk kaynar su banyosunda inkübasyona bırakılır. Soğutulduktan sonra 532 nm'de absorbans ölçümü yapılır.	

Tablo 4: MDA Tayini [192]

3.5.3. NO TAYİNİ

Serum örneklerindeki NO, ticari olarak satın alınan ELABSCİENCE (Cat. No:E-BC-K035-M , Lot:NM0942621369) marka kolorimetrik ölçüm kiti ile belirlendi. 300 µL serum/standart/bidistile su üzerine kit içerisinden çıkan Reagent 1'den 200 µL, Reagent 2'den 100 µL pipetlenerek vortekslendikten sonra 15 dk oda sıcaklığında bekletildi. Sürenin sonunda 3100 g 10 dk santrifüj edildi. 160 µL süpernatant üzerine yine kitte bulunan Choromogenic Reagent'dan 80 µL pipetlendi. Mikroplate 2 dk kadar sallandıktan sonra 15 dk oda sıcaklığında bekletildi. Ardından 550 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Standart olarak kitte yer alan Sodyum Nitrite kullanıldı. 1-0.5-0.25-0.125-0.0625-0.0312 mmol/L konsantrasyonlardaki sodyum nitrite çözeltisi ile elde edilen standart grafik yardımıyla hesaplama yapıldı.



Şekil 15: NO Tayini

3.5.4. SERUM IL-6, GALEKTİN-3 VE SCUBE-1 TAYİNİ

Sandviç immunoassay ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yönteminin kullanıldığı ticari olarak temin edilen ELİSA kitleriyle (SCUBE-1 için; Cat.No.:E-EL-H5405, Galektin-3 için; E-EL-H1470, IL-6 için; E-EL-H6156) çalışıldı. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; konsantrasyonu 40 ng/mL olan stok standarttan seri dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı (40, 20, 10, 5, 2.500, 1.250, 0.63, 0 ng/mL). Human SCUBE-1 antikoru ile kaplanmış kuyucuklara hazırlanan standartlardan 100 µL, serum örneklerinden 100 µL pipetlendikten sonra etüvde 90 dakika 37 ºC'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuk içindeki sıvı tamamen boşaltıldı ve örnek kuyucuklarına 100 µL biotinle işaretli SCUBE1 antikoru eklendi ve etüvde 60 dakika 37 ºC'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı yıkama tamponu ile ELISA yıkayıcısında 3'er kez yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı eklendi ve etüvde 30 dakika 37 ºC'de inkübe edildi. Süre sonunda kuyucukların tamamı yıkama tamponu ile ELISA yıkayıcısında 5'er kez yıkandı. Yıkama sonrası her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi ilave edildikten sonra ışıktan koruyarak 15 dakika 37 ºC'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50'şer µL durdurma solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin IL-6, Galektin-3 ve SCUBE-1 konsantrasyonları

ng/mL cinsinden hesaplandı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda "Kruskal Wallis H-Testi" ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da "Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi" kullanıldı. Bağımlı ölçümler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Friedman'ın Sıralara Göre İki Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için "Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U- Testi" yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde de "Spearman's Korelasyon Analizi" kullanıldı. RSLK, Peripapiller koroid kalınlık, makular koroid kalınlık, yüzeysel damar yoğunluğu, derin damar yoğunluğu ve FAZ ölçüm ortalamalarına serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelenmesinde Lineer Regresyon Analizi kullanıldı. Hastalık için ayırt edici etkisinin olacağı düşünülen serum biyobelirteç parametreleri için ROC analizi yapıldı ve ROC eğrisi çizildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Tablo 5: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=80)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Tanı			
Kontrol	25 (31.3)		
PES	30 (37.5)		
PXG	25 (31.3)		
Yaş (yıl)		73±6	73 (55-85)
Cinsiyet			
Erkek	42 (52.5)		
Kadın	38 (47.5)		

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %31.3'ü (n=25) kontrol grubu olmak üzere, %37.5'i (n=30) PES ve %31.3'ü (n=25) PXG tanısı grubundaydı. Hastaların yaşları 55-85 arasında değişmekte olup ortalama hasta yaşı 73 idi. Erkek hastaların oranı %52.5 (n=42), kadın hastaların oranı ise %47.5 (n=38) idi.

Tablo 6: Hastaların RSLK Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Kadranlar		
Average	89.3±20.2	97.5 (41-129)
Inferior	108.4±30.8	117 (39-153)
Süperior	105±26.3	108 (54-149)
Nazal	76.4±18.1	78 (33-110)
Temporal	66.6±17	67 (30-115)

Çalışma kapsamındaki hastaların RSLK ölçümlerinin dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 7: Hastaların Peripapiller ve Makular Koroid Kalınlık Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Peripapiller Koroid Kalınlık		
Nazal	126.8±30.05	126.5 (51-200)
Superonazal	129.93±28.30	130 (75-188)
Superotemporal	129.86±36,95	128.5 (51-222)
Temporal	129.21±31.89	132 (70-206)
Inferotemporal	115.59±33.84	122.5 (51-205)
Inferonazal	12.30 ±26.9	123 (55-207)
Makular Koroid kalınlık		
Subfoveal	254.18±42.22	261.50 (172-324)
İnner temporal	212.81±35.71	218.50 (134-298)
Outer temporal	202.89±36,85	208 (114-269)
İnner nazal	18.04 ±36 .05	185.5 (108-262)
Outer nazal	157.19±36.43	157 (80-240)

Çalışma kapsamındaki hastaların peripapiller ve makular koroid kalınlık ölçümlerinin dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır.

Tablo 8: Hastaların Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Yüzeysel Damar yoğunluğu		
VD-Fovea	18.7±5.1	17.9 (9.9-31.3)
VD-Inferior	42.4±5.5	42.2 (31.7-56.3)
VD-Süperior	43.5±5.2	43.6 (34-56.4)
VD-Nazal	43±5.1	42.9 (30.5-54.1)
VD-Temporal	43.5±5.1	43.3 (31.8-57.6)
Derin Damar yoğunluğu		
VD-Fovea	16.1±3.8	15.9 (6.6-26.5)
VD-Inferior	40.7±4.1	40.5 (31.2-48.9)
VD-Süperior	42.6±3.4	42.5 (25.5-48.9)
VD-Nazal	43.1±3.3	43.2 (32.5-48.6)
VD-Temporal	42.3±3	42.6 (34.6-47.5)
FAZ		
FAZ yüzeysel	276.9±79.1	268 (125.9-480.6)
FAZ derin	300.4±81	286.2 (166-532.8)

Çalışma kapsamındaki hastaların damar yoğunluğu ve faz ölçümlerinin dağılımı Tablo8'de yer almaktadır.

Tablo 9: Hastaların Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Biyobelirteçler		
i-NOS	4.8±1.5	5 (0.6-6.8)
SCUBE-1	1.9±0.9	1.7 (0.1-4.1)
IL-6	1.8±1.5	1.2 (0-7.4)
Galektin 3	8±3.4	7.9 (1-13.4)
MDA	16.8±5	17.1 (7.7-34.8)
GSH	0.3±0.1	0.3 (0.1-0.9)
NO	0.1±0	0.1 (0.1-0.3)

Çalışma kapsamındaki hastaların biyobelirteç ölçümlerinin dağılımı Tablo 9'da yeralmaktadır.

Tablo 10: Gruplar arası Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=25)	PES (n=30)	PXG (n=25)	p-değeri
Yaş (yıl)				0.466
Ortalama±SS	72±4.9	74±6.3	73±6.9	
Medyan (Min-Max)	72 (64-81)	75 (55-85)	72 (62-83)	
Cinsiyet, n(%)				0.846
Erkek	12 (48)	16 (53.3)	14 (56)	
Kadın	13 (52)	14 (46.7)	11 (44)	

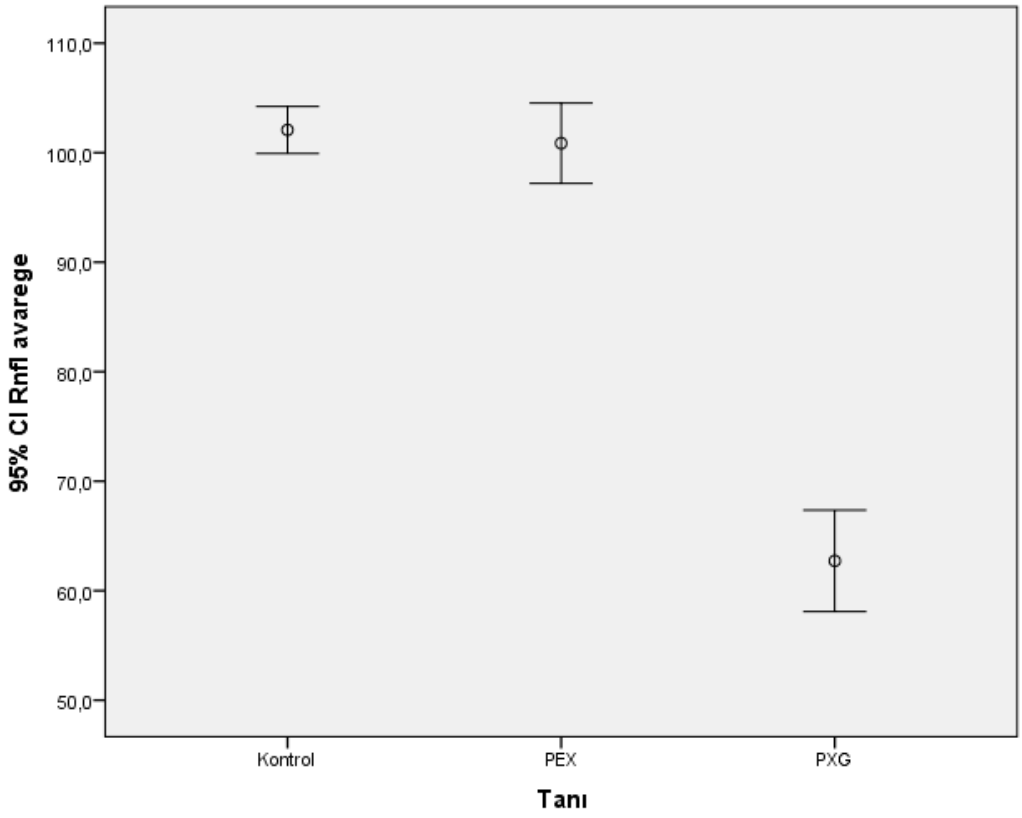
Çalışma gruplarına göre demografik bulguların dağılımı Tablo 10'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel açından anlamlıbir farklılık görülmemiştir.

Tablo 11: Gruplar arası RSLK Ölçümlerinin Dağılımı

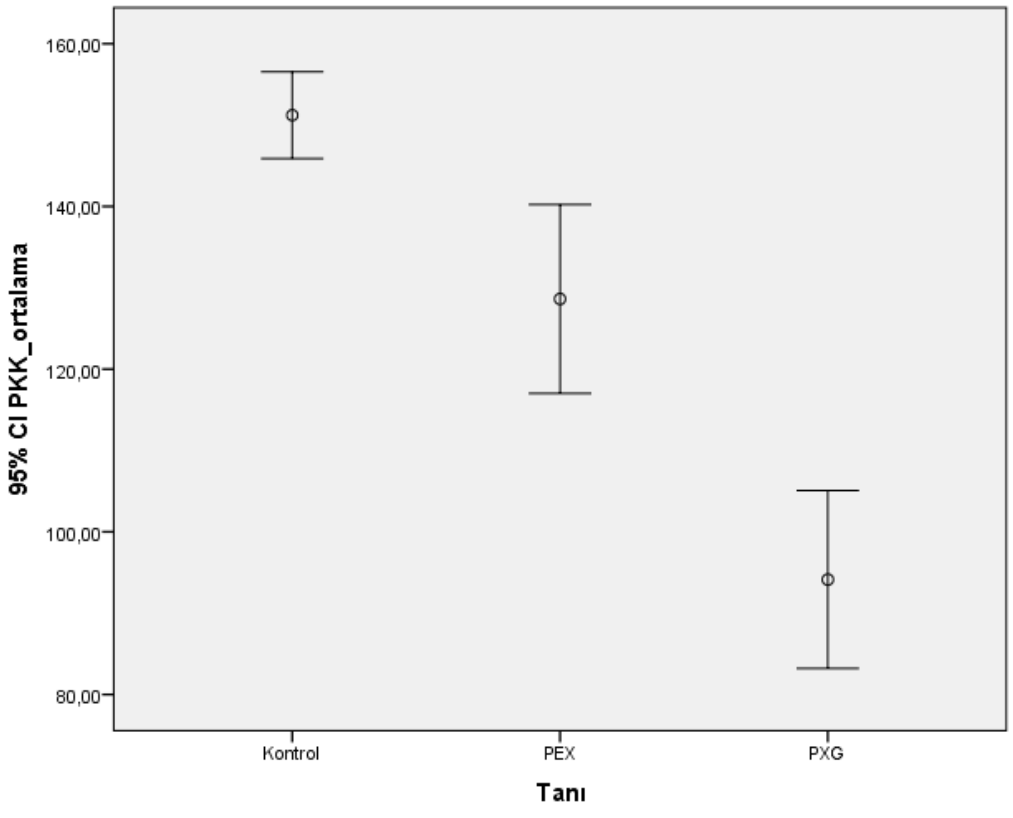
Değişkenler	Kontrol (n=25)	PES (n=30)	PXG (n=25)	p-değeri	FARK*
Kadranlar					
Average				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**102.1±5.2**	**100.9±9.8**	**62.7±11.2**		
Medyan (Min-Max)	**103 (92-110)**	**100.5 (84-129)**	**62 (41-87)**		
Inferior				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**125.2±13.4**	**125.8±17.2**	**70.6±20.7**		
Medyan (Min-Max)	**125 (101-151)**	**126 (93-153)**	**66 (39-114)**		
Süperior				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**120.8±14.3**	**118.6±15.3**	**72.9±14.8**		
Medyan (Min-Max)	**121 (93-148)**	**115.5 (93-149)**	**72 (54-120)**		
Nazal				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**84.7±12**	**85.5±12.7**	**57.1±13.1**		
Medyan (Min-Max)	**85 (53-102)**	**84 (59-110)**	**57 (33-85)**		
Temporal				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**74.6±13.9**	**72.7±14.5**	**51.3±12.3**		
Medyan (Min-Max)	**72 (52-115)**	**70 (53-113)**	**50 (30-83)**		

* 1=Kontrol; 2=PES; 3=PXG.

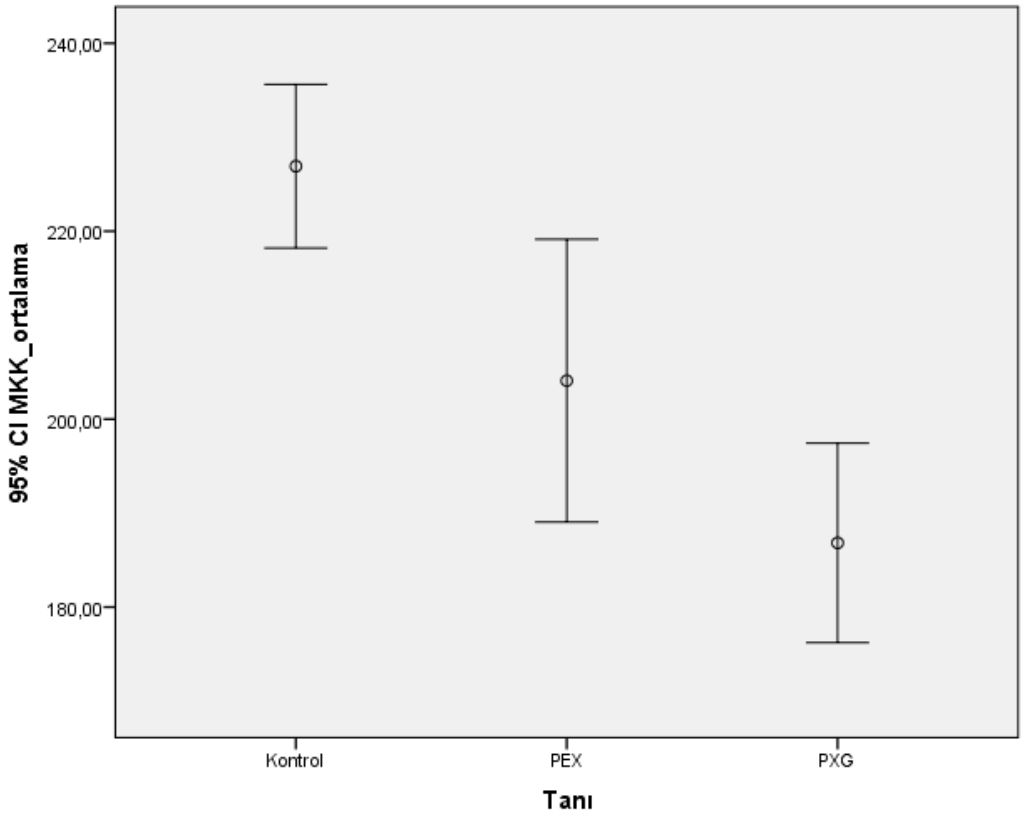
Çalışma gruplarına göre RSLK ölçümlerinin dağılımı Tablo 11'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında tüm ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U-testi sonucunda tüm ölçümlerde farklılıklar kontrol grubu ile PXG grubu ve PES grubu ile PXG grubundan kaynaklandığı belirlenmiştir.



Şekil 16: Grupların RSLK ortalamaları



Şekil 17: Grupların Peripapiller Koroid Kalınlıklarının ortalamaları



Şekil 18: Grupların Peripapiller Koroid ve Makular Koroid Kalınlıklarının Ortalamaları

Tablo 12: Gruplar arası Peripapiller ve Makular Koroid Kalıklık Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=25)	PES (n=30)	PXG (n=25)	p-değeri	FARK*
Peripapiller Koroid Kalınlık				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**151.2±12.9**	**128.6±31.1**	**94.1±26.5**		
Medyan (Min-Max)	**147.8 (134-185)**	**124.2 (85-196)**	**87.4 (58-171)**		
Nazal				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**137.88±15.42**	**133.3±30.98**	**108.24±32.24**		
Medyan (Min-Max)	**139 (102-172)**	**125 (80-200)**	**100 (51-162)**		
Superonazal				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**146.56±18.82**	**135.3±23.34**	**106.84±27.30**		
Medyan (Min-Max)	**142 (110-176)**	**133.5(101-186)**	**96 (75-188)**		
Superotemporal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**160.08±12.84**	**129.93±30.79**	**99.56±35.71**		
Medyan (Min-Max)	**160 (131-182)**	**126.5 (78-222)**	**98 (51-215)**		
Temporal				**<0.001**	1-2,1-3;2-3
Ortalama±SS	**156.32±9.43**	**128.7±31.59**	**102.72±23.57**		
Medyan (Min-Max)	**155 (140-179)**	**128 (74-206)**	**98 (70-164)**		
Inferotemporal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**141.88±17.26**	**116.6±35.03**	**88.08±21.91**		
Medyan (Min-Max)	**136 (111-182)**	**118 (51-205)**	**85 (58-145)**		
Inferonasal					
Ortalama±SS	**135.96±23.02**	**130.03±24.12**	**102.56±21.85**	**<0.001**	1-3;2-3
Medyan (Min-Max)	**133 (101-197)**	**127 (84-207)**	**102 (55-165)**		
Makular Koroid kalınlık				**<0.001**	1-3
Ortalama±SS	**226.9±21.1**	**204.1±40.3**	**186.8±25.7**		
Medyan (Min-Max)	**225.7 (187-275)**	**210.9 (123-268)**	**182.4 (137-227)**		
Subfoveal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**285.84±17.16**	**253.13±46.25**	**223.76±31.30**		
Medyan (Min-Max)	**283 (248-317)**	**256.5 (175-324)**	**217 (172-278)**		
İnner Temporal				0.657	
Ortalama±SS	222.2±26.55	210.27±46.78	206.48±26.58		
Medyan (Min-Max)	224 (180-298)	219 (134-274)	198 (163-254)		
Outer Temporal				0.647	
Ortalama±SS	210.2±25.2	201.57±49.91	197.16±27.06		
Medyan (Min-Max)	211 (168-263)	211 (114-269)	187 (158-243)		
İnner Nazal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**214.44±29.41**	**185.47±27.22**	**155.12±26.15**		
Medyan (Min-Max)	**221 (116-262)**	**182.5 (134-248)**	**158 (108-224)**		
Outer Nazal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**186.44±25.26**	**157.83±30.87**	**127.16±27.34**		
Medyan (Min-Max)	**185(143-234)**	**158.5 (104-240)**	**124 (80-214)**		

* 1=Kontrol; 2=PES; 3=PXG.

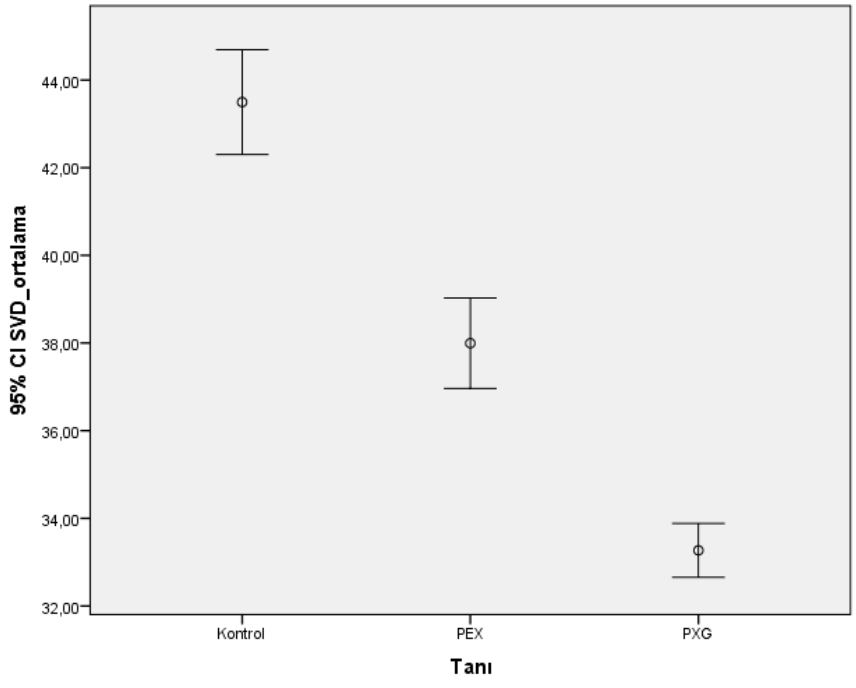
Çalışma gruplarına göre peripapiller ve makular koroid kalınlık ölçümlerinin dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında peripapiller koroid kalınlık ölçümlerinin tamamında tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülürken, makular koroid kalınlık ölçümlerinde ise yine tüm gruplar arasında subfoveal, inner nazal ve outer nazal alanlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. ($p<0.05$)

Tablo 13: Gruplar arası Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümlerinin Dağılımı

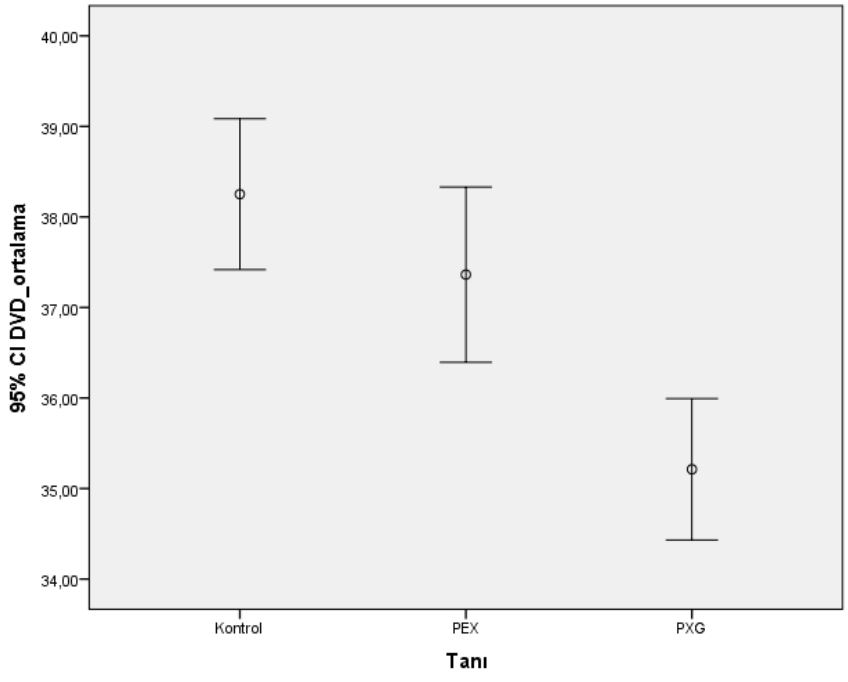
Değişkenler	Kontrol (n=25)	PES (n=30)	PXG (n=25)	p-değeri	FARK*
Yüzeysel Damar yoğunluğu				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**43.5±2.9**	**38±2.8**	**33.3±1.5**		
Medyan (Min-Max)	**43.9 (36-50)**	**38.2 (31-42)**	**33.4 (30-36)**		
VD-Fovea				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**23.6±4.8**	**18.7±2.8**	**13.7±1.9**		
Medyan (Min-Max)	**24.6 (13.5-31.3)**	**18.4 (13.9-23.8)**	**14 (9.9-18)**		
VD-Inferior				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**47.5±3.9**	**42.3±4.8**	**37.6±2.6**		
Medyan (Min-Max)	**48 (38.2-56.3)**	**42.5 (31.7-49.9)**	**37.4 (33-44)**		
VD-Süperior				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**49.2±3.2**	**43.1±3.1**	**38.4±2.1**		
Medyan (Min-Max)	**49.6 (42.6-56.4)**	**44.2 (35.1-48.3)**	**38.6 (34-42.6)**		
VD-Nazal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**48.3±2.7**	**42.6±4.1**	**38.1±2.3**		
Medyan (Min-Max)	**48.7 (42.4-54.1)**	**43.5 (31.7-48.7)**	**38.5 (30.5-42.1)**		
VD-Temporal				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**48.9±3.1**	**43.2±3.5**	**38.5±2.3**		
Medyan (Min-Max)	**49.3 (43-57.6)**	**43.4 (31.8-48.5)**	**38.2 (34.7-43.3)**		
Derin Damar yoğunluğu				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**38.3±2.0**	**37.4±2.6**	**35.2±1.9**		
Medyan (Min-Max)	**37.7 (33-42)**	**37.6 (30-43)**	**35.5 (31-39)**		
VD-Fovea				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**18.4±4**	**17±2.5**	**12.7±2.6**		
Medyan (Min-Max)	**17.6 (12.5-26.5)**	**16.5 (12.1-22)**	**13.3 (6.6-16.8)**		
VD-Inferior				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**43.1±2.3**	**42.1±4.1**	**36.7±2.1**		
Medyan (Min-Max)	**43.3 (38.2-46.4)**	**42.8 (31.6-48.9)**	**37.5 (31.2-39.6)**		
VD-Süperior				0.251	
Ortalama±SS	43.3±2.9	42.6±4.4	42±2.5		
Medyan (Min-Max)	43.2 (36.2-48.2)	42.5 (25.5-48.9)	42.2 (37.7-46)		
VD-Nazal				0.664	
Ortalama±SS	43.4±2.6	43±3.8	42.9±3.3		
Medyan (Min-Max)	43.2 (38.1-48.2)	43.7 (32.5-48.5)	42.1 (36-48.6)		
VD-Temporal				0.339	
Ortalama±SS	43.1±2.1	42±3.4	41.8±3		
Medyan (Min-Max)	43.2 (39.6-47)	42.6 (34.6-47.4)	42.1 (35.8-47.5)		
FAZ				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**233.9±45.8**	**284.2±82.7**	**348.7±54.1**		
Medyan (Min-Max)	**230 (146-400)**	**272.1 (173-484)**	**326.8 (289-486)**		
FAZ yüzeysel				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**225.4±48.4**	**275.8±90.9**	**329.7±51.3**		
Medyan (Min-Max)	**226.5 (125.9-389.8)**	**264 (158.6-480.6)**	**312.7 (254.8-439.8)**		
FAZ derin				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**242.3±47.2**	**292.6±77.3**	**367.8±61.9**		
Medyan (Min-Max)	**238.5 (166-410.5)**	**279.6 (187-486.7)**	**340.3 (296.6-532.8)**		

* 1=Kontrol; 2=PES;
3=PXG.

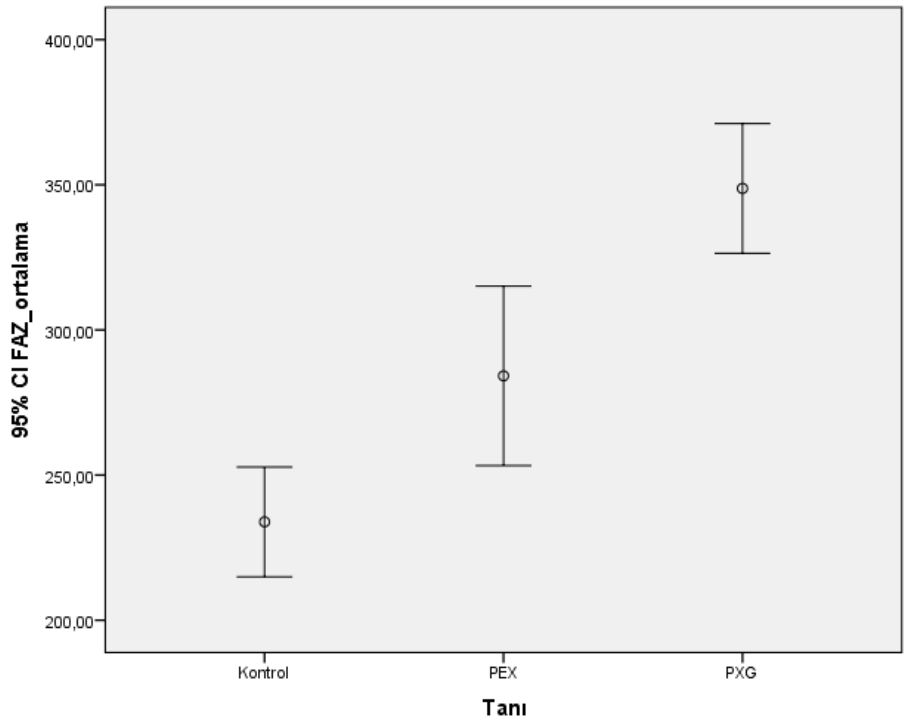
Çalışma gruplarına göre damar yoğunluğu ve faz ölçümlerinin dağılımı Tablo 13'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında yüzeysel damar yoğunluğu ve faz ölçümlerinin tamamında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülürken, derindamar yoğunluğu ölçümlerinde ise VD-fovea ve VD-inferior ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$).



Şekil 19: Grupların Yüzeysel Damar yoğunluğu Ortalamaları



Şekil 20: Grupların Derin Damar yoğunluğu Ortalamaları



Şekil 21: Grupların FAZ ortalamaları

Tablo 14: Gruplar arası Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=25)	PES (n=30)	PXG (n=25)	p-değeri	FARK*
Biyobelirteçler					
i-NOS				**<0.001**	1-2;1-3;2-3
Ortalama±SS	**4±1.5**	**6±0.8**	**8±1.1**		
Medyan (Min-Max)	**4 (0.6-6.3)**	**6.2 (3.3-6.8)**	**8.3 (4.1-8.7)**		
SCUBE-1				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**1.4±0.5**	**1.4±0.7**	**2.9±0.6**		
Medyan (Min-Max)	**1.5 (0.6-2.2)**	**1.3 (0.1-3.4)**	**2.8 (1.4-4.1)**		
IL-6				**<0.001**	1-2;2-3
Ortalama±SS	**1.2±1.3**	**2.9±1.6**	**1.2±0.7**		
Medyan (Min-Max)	**0.7 (0-4.5)**	**2.9 (0.6-7.4)**	**1.1 (0.3-4.1)**		
Galektin 3				**<0.001**	1-3;2-3
Ortalama±SS	**5±2.9**	**7.3±2**	**11.7±1.1**		
Medyan (Min-Max)	**4.2 (1-9.8)**	**7.5 (1.1-11.2)**	**11.7 (9.4-13.4)**		
MDA				**<0.001**	1-2;1-3
Ortalama±SS	**12.3±2.4**	**17.8±5.3**	**20±3.1**		
Medyan (Min-Max)	**12.8 (7.7-16.4)**	**18.1 (9.3-34.8)**	**19.4 (14.7-29.5)**		
GSH				**<0.001**	1-2;1-3
Ortalama±SS	**0.4±0.1**	**0.2±0.1**	**0.2±0.1**		
Medyan (Min-Max)	**0.4 (0.2-0.9)**	**0.2 (0.1-0.4)**	**0.2 (0.1-0.4)**		
NO				0.821	
Ortalama±SS	0.1±0	0.1±0	0.1±0		
Medyan (Min-Max)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.3)		

* 1=Kontrol; 2=PES;3=PXG.

Çalışma gruplarına göre serum biyobelirteç ölçümlerinin dağılımı Tablo 14'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında NO ölçümü dışındaki tüm serum biyobelirteçlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 15: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Değişkenler		**Yaş**	**i-NOS**	**SCUBE-1**	**IL-6**	**Galektin 3**	**MDA**	**GSH**	**NO**
RSLK									
Average	r	-0.053	-0.333	-0.034	-0.065	0.216	0.051	-0.056	-0.165
	p	0.800	0.103	0.870	0.759	0.301	0.809	0.792	0.431
Inferior	r	0.220	-0.293	-0.062	0.090	-0.013	-0.001	-0.333	-0.023
	p	0.291	0.155	0.769	0.670	0.950	0.995	0.104	0.913
Süperior	r	-0.020	-0.257	-0.305	-0.278	-0.137	0.331	**0.412**	-0.079
	p	0.924	0.215	0.138	0.178	0.514	0.106	**0.041**	0.708
Nazal	r	0.154	-0.320	0.103	-0.188	-0.085	-0.131	0.286	-0.124
	p	0.463	0.119	0.623	0.369	0.686	0.533	0.166	0.554
Temporal	r	-0.020	0.084	-0.392	**-0.414**	**-0.399**	-0.071	-0.193	0.301
	p	0.923	0.690	0.053	**0.040**	**0.048**	0.735	0.355	0.143

* r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile RSLK ölçümleriarasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 15'te yer almaktadır. Değişkenler arasındaki ilişkin anlamlı çıkması sonucunda bakılan korelasyon katsayısının pozitif olması değişkenler arasında pozitif yönlü, negatif olması ise ters yönlü doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Korelasyon katsayısının değer aralıkları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir;

Korelasyon katsayısı;
0.00-0.29 arasında olması ilişkin zayıf,
0.30-0.49 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin düşük, 0.50-0.69 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin orta,
0.70-0.89 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetli ve
0.90-1.00 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Tablo incelendiğinde Temporal ölçüm ile IL-6 arasında ters yönde düşük düzeyde, Galektin 3 arasında ters yönde zayıf ilişki ve GSH ölçümü ile süperior ölçüm arasında doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 16: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Değişkenler		**Yaş**	**i-NOS**	**SCUBE-1**	**IL-6**	**Galektin 3**	**MDA**	**GSH**	**NO**
Peripapiller Koroid Kalınlık									
Nazal	r	-0.036	0.199	0.169	0.281	0.196	0.059	0.367	0.089
	p	0.865	0.341	0.420	0.173	0.347	0.779	0.071	0.673
Superonazal	r	0.230	-0.241	0.062	0.339	-0.030	-0.005	0.203	-0.072
	p	0.269	0.246	0.769	0.097	0.886	0.983	0.330	0.732
Superotemporal	r	-0.138	-0.259	-0.280	0.301	0.329	-0.324	**0.556**	0.219
	p	0.509	0.212	0.176	0.144	0.108	0.115	**0.004**	0.293
Temporal	r	0.023	-0.376	-0.302	0.217	-0.170	-0.200	**0.441**	-0.073
	p	0.913	0.064	0.143	0.297	0.417	0.337	**0.027**	0.730
Inferotemporal	r	0.148	0.020	-0.006	0.208	0.165	-0.223	0.246	-0.028
	p	0.479	0.923	0.976	0.318	0.432	0.284	0.236	0.896
Inferonozal	r	0.256	-0.209	0.228	0.149	0.066	0.102	0.239	0.036
	p	0.217	0.316	0.272	0.479	0.754	0.627	0.249	0.864

* r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile Peripapiller koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 16'da yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde GSH ölçümü ile Temporal ölçüm arasında doğrusal yönde düşük düzeyde, Superotemporal ölçüm arasında ise doğrusal yönde orta düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 17: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Değişkenler		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Subfoveal	r	-0.006	0.014	0.044	-0.189	-0.274	0.382	0.062	0.177
	p	0.976	0.949	0.833	0.365	0.185	0.060	0.768	0.397
İnner Temporal	r	-0.031	0.168	0.258	-0.361	-0.280	0.213	0.047	0.077
	p	0.833	0.423	0.213	0.077	0.174	0.308	0.822	0.714
Outer Temporal	r	0.115	-0.009	0.018	-0.209	-0.338	0.254	0.160	0.141
	p	0.584	0.964	0.931	0.316	0.098	0.220	0.445	0.501
İnner Nazal	r	-0.014	-0.340	-0.011	0.151	-0.099	0.100	0.002	0.060
	p	0.949	0.097	0.960	0.471	0.638	0.633	0.992	0.776
Outer Nazal	r	0.000	-0.118	-0.069	0.285	-0.241	0.057	**0.578**	0.219
	p	0.999	0.574	0.744	0.168	0.245	0.786	**0.002**	0.292

* r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile Makular koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 17'de yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde GSH ölçümü ile Outer Nazal ölçümü arasında doğrusal yönde orta düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 18: Kontrol Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Değişkenler		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Yüzeysel Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	-0.081	-0.053	**-0.398**	-0.211	-0.242	0.016	0.040	-0.140
	p	0.699	0.800	**0.049**	0.311	0.244	0.940	0.849	0.504
VD-Inferior	r	0.004	-0.101	-0.176	-0.092	-0.329	-0.122	-0.227	-0.058
	p	0.985	0.630	0.400	0.662	0.108	0.561	0.276	0.782
VD-Süperior	r	0.171	0.142	**-0.562**	-0.312	0.183	-0.135	-0.074	0.196
	p	0.414	0.500	**0.003**	0.128	0.382	0.520	0.726	0.348
VD-Nazal	r	-0.303	0.340	-0.296	-0.114	0.062	-0.146	-0.192	0.244
	p	0.140	0.097	0.151	0.587	0.770	0.487	0.358	0.241
VD-Temporal	r	-0.246	0.201	**-0.397**	-0.217	0.044	-0.106	-0.093	0.131
	p	0.236	0.335	**0.049**	0.296	0.835	0.614	0.660	0.531
Derin Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	-0.098	0.244	-0.302	-0.373	-0.163	-0.189	-0.082	-0.167
	p	0.640	0.241	0.142	0.066	0.437	0.366	0.696	0.426
VD-Inferior	r	-0.147	-0.189	-0.296	-0.100	-0.259	-0.001	-0.283	-0.159
	p	0.483	0.365	0.150	0.635	0.212	0.996	0.171	0.448
VD-Süperior	r	-0.109	-0.193	-0.243	-0.073	-0.135	0.132	-0.324	0.009
	p	0.603	0.356	0.242	0.728	0.521	0.529	0.115	0.966
VD-Nazal	r	-0.057	0.016	-0.158	**-0.451**	-0.128	-0.134	0.090	-0.201
	p	0.786	0.940	0.451	**0.024**	0.542	0.522	0.670	0.336
VD-Temporal	r	0.255	-0.246	-0.273	-0.196	-0.304	-0.142	0.177	**-0.431**
	p	0.219	0.236	0.186	0.347	0.140	0.498	0.396	**0.032**
FAZ									
FAZ yüzeysel	r	-0.013	-0.163	0.267	-0.077	-0.087	-0.167	0.053	-0.029
	p	0.950	0.437	0.196	0.716	0.678	0.426	0.802	0.889
FAZ derin	r	0.185	-0.311	0.191	-0.072	-0.242	-0.044	-0.247	-0.246
	p	0.375	0.130	0.360	0.731	0.245	0.835	0.233	0.237

* r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile damar yoğunluğu ve FAZ ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 18'de yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde Yüzeysel damar yoğunluğu için SCUBE-1 ölçümü ile VD-fovea ve VD-Temporal ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde, VD-süperior ölçümü arasında da ters yönde orta düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür. Derin damar yoğunluğu için ise IL-6 ölçümü ile VD-Nazal ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde ve NO ölçümü ile VD-temporal ölçümü arasında da ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 19: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
RSLK									
Average	r	-0.116	0.336	0.140	0.104	0.198	0.067	0.267	-0.060
	p	0.542	0.069	0.459	0.585	0.295	0.726	0.154	0.753
Inferior	r	-0.020	0.144	0.095	-0.210	0.015	-0.111	0.068	-0.130
	p	0.915	0.447	0.619	0.265	0.937	0.561	0.719	0.494
Süperior	r	-0.091	0.114	0.182	0.120	0.076	0.179	0.109	-0.233
	p	0.631	0.549	0.337	0.527	0.690	0.343	0.565	0.214
Nazal	r	-0.101	**-0.453**	**-0.383**	0.114	-0.007	0.145	0.062	-0.036
	p	0.596	**0.012**	**0.037**	0.547	0.971	0.445	0.745	0.848
Temporal	r	-0.147	0.137	0.156	-0.001	0.048	0.020	0.188	0.069
	p	0.439	0.470	0.410	0.994	0.801	0.918	0.319	0.716

* r: Korelasyon katsayısı

PES hasta grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile RSLK ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 19'da yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde Nazal ölçüm ile i-NOS ve SCUBE-1 ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 20: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Peripapiller Koroid Kalınlık									
Nazal	r	0.157	0.072	0.171	0.268	0.152	-0.106	0.065	0.105
	p	0.408	0.704	0.365	0.152	0.422	0.577	0.731	0.582
Superonazal	r	0.151	0.124	-0.040	0.210	0.226	-0.143	0.089	0.063
	p	0.425	0.514	0.833	0.264	0.231	0.450	0.640	0.740
Superotemporal	r	0.049	0.043	0.198	0.137	0.344	0.168	0.276	-0.015
	p	0.796	0.821	0.294	0.471	0.063	0.375	0.140	0.937
Temporal	r	0.056	0.087	0.123	0.124	0.317	0.186	0.182	0.069
	p	0.769	0.648	0.518	0.515	0.088	0.325	0.335	0.718
Inferotemporal	r	0.231	-0.091	0.088	0.172	0.189	0.085	0.053	0.050
	p	0.220	0.633	0.645	0.363	0.318	0.617	0.783	0.763
Inferonozal	r	0.016	0.094	0.006	0.109	0.176	0.067	**0.439**	-0.013
	p	0.935	0.620	0.976	0.565	0.351	0.725	**0.015**	0.956

* r: Korelasyon katsayısı

PES grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile Peripapiller koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 20'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde GSH ölçümü ile inferonazal ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 21: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Makular Koroid Kalınlık									
Subfoveal	r	-0.245	0.116	0.044	0.209	0.163	0.313	**0.441**	-0.183
	p	0.192	0.541	0.818	0.268	0.389	0.092	**0.015**	0.334
İnner Temporal	r	-0.176	-0.072	0.124	0.062	**-0.450**	0.348	**0.415**	-0.040
	p	0.352	0.707	0.513	0.744	**0.013**	0.060	**0.022**	0.816
Outer Temporal	r	-0.196	-0.098	0.125	0.026	**-0.457**	0.322	0.420	-0.041
	p	0.299	0.606	0.510	0.892	**0.011**	0.082	0.021	0.828
İnner Nazal	r	-0.177	0.059	-0.070	-0.268	0.102	0.236	0.146	0.046
	p	0.350	0.756	0.711	0.153	0.593	0.209	0.445	0.809
Outer Nazal	r	-0.102	0.002	0.087	-0.023	0.230	0.152	0.256	0.069
	p	0.592	0.993	0.648	0.903	0.222	0.423	0.473	0.717

* r: Korelasyon katsayısı

PES grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile makular koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 21'de yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde Galektin 3 ölçümü ile inner temporal ve outer temporal ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüş, GSH ölçümleri ile subfoveal ve inner temporal ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 22: PES Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu ve FAZÖlçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Yüzeysel Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	0.046	-0.163	0.268	0.075	-0.128	**-0.538**	-0.063	-0.080
	p	0.810	0.389	0.153	0.694	0.501	**0.002**	0.741	0.674
VD-Inferior	r	0.009	0.033	-0.096	-0.191	0.196	-0.172	0.270	-0.172
	p	0.963	0.863	0.615	0.313	0.299	0.363	0.150	0.364
VD-Süperior	r	-0.260	0.110	-0.108	-0.057	**-0.423**	-0.008	**0.453**	-0.016
	p	0.166	0.563	0.569	0.765	**0.020**	0.966	**0.012**	0.934
VD-Nazal	r	0.023	0.286	-0.228	-0.113	0.297	-0.350	0.227	0.043
	p	0.903	0.126	0.226	0.553	0.111	0.058	0.228	0.823
VD-Temporal	r	0.111	0.056	0.043	-0.089	0.300	-0.060	0.267	-0.065
	p	0.560	0.768	0.821	0.642	0.107	0.752	0.153	0.733
Derin Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	0.069	-0.032	0.134	0.045	-0.181	**-0.451**	0.006	-0.047
	p	0.717	0.866	0.480	0.814	0.339	**0.012**	0.973	0.807
VD-Inferior	r	-0.247	0.061	-0.056	-0.068	0.200	0.304	0.252	-0.213
	p	0.188	0.751	0.770	0.721	0.288	0.103	0.179	0.259
VD-Süperior	r	-0.295	**-0.396**	0.034	-0.058	**-0.398**	0.064	0.196	0.075
	p	0.113	**0.030**	0.858	0.760	**0.029**	0.737	0.298	0.695
VD-Nazal	r	-0.184	-0.058	-0.142	-0.083	0.133	-0.049	0.069	-0.099
	p	0.331	0.760	0.455	0.664	0.485	0.796	0.719	0.602
VD-Temporal	r	-0.130	0.010	0.097	-0.143	0.260	0.264	0.330	-0.182
	p	0.495	0.959	0.611	0.451	0.166	0.158	0.075	0.336
FAZ									
FAZ yüzeysel	r	0.157	0.075	**0.363**	-0.026	0.010	**0.424**	0.047	-0.054
	p	0.408	0.695	**0.048**	0.893	0.956	**0.020**	0.805	0.778
FAZ derin	r	0.036	0.010	-0.304	0.004	0.050	-0.183	0.070	-0.024
	p	0.850	0.960	0.103	0.982	0.794	0.333	0.714	0.899

* r: Korelasyon katsayısı

PES grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile damar yoğunluğu ve FAZ ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 22'de yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde Yüzeysel damar yoğunluğu için Galektin 3 ölçümü ile VD süperior arasında ters yönde düşük düzeyde, MDA ölçümü ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde ve GSH ölçümü ile VD-superior ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde ilişki olduğu gözlenmiştir. Derin damar yoğunluğu için i-NOS ölçümü ile VD-süperior ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde, Galektin 3 ölçümü ile VD süperior ölçümü arasında ters

yönde düşük, MDA ölçümü ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir. FAZ yüzeysel ölçümü ile SCUBE-1 arasında doğrusal yönde düşük düzeyde ve MDA ölçümü ile de doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 23: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile RSLK Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
RSLK									
Average	r	0.102	-0.358	0.082	-0.145	0.106	0.275	-0.219	0.166
	p	0.626	0.079	0.697	0.488	0.616	0.183	0.293	0.429
Inferior	r	-0.151	-0.154	-0.053	-0.201	0.035	0.201	-0.096	0.082
	p	0.472	0.461	0.803	0.336	0.869	0.335	0.648	0.696
Süperior	r	0.019	-0.282	-0.120	0.002	-0.048	0.184	-0.270	0.240
	p	0.930	0.173	0.567	0.992	0.821	0.378	0.191	0.247
Nazal	r	0.001	**-0.403**	0.058	-0.247	-0.116	0.114	-0.311	0.260
	p	0.995	**0.046**	0.784	0.234	0.580	0.587	0.130	0.209
Temporal	r	0.261	-0.072	0.263	-0.116	0.076	0.285	-0.284	0.186
	p	0.207	0.732	0.204	0.580	0.717	0.168	0.169	0.374

* r: Korelasyon katsayısı

PXG grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile RSLK ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 23'de yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde i-NOS ölçümü ile Nazal ölçüm arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 24: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Peripapiller Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Peripapiller Koroid Kalınlık									
Nazal	r	-0.311	0.145	0.015	**-0.472**	0.186	-0.101	0.411	0.264
	p	0.131	0.491	0.945	**0.017**	0.372	0.632	0.041	0.202
Superonazal	r	-0.218	0.110	-0.001	-0.294	0.114	-0.206	**0.651**	**0.421**
	p	0.296	0.600	0.995	0.154	0.587	0.323	**0.002**	**0.036**
Superotemporal	r	-0.088	0.012	0.080	0.095	0.095	**-0.644**	**0.419**	-0.088
	p	0.674	0.953	0.703	0.651	0.652	**0.001**	**0.037**	0.674
Temporal	r	-0.118	-0.031	-0.040	0.091	-0.004	-0.318	**0.529**	0.342
	p	0.575	0.885	0.848	0.674	0.986	0.121	**0.006**	0.094
Inferotemporal	r	-0.323	-0.118	0.028	0.266	0.012	-0.128	0.137	**0.445**
	p	0.115	0.573	0.893	0.198	0.953	0.543	0.514	**0.026**
Inferonozal	r	-0.379	0.103	0.012	0.136	-0.089	-0.153	0.180	**0.624**
	p	0.062	0.623	0.956	0.518	0.674	0.466	0.390	**0.001**

* r: Korelasyon katsayısı

PXG grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile Peripapiller koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 24'te yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde IL-6 ölçümü ile nazal ölçüm arasında ters yönde düşük düzeyde, MDA ölçümü ile superotemporal ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde, GSH ölçümü ile superotemporal ölçümü arasında doğrusal yönde orta, superonazal ve temporal ölçümleri arasında doğrusal yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür. Ayrıca NO ölçümü ile superonazal ve inferotemporal ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde, inferonazal ölçümü arasında yine doğrusal yönde düşük düzeyde ilişki görülmüştür.

Tablo 25: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Makular Koroid Kalınlık Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Makular Koroid Kalınlık									
Subfoveal	r	-0.287	-0138	0.032	-0.073	0.247	-0.190	0.200	-0.010
	p	0.165	0.509	0.879	0.727	0.234	0.364	0.364	0.963
İnner Temporal	r	**-0.459**	-0.243	0.001	-0.089	0.242	-0.311	0.166	0.083
	p	**0.021**	0.242	0.996	0.674	0.224	0.130	0.429	0.694
Outer Temporal	r	**-0.448**	-0.211	0.016	-0.139	0.258	-0.263	0.268	0.184
	p	**0.025**	0.311	0.938	0.507	0.212	0.205	0.195	0.380
İnner Nazal	r	-0.184	0.078	-0.014	-0.120	0.329	-0.240	**0.527**	0.204
	p	0.379	0.709	0.945	0.568	0.108	0.247	**0.007**	0.328
Outer Nazal	r	-0.129	-0.179	-0.021	-0.152	0.333	-0.327	**0.738**	**0.437**
	p	0.538	0.593	0.919	0.468	0.104	0.110	**0.001**	**0.029**

* r: Korelasyon katsayısı

PXG grubunda yer alan bireylerin serum biyobelirteç ölçümleri ile Makular koroid kalınlık ölçümleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonucu Tablo 25'te yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde yaş ile inner ve outer temporal ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde, NO ile outer nazal ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde, ayrıca GSH doğrusal yönde inner nazalle orta düzeyde, outer nazalle kuvvetli düzeyde bir ilişki içinde olduğu görülmüştür.

Tablo 26: PXG Grubunda Yaş ve Serum Biyobelirteçler ile Damar yoğunluğu veFAZ Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

		Yaş	i-NOS	SCUBE-1	IL-6	Galektin 3	MDA	GSH	NO
Yüzeysel Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	0.043	0.066	-0.020	0.304	0.181	-0.375	0.188	**-0.479**
	p	0.839	0.753	0.924	0.140	0.387	0.065	0.368	**0.015**
VD-Inferior	r	-0.145	-0.386	-0.117	-0.006	0.100	-0.277	-0.020	0.091
	p	0.488	0.057	0.578	0.978	0.636	0.180	0.924	0.665
VD-Süperior	r	0.145	-0.298	0.189	0.137	-0.292	**-0.571**	-0.054	0.179
	p	0.488	0.148	0.365	0.514	0.157	**0.003**	0.798	0.392
VD-Nazal	r	-0.072	**-0.624**	0.078	-0.024	0.044	-0.372	0.008	0.081
	p	0.734	**0.001**	0.711	0.910	0.835	0.067	0.968	0.702
VD-Temporal	r	0.105	-0.305	-0.112	0.163	-0.050	-0.394	0.240	0.030
	p	0.619	0.139	0.595	0.437	0.812	0.051	0.248	0.888
Derin Damar yoğunluğu									
VD-Fovea	r	-0.023	**-0.454**	0.055	0.421	0.254	**-0.481**	-0.013	-0.074
	p	0.912	**0.023**	0.794	0.063	0.221	**0.015**	0.951	0.726
VD-Inferior	r	-0.023	-0.393	-0.192	0.250	-0.129	**-0.434**	-0.169	-0.263
	p	0.912	0.052	0.357	0.228	0.539	**0.030**	0.420	0.203
VD-Süperior	r	-0.042	**-0.515**	-0.168	0.291	-0.045	-0.377	-0.122	-0.044
	p	0.843	**0.008**	0.422	0.158	0.829	0.063	0.562	0.835
VD-Nazal	r	-0.084	-0.077	0.103	-0.212	0.059	-0.076	0.140	0.062
	p	0.689	0.716	0.623	0.310	0.779	0.718	0.505	0.769
VD-Temporal	r	-0.086	0.013	-0.108	-0.086	-0.102	**-0.507**	0.073	-0.201
	p	0.683	0.952	0.607	0.682	0.629	**0.010**	0.730	0.336
FAZ									
FAZ yüzeysel	r	-0.135	0.239	0.203	-0.282	0.069	0.194	-0.039	**0.428**
	p	0.520	0.249	0.331	0.173	0.742	0.353	0.854	**0.033**
FAZ derin	r	-0.132	**0.466**	-0.095	-0.118	-0.004	0.166	0.007	0.175
	p	0.530	**0.019**	0.651	0.574	0.985	0.427	0.972	0.402

* r: Korelasyon katsayısı

Tablo incelendiğinde Yüzeysel damar yoğunluğu için i-NOS ölçümü ile VD-Nazal ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde, MDA ölçümü ile VD-superior ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde ve NO ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Derin damar yoğunluğu için ise i-NOS ile VD-fovea arasında ters yönde düşük düzeyde, VD-superior ölçümü arasında yine ters yönde orta düzeyde ilişki tespit edilmiştir. MDA ölçümü ile VD-fovea ve VD-inferior arasında ters yönde düşük düzeyde, VD-temporal arasında yine ters yönde orta düzeyde bir ilişki, FAZ yüzeysel ölçümü ile NO ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde ve FAZ derin ile i-NOS arasında doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 27: Gruplar arası Ortalama RSLK Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi

Katsayılar								
	Model	Standartlaştırılmamış katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar	t-değeri	p-değeri	%95 Güven aralığı	
		β	St. Hata	B			Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Sabit	**102,427**	**9,139**		**11,208**	**<0,001**	**83,226**	**121,627**
	i-NOS	-0,914	0,774	-0,267	-1,180	0,253	-2,540	0,713
	SCUBE-1	1,504	2,846	0,137	0,529	0,604	-4,474	7,483
	IL-6	-0,523	0,929	-0,135	-0,563	0,580	-2,475	1,428
	Galektin 3	0,333	0,409	0,182	0,814	0,426	-0,526	1,192
	MDA	0,324	0,560	0,149	0,580	0,569	-0,851	1,500
	GSH	-9,567	8,882	-0,264	-1,077	0,296	-28,227	9,094
PES	Sabit	**74,167**	**19,172**		**3,869**	**0,001**	**34,507**	**113,827**
	i-NOS	1,656	2,567	0,127	0,645	0,525	-3,655	6,967
	SCUBE-1	3,462	2,621	0,256	1,321	0,199	-1,960	8,884
	IL-6	0,431	1,254	0,070	0,344	0,734	-2,163	3,025
	Galektin 3	0,154	0,999	0,032	0,154	0,879	-1,912	2,220
	MDA	0,012	0,360	0,007	0,034	0,973	-0,732	0,756
	GSH	37,844	26,297	0,289	1,439	0,164	-16,555	92,242
PXG	Sabit	**75,949**	**29,762**		**2,552**	**0,020**	**13,422**	**138,476**
	i-NOS	**-5,816**	**2,483**	**-0,561**	**-2,342**	**0,031**	**-11,031**	**-0,600**
	SCUBE-1	-0,638	3,286	-0,023	-0,132	0,897	-7,017	8,293
	IL-6	-4,877	3,358	-0,319	-1,516	0,146	-12,160	1,951
	Galektin 3	-1,201	2,203	-0,119	-0,545	0,592	-5,829	3,426
	MDA	1, 377	0,715	0,421	1,927	0,070	-0,124	2,878
	GSH	4,071	37,232	0,026	0,109	0,914	-74,152	82,293

Bağımlı değişken:RSLT ortalamaları
Kontrol grubu: $R^2$0.170; p=0.716
PESgrubu:$R^2$0.174P=0.574
PXG grubu: R^2 0.471, p=0.049

Çalışma kapsamındaki kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde ortalama RSLK ölçümüne serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelendiği Lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 27'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; kontrol ve PES grubunda ortalama RSLK ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi incelendiği modeller istatistikselaçıdan anlamlı bulunmamıştır. PXG grubunda ise ortalama RSLK ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ve diğer parametrelerin etkisi sabit kaldığında i-NOS ölçümündeki artış RSLK ölçümünde 5.816 birimlik azalışa neden olduğu görülmüştür.

Tablo 28: Gruplar arası Ortalama Yüzeysel Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi

	Model	Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t-değeri	p-değeri	%95 güven aralığı	
		β	St. Hata	B			Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Sabit	**50.457**	**4.784**		**10.548**	**<0.001**	**40.407**	**60.507**
	i-NOS	0.533	0.405	0.281	1.316	0.205	-0.318	1.385
	SCUBE-1	-3.027	1.490	-0.498	-2.032	0.057	-6.156	0.103
	IL-6	-0.121	0.486	-0.056	-0.249	0.806	-1.143	0.900
	Galektin 3	0.007	0.214	0.007	0.032	0.975	-0.443	0.456
	MDA	-0.350	0.293	-0.289	-1.196	0.247	-0.966	0.265
	GSH	-1.282	4.649	-0.064	-0.276	0.786	-11.050	8.485
PES	Sabit	**27.868**	**5.240**		**5.318**	**0.000**	**17.027**	**38.708**
	i-NOS	1.002	0.702	0.274	1.428	0.167	-0.449	2.454
	SCUBE-1	-0.135	0.716	-0.035	-0.188	0.853	-1.617	1.347
	IL-6	-0.040	0.343	-0.023	-0.117	0.908	-0.749	0.669
	Galektin 3	0.131	0.273	0.096	0.480	0.635	-0.434	0.696
	MDA	0.048	0.098	0.093	0.492	0.627	-0.155	0.252
	GSH	10.669	7.188	0.289	1.484	0.151	-4.200	25.539
PXG	Sabit	39.741	2.871		13.844	<0.001	33.710	45.772
	i-NOS	**-0.786**	**0.232**	**-0.570**	**-3.382**	**0.003**	**-1.274**	**-0.298**
	SCUBE-1	0.016	0.349	0.006	0.045	0.964	-0.718	0.750
	IL-6	-0.206	0.321	-0.097	-0.641	0.530	-0.880	0.469
	Galektin 3	0.101	0.211	0.075	0.478	0.638	-0.342	0.543
	MDA	**-0.246**	**0.077**	**-0.507**	**-3.187**	**0.005**	**-0.408**	**-0.084**
	GSH	3.069	3.597	0.149	0.853	0.405	-4.486	10.626

Bağımlı değişken:Yüzeysel damar yoğunluğu ortalaması;
Kontrol grubu; R^2 0.261, p=0.421
PES grubu R^2:0.222, p=0.397
PXG grubu: R^2 0.662 p=0.002

Çalışma kapsamındaki kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde ortalama yüzeysel damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelendiği Lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 28'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; kontrol ve PES grubunda ortalama yüzeysel damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi incelendiği modeller istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. PXG grubunda ise ortalama yüzeysel damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ve diğer parametrelerin etkisi sabit kaldığında i-NOS ölçümündeki artış yüzeysel damar yoğunluğu ölçümünde 0.786 birimlik azalışa neden olurken, MDA ölçümündeki değişim ise yüzeysel damar yoğunluğu ölçümünde 0.246 birimlik azalışa neden olduğu görülmüştür.

Tablo 29: Gruplar arası Ortalama Derin Damar yoğunluğu Ölçümüne Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin İncelenmesi

Model		Standartlaştırılmamış katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar			%95 Güven aralığı	
		β	St. Hata	B	t-değeri	p-değeri	Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Sabit	**45.152**	**3.253**		**13.882**	**<0.001**	**38.319**	**51.986**
	i-NOS	0.047	0.276	0.036	0.172	0.865	-0.532	0.626
	SCUBE-1	-1.130	1.013	-0.267	-1.115	0.279	-3.257	0.998
	IL-6	-0.334	0.331	-0.223	-1.011	0.325	-1.029	0.360
	Galektin 3	-0.164	0.145	-0.231	-1.126	0.275	-0.469	0.142
	MDA	-0.228	0.199	-0.270	-1.147	0.266	-0.647	0.190
	GSH	-3.792	3.161	-0.271	-1.200	0.246	-10.434	2.849
PES	Sabit	**31.138**	**4.937**		**6.307**	**<0.001**	**20.925**	**41.350**
	i-NOS	0.399	0.661	0.116	0.604	0.552	-0.968	1.767
	SCUBE-1	-0.572	0.675	-0.160	-0.848	0.405	-1.968	0.824
	IL-6	-0.215	0.323	-0.132	-0.666	0.512	-0.883	0.453
	Galektin 3	0.269	0.257	0.210	1.048	0.306	-0.262	0.801
	MDA	0.118	0.093	0.241	1.269	0.217	-0.074	0.309
	GSH	4.933	6.771	0.143	0.729	0.474	-9.075	18.940
PXG	Sabit	**46.218**	**4.308**		**10.729**	**<0.001**	**37.167**	**55.269**
	i-NOS	**-0.977**	**0.349**	**-0.559**	**-2.802**	**0.012**	**-1.710**	**-0.245**
	SCUBE-1	0.050	0.524	0.016	0.096	0.925	-1.051	1.151
	IL-6	-0.786	0.482	-0.291	-1.633	0.120	-1.798	0.226
	Galektin 3	-0.100	0.316	-0.059	-0.316	0.755	-0.764	0.564
	MDA	**-0.261**	**0.116**	**-0.423**	**-2.251**	**0.037**	**-0.504**	**-0.017**
	GSH	0.903	5.398	0.034	0.167	0.869	-10.438	12.244

Bağımlı değişken: Derin Damar Yoğunluğu ortalaması;
Kontrol grubu: $R^{2:}$0.546, p=0.318
PES grubu: $R^{2:}$ 0.463, p=0.422
PXG grubu: $R^{2:}$0.726, p=0.022

Çalışma kapsamındaki kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde ortalama derin damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelendiği Lineer regresyonanalizi sonuçları Tablo 29'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; kontrol ve PES grubunda ortalama derin damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi incelendiği modeller istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. PXG grubunda ise ortalama derin damar yoğunluğu ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ve diğerparametrelerin etkisi sabit kaldığında e-NOS ölçümündeki artış derin damar yoğunluğu ölçümünde 0.977 birimlik azalışa neden olurken, MDA ölçümündeki değişim ise derin damar yoğunluğu ölçümünde 0.261 birimlik azalışa neden olduğu görülmüştür.

Tablo 30: Gruplar arası Ortalama Peripapiller Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin incelenmesi

Model		Standartlaştırılmamış katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar	t-değeri	p değeri	%95 güven aralığı	
		β	St. Hata	B			Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Sabit	**105.678**	**18.624**		**5.674**	**<0.001**	**74.767**	**157.373**
	i-NOS	-1.746	1.578	-0.219	-1.109	0.282	-5.982	1.017
	SCUBE-1	7.876	5.799	0.309	1.358	0.191	-4.474	7.483
	IL-6	1.198	1.893	0.133	0.633	0.535	-6.137	19.584
	Galektin 3	0.834	0.833	0.196	1.001	0.330	-0.923	2.771
	MDA	2.893	1.140	0.568	2.537	0.071	0.387	5.444
	GSH	-10.575	18.101	-0.125	-0.584	0.556	-55.039	25.244
PES	Sabit	**52.356**	**47.598**		**1.100**	**0.293**	**-78.570**	**159.409**
	i-NOS	2.421	6.374	0.073	0.380	0.708	-15.404	16.462
	SCUBE-1	5.516	6.507	0.161	0.848	0.405	-5.291	27.242
	IL-6	4.549	3.113	0.291	1.461	0.157	-2.863	12.700
	Galektin 3	4.265	2.479	0.347	1.720	0.099	-0.334	12.061
	MDA	0.702	0.893	0.150	0.786	0.440	-1.051	3.414
	GSH	-11.341	65.287	-0.034	-0.174	0.864	-199.917	126.502
PXG	Sabit	**29.153**	**58.636**		**0.497**	**0.625**	**-129.753**	**200.075**
	i-NOS	-0.118	4.747	-0.006	-0.025	0.980	-13.390	14.122
	SCUBE-1	0.041	7.134	0.001	0.006	0.995	-17.234	23.144
	IL-6	-0.053	6.557	-0.002	-0.008	0.994	-14.106	23.111
	Galektin 3	0.730	4.300	0.037	0.170	0.867	-10.171	14.238
	MDA	3.712	1.575	0.525	2.356	0.060	-1.958	5.960
	GSH	-45.056	73.646	-0.150	-0.613	0.547	-299.006	113.616

Bağımlı Değişken: Peripapiller koroid kalınlık ortalaması;
Kontrol grubu: R^2: 0.546; p=0.318
PES grubu: R^2: 0.463; p=0.422
PXG grubu: R^2: 0.726; p=0.562

Çalışma kapsamındaki kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde ortalama peripapiller koroid kalınlık ortalama ölçümüne serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelendiği Lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 30'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplarda ortalama peripapiller koroid kalınlık ortamala ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi incelendiği modeller istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 31: Gruplar arası Ortalama Makuler Koroid Kalınlıklarına Serum Biyobelirteç Ölçümlerinin Etkisinin incelenmesi

Model		Standartlaşırılmış katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar	t-değeri	p değeri	%95 güven aralığı	
		β	St. Hata	B			Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Sabit	**200.634**	**33.967**		**5.907**	**<0.001**	**129.271**	**271.997**
	i-NOS	-2.805	2.878	-0.203	-0.975	0.343	-8.851	3.241
	SCUBE-1	5.096	10.577	0.115	0.482	0.636	-17.125	27.316
	IL-6	0.011	3.453	0.001	0.003	0.997	-7.243	7.265
	Galektin 3	-2.652	1.519	-0.358	-1.745	0.098	-5.843	0.540
	MDA	2.403	2.080	0.272	1.156	0.263	-1.965	6.772
	GSH	35.764	33.013	0.244	1.083	0.293	-33.592	105.121
PES	Sabit	**87.276**	**70.410**		**1.240**	**0.228**	**-58.377**	**232.930**
	i-NOS	-2.696	9.428	-0.051	-0.286	0.778	-22.199	16.808
	SCUBE-1	4.636	9.626	0.084	0.482	0.635	-15.276	24.547
	IL-6	1.636	4.605	0.065	0.355	0.726	-7.889	11.161
	Galektin 3	6.724	3.668	0.338	1.833	0.080	-0.862	14.311
	MDA	2.822	1.321	0.371	2.136	0.064	0.088	5.555
	GSH	91.067	95.576	0.169	0.943	0.356	-108.716	290.850
PXG	Sabit	**106.463**	**68.834**		**1.547**	**0.139**	**-33.115**	**249.174**
	i-NOS	-4.232	5.572	-0.178	-0.759	0.457	-16.717	6.829
	SCUBE-1	-0.738	8.374	-0.017	-0.088	0.931	-17.015	17.544
	IL-6	-5.765	7.697	-0.157	-0.749	0.464	-23.043	8.810
	Galektin 3	7.932	5.048	0.343	1.571	0.134	-2.759	18.132
	MDA	2.009	1.849	0.240	1.086	0.292	-1.310	5.467
	GSH	-115.145	86.254	-0.324	-1.335	0.199	-288.484	64.665

Bağımlı Değişken: Makular koroid kalınlık ortalaması;
Kontrol grubu: R^2: 0.546; p=0.318
PES grubu: R^2: 0.463; p=0.422
PXG grubu: R^2: 0.726; p=0.486

Çalışma kapsamındaki kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde ortalama maküler koroid kalınlık ortalama ölçümüne serum biyobelirteç ölçümlerinin etkisinin incelendiği Lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 31'de yer

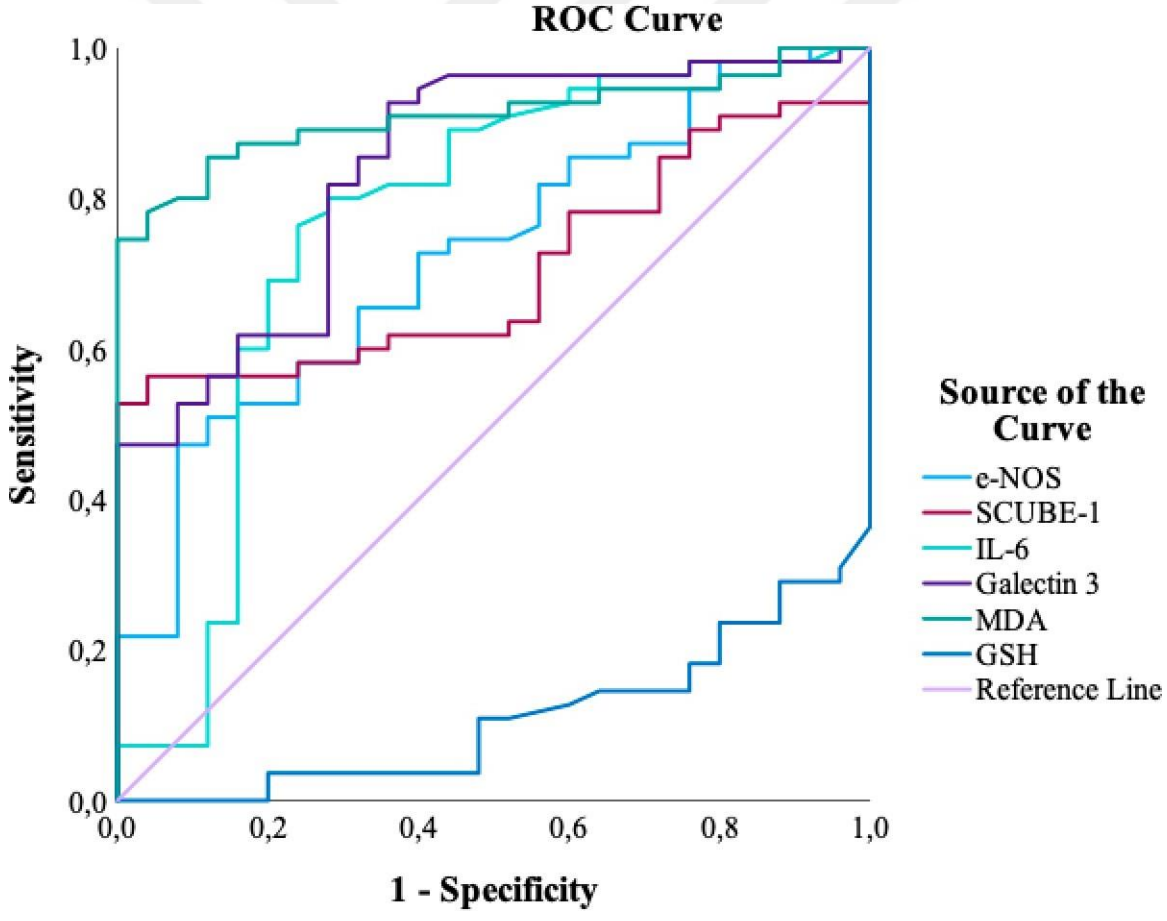
almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplarda ortalama maküler koroid kalınlık ortamala ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi incelendiği modeller istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 32: Hastalığın Serum Biyobelirteç Parametrelerine İlişkin ROC Analizi Sonucu

Risk Faktörü	AUC (%95 GA)	Sınır	p-değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
i-NOS	**0.723 (0.609-0.838)**	**>5.81**	**0.001**	**47.3**	**92.0**
SCUBE-1	**0.705 (0.594-0.816)**	**>2.22**	**0.003**	**52.7**	**100.0**
IL-6	**0.766 (0.637-0.895)**	**>0.98**	**<0.001**	**76.4**	**76.0**
Galektin 3	**0.843 (0.752-0.933)**	**>6.12**	**<0.001**	**92.7**	**64.0**
MDA	**0.909 (0.846-0.973)**	**>16.36**	**<0.001**	**74.5**	**100.0**
GSH	**0.890 (0.822-0.958)**	**≤0.25**	**<0.001**	**70.9**	**96**

Bireylerde hastalık gelişmesinin e-NOS, SCUBE-1, IL-6, Galektin 3, MDA ve GSH serum biyobelirteçleri bakımından ayırıcı etkisinin incelenmesi için yapılan ROC eğrisi sonuçları Şekil 16'da yer almaktadır.

i-NOS için eğri altından kalan alan %72,3 bulunurken, sınır değerin 5,81 olduğu belirlenmiştir. Diğer parametreler için eğri altında kalan alan ve sınır değerleri sırasıyla; SCUBE-1 için %70,5 ve 2,22, IL-6 için %76,6 ve 0,98, Galektin 3 için %84,3 ve 6,12, MDA için %90,9 ve 16,36 ve GSH için ise %89 ve 0,25 olduğu belirlenmiştir. Eğri altında kalan alan tanı testinin ayırma yeteneğinin istatistiksel olarak önemini göstermektedir. Bizim çalışmamızda değerlendirilen tanı testi bireylerin hasta olması olduğundan, i-NOS, SCUBE-1 ve IL-6 için bulunan değerin orta düzeyde (%70-%80), Galektin 3 ve GSH için iyi düzeyde (%80-%90) ve MDA için de mükemmel düzeyde (%90-%100) ayırma yeteneği olduğu belirlenmiştir.



Şekil 22: Hastalığın Serum Biyobelirteç Parametrelerine İlişkin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

PES anormal fibriller ekstraselüler materyalin intraoküler ve sistemik progresif birikimi ile karakterize yaşa bağlı ve karmaşık bir bozukluktur [1,6] Lens epiteli, iris, siliyer epitel ve trabeküler ağ hücreleri tarafından üretildiği öne sürülen PEM'in göz ve göz dışı vücudun pek çok farklı bölgelerinde birikimi gösterilmiştir [3]. PES'in patogenezinde çevresel faktörler, genetik, inflamasyon, oksidatif stres, iskemi, hipoksi ve bazı moleküllerin artışı gibi birçok faktör olmasına rağmen, hala patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Glokom gibi ganglion hücrelerinin kaybıyla karakterize hastalıklarda RSLK kalınlığı azalır. RSLK kalınlığının ölçümü glokomun erken tanı ve takibinde yardımcıdır. Görme alanı defektinin başlangıcından önce RSLK kalınlığındaki düşüşler, glokomun ilerlediğini düşündürebilir ve erken tanı ve tedaviyi mümkün kılabilir. Bizim çalışmamızda PXG grubunda RSLK kalınlığı tüm kadranlarda diğer iki gruba göre anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir. Demircan ve arkadaşları da PES-PXG ve kontrol grubuyla yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımızla aynı sonuçlara ulaşmışlardır [142]. Özge ve arkadaşları, aynı zamanda Moghimi ve arkadaşları aynı gruplarla yaptığı çalışmalarda PES grubu ve kontrol grubu arasında inferotemporal kadranın anlamlı kalınlık farkı hariç aynı sonuçları saptamışlardır [143,193]. Yapılan tüm çalışmalarda PXG grubu ile kontrol grubu arasında beklendiği gibi anlamlı kalınlık farkı ölçülmüştür ancak PES grubu ile kontrol grupları arasında farklı sonuçlar mevcuttur. Yüksel ve arkadaşları inferior ve superior kadranlarda [194], Özmen ve arkadaşları inferior ve ortalama kadranlarda [195] PES grubunda kontrol grubuna göre RSLK'da anlamlı incelme saptamışlardır. Yüksel ve arkadaşlarının anlamlı fark bulduğu inferior ve superior kadranlar ve Özmen ve arkadaşlarının anlamlı fark tespit ettiği inferior kadran optik sinir başının glokomdan etkilenme sırasına uygundur. Bazı çalışmalarda bizim sonuçlarımız gibi PES-kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmazken bazı çalışmalarda anlamlı farkın tespit edilmesi bahsi geçen tüm çalışmalarda PES grubunun evrelendirilmemiş olmasıyla ilgili olabilir. Çalışmamız korelasyon sonuçlarında PES grubunda Nazal ölçüm ile i-NOS ($p=0.012$) ve SCUBE-1($p=0.037$) ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde bir

ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 19). PXG grubunda ise i-NOS ölçümü ile Nazal ölçüm arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür (p=0.046) (Tablo 23). Ayrıca regresyon analizimizde PXG grubunda ortalama RSLK ölçümüne serum biyobelirteçlerin etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ve diğer parametrelerin etkisi sabit kaldığında i-NOS ölçümündeki artış RSLK ölçümünde 5.816 birimlik azalışa neden olduğu görülmüştür (p=0.011) (Tablo 27). İskemik ve hipoksik biyobelirteçlerin optik disk başının beslenmesini bozması sebebiyle RSLK üzerine etkileri negatif yöndedir. SCUBE-1 ve i-NOS'un PES'in patogenezinde yer alan iskemik, inflamatuar ve oksidatif stres sebeplerini destekler nitelikte ters yönde ilişki içinde olması ve i-NOS'un RSLK değerinde azalmaya sebep vermesi PXG'nin optik disk başının beslenmesini iskemik ve hipoksik durumlarla bozduğunu göstermektedir.

PES ve PXG gruplarında retrobulber akımın bozulduğu ve dolayısıyla optik diskin beslenmesinin bozulduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Repo ve arkadaşları PES hastalarında oftalmik arterin direnç indeksinin yüksek olduğunu bulmuşlardır [196]. Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PES grubunda kontrol grubuna göre santral retinal arterin sistolik akım hızını düşük, son diyastolik hızı santral retinal arter ve kısa posterior temporal siliyer arterde düşük olarak bulmuşlardır. PXG grubunda ise yine kontrol grubuna göre sistolik ve diyastolik akım hızlarını ölçtükleri tüm damalarda düşük olarak saptamışlardır. PES ve PXG grupları arasında da oftalmik ve kısa posterior siliyer arterde sistolik hızlarını PXG grubunda daha düşük olacak şekilde ölçmüşlerdir [137]. Yazarlar bu değişikliklerin PEM'in damar duvarlarında birikip damarların akım hızlarını ve direnç indekslerini değiştirmesiyle ilgili olduğunu söylemişlerdir. PXG grubunda bazı farklı retrobulber dinamiklerin değiştiğini belirten çalışmalar da yapılmıştır [197,198]. Peripapiller koroid kalınlıkları için de çalışmalar yapılmıştır. Moghimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inferonazal, inferotemporal ve temporal peripapiller koroid kalınlıkları PXG-PES grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmuştur. PXG-kontrol grubu arasında ise tüm kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır [193]. Yazarlar koroid kalınlığının incelmesini PEM birikiminin vasküler yatakta kan akışını bozmasına bağlı olabileceğini, ayrıca PXG grubu en ince olmak üzere PES ve kontrol grubu da sıralı olacak şekilde lamina kribroza kalınlığını ince

bulmuş ve bu sonucun da koroidal beslenmeyi bozduğunu belirtmişlerdir. Un ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada da peripapiller koroid kalınlıklarının PES grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha ince olduğunu bulmuşlardır. Asimetrik tutulan hastaların PES'ten etkilenmeyen gözleriyle sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bu da PES materyalinin tek başına peripapiller koroid kalınlıklarına etki gösterdiğini belirtmişlerdir [199]. Optik sinir başının laminar bölgesinin büyük bir kısmını arka siliyer arterler sağlasa da, optik diskin prelaminar bölgesi ve yüzeyi öncelikli olarak peripapiller koroid tarafından beslenir [200]. Bu nedenle koroidal dolaşımın glokomatöz optik nöropati patofizyolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda peripapiller koroid kalınlıklarının nazal, superonazal ve inferonazal alanlarda PXG hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olacak şekilde daha ince olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Temporal, superotemporal ve inferotemporal alanlarda ise tüm gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$). PXG hasta grubunda peripapiller koroid kalınlığının tüm alanlarda diğer gruplara göre daha ince olması optik disk başının beslenmesinin bozulduğunu gösterir. PES ile kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkan temporal, superotemporal ve inferotemporal alanlar glokom hastalığının başlangıç seyrine uygundur, incelme sırası glokomatöz olduğu için PES grubunda da optik disk başının bahsi geçen alanlarında vaskülaritenin bozulduğunu göstermektedir. Korelasyon analizimizde PES grubunda GSH ölçümü ile inferonazal ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.015$) (Tablo 20). PXG'de IL-6 ölçümü ile nazal ölçüm arasında ters yönde düşük düzeyde ($p=0.017$), MDA ölçümü ile superotemporal ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde ($p=0.001$), GSH ölçümü ile superotemporal ölçümü arasında doğrusal yönde orta ($p=0.037$), superonazal ($p=0.002$) ve temporal ($p=0.006$) ölçümleri arasında doğrusal yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür. Ayrıca NO ölçümü ile superonazal ($p=0.036$) ve inferotemporal ($p=0.026$) ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde, inferonazal ($p=0.001$) ölçümü arasında yine doğrusal yönde düşük düzeyde ilişki görülmüştür (Tablo 24). PES'in patogenezinde yer alan iskemik, inflamatuar ve oksidatif faktörlerle ilgili biyobelirteçlerin artması ve korelasyonda ters ilişki içinde olması hipotezi destekler şekildedir. GSH'ın antioksidan seviyeyi gösterip koruyucu faktörü belirtmesi sebebi ile doğrusal yönde, NO seviyesinin ise PES'ten PXG'e ilerleyen süreçte azalması ve

korelasyonunun PXG grubunda doğrusal yönde olması hipotezi ve sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Antioksidan seviyesini gösteren GSH'ın doğrusal yönde bir ilişkisinin olması, yani koruyucu etkiye sahip olması PXG'nin patogenezindeki oksidatif stresi destekler şekildedir.

Koroid, optik sinir başını ve dış retina tabakasını besleyen, vücutta en yüksek kan akışına sahip olan damarsal bir dokudur. Göz beslenmesinin yanı sıra hacim ve sıcaklığın düzenlenmesi gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. PES ve PXG'li hastalarda koroid kalınlığı azaldığını gösteren pek çok çalışma vardır. Çalışmamızda Makular koroid kalınlıklarında subfoveal, inner nazal ve outer nazal alanlarında tüm gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmıştır ($p<0.001$**).** PXG grubunda koroid kalınlığının diğer gruplara göre daha ince ölçülmesi PXG grubunda koroidal beslenmenin bozulduğunu göstermektedir. Foveanın temporal tarafındaki koroid kalınlıklarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı ölçülmemesi bu incelmenin lokal olduğunu göstermektedir. Nazal taraftaki koroid kalınlıklarında her grup arasında anlamlı bir fark oluşmuştur. PXG ile PES grupları arasında temporal taraftaki koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark oluşmazken nazal taraftaki koroid kalınlıkları arasında oluşan anlamlı kalınlık farkının hastalığın glokomatöz evrede verdiği hasarın lokasyonunu yansıtmaktadır. PES ile kontrol grubu arasında temporal taraftaki koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir kalınlık farkı yokken nazal taraftaki koroid kalınlıkları arasında oluşan anlamlı kalınlık farkının hastalığın başlangıç etki yerini tayin etmekte bize yardımcı olmaktadır. Fovea diğer retinal dokuların aksine santral retinal arterden beslenmez, koroidten beslenir [201]. Siliyoretinal arter posterior siliyer arter ve hyaloid arterin kökünden çıkan küçük bir daldır. İnsanların belli bir yüzdesinde siliyoretinal arter varyasyonel olarak mevcuttur ve bu arter makulanın beslenmesine yardımcı olur [202]. O yüzden koroid beslenmesinin bozulduğu durumlarda foveadaki koroid kalınlığı incelebilir. PES ve PXG ile yapılan çoğu çalışmada iskemik patogenezin koroidal dolaşımı bozması sebepli foveal koroid kalınlıkları hasta gruplarında ince olarak ölçülmüştür. PES'in iskemik patogenezini destekler nitelikle çıkan bu sonuçlarla ilgili pek çok çalışma vardır.

Bazı çalışmalar sadece PES grubunu bazıları sadece PXG grubunu bazıları da her iki hasta grubunu da içermiştir. Göktaş ve arkadaşları subfoveal, foveanın nazalinde 3 mm ve foveanın temporalinde 3 mm uzaklıktaki koroid kalınlıklarını [203] Eroğlu ve arkadaşları subfoveal, foveanın nazalinde 500 ve1000 micron uzaklıktaki koroid kalınlıklarını ve foveanın temporalinde 500 ve 1000 micron uzaklıktaki koroid kalınlıklarını [204] Turan ve arkadaşları ise subfoveal koroid kalınlıklarını PES'te kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ince saptamışlardır [205]. Çalışmalarda genel olarak PES'li hastaların koroid kalınlıkları incelmiştir. Göktaş ve arkadaşları bu azalan koroid kalınlığının retina hipoksisine yol açabileceğini düşünmüşler, böylece PES'te iskemik patogenezin rolüne dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PES'li hasta grubunda kontrol grubuna göre subfoveal, inner nazal ve outer nazal mesafelerindeki koroid kalınlık alanları anlamlı olacak şekilde ince bulunmuştur. Diğer çalışmalarla bizim sonuçlarımız arasındaki farklılık PES'li hastaların hastalık evrelerinin farklı olması, ölçümü yapan kişinin tecrübesi ve ölçümlerin manuel olması sebepli olabilir. Bahsi geçen çalışmaların hepsinde koroid kalınlıkları manuel ölçülmüştür ve kalınlık verileri bir alanın değil sadece o noktanın koroid kalınlığını göstermektedir. Oysa DRI OKT Triton cihazı koroid kalınlığı sonuçlarını otomatik olarak verir ve ölçümleri tek bir noktadan değil, bahsi geçen alanın ortalamasını alarak yapar bu sebeple hata payının daha düşük olduğunu öngörmekteyiz. Sonuçlar çalışmalar arası farklılık gösterse de nazal koroid kalınlığının pek çok çalışmada ölçümler arasında en ince koroid kalınlığına sahip olması dikkate değerdir [144,203,206,207].

PES ve PXG hasta gruplarının olduğu çalışmaları incelersek; yapılan çalışmalarda makular (subfoveal, foveanın nazalinde 1500 ve 3000micron uzaklıktaki ve foveanın temporalinde 1500 ve 3000 micron uzaklıktaki koroid kalınlıkları) ve peripapiller koroid kalınlıkları ölçülen tüm noktalarda PXG grubunda kontrol hastalarına göre anlamlı olacak şekilde ince saptanmıştır [142,208]. Toptan ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada hem PES, PXG ve kontrol gruplarında makular koroid kalınlıkları incelenmiş hem de hastalıkları tanı süresine göre iki gruba ayırıp etki süresini analiz etmişlerdir. PXG grubunda diğer iki grupla karşılaştırıldığında her makular kadranda (subfoveal, nazal

taraftaki 1500 ve 3000 micron uzaklıktaki ve temporal taraftaki 1500 ve 3000 micron uzaklıktaki) koroid kalınlıkları anlamlı olarak ince ölçülmüştür [209].

PXG ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalara bakarsak; Uzun ve arkadaşları nazal taraftaki 1500 ve 3000 micron uzaklıktaki [141], Bayhan ve arkadaşları nazal taraftaki 1500 ve 3000 micron uzaklıktaki [144], başka bir çalışmada da subfoveal, temporal taraftaki 1500 micron uzaklıktaki ve nazal taraftaki 1500 micron mesafelerindeki koroid kalınlıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ince saptanmıştır. Nazal 1500 mesafesindeki koroid kalınlığı da en ince olarak bulunmuştur [206]. Bizim çalışmamızda da PXG grubu geçmiş çalışmalara paralel olacak şekilde kontrol grubuna göre subfoveal, inner ve outer nazal mesafelerinde daha ince olarak ölçülmüştür. PXG grubu ile yapılan çalışmalarda genel olarak subfoveal ve nazal taraftaki koroid kalınlıkları ince şekilde bulunmuştur. Glokomatöz optik nöropatinin optik disk başında geliştiği bilindiği için nazal taraftaki incelmenin özellikle önemli olduğunu düşünmekteyiz. Korelasyon analizimizde PES grubunda Galektin 3 ölçümü ile inner temporal (p=0.013) ve outer temporal (p=0.011) ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüş, GSH ölçümleri ile subfoveal (p=0. 015) ve inner temporal (p=0.022) ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür(Tablo 21). PXG grubunda yaş ile inner (p=0.021) ve outer temporal (p=0. 025) ölçümleri arasında ters yönde düşük düzeyde, NO ile outer nazal ölçümleri arasında doğrusal yönde düşük düzeyde (p=0.029), ayrıca GSH doğrusal yönde inner nazalle (p=0.007) orta düzeyde, outer nazalle (p=0.001) kuvvetli düzeyde bir ilişki içinde olduğu görülmüştür (Tablo 25). PXG yaşla birlikte artar, o yüzden bahsi geçen kadranlarda korelasyonun ters ilişki içinde olması beklendiği gibidir. Önceki korelasyon sonuçları gibi GSH koruyucu etki gibi doğrusal yönde, Galektin 3 gibi iskemik biyobelirteçlerin ters ilişki içinde olması PES patogenezini yine destekler şekildedir. NO serum seviyesi PXG grubunda PES grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha azdı. Dolayısıyla NO seviyesinin PXG grubunda doğrusal yönde ilişkisinin olması sonuçlarımızı destekler şekildedir.

PES ve PXG gruplarında damar yoğunluğu ve FAZ alanı araştırmaları da yapılmıştır. Bizim çalışmamızda yüzeysel damar yoğunluğu PXG grubunda en düşük olacak şekilde PES ve kontrol gruplarında kademeli olarak azalmıştır ($p<0.001$). Derin damar yoğunluğun'da ise PXG grubu diğer iki gruba göre foveal ($p<0.001$) ve inferior ($p<0.001$) kadranlarda daha düşük olarak ölçülmüştür. Yüzeysel FAZ alanında PXG grubu ile diğer gruplar arası anlamlı bir fark oluşurken ($p<0.001$) derin FAZ alanında tüm gruplar arası anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.001$) (Tablo 13). Çınar ve arkadaşları PES grubunda[147] Rebolleda ve arkadaşları ise PXG grubunda yüzeysel damar yoğunluğunun kontrol grubuna göre tüm kadranlarda azaldığını saptamışlardır [210]. Çınar ve arkadaşları ayrıca FAZ alanının, hem yüzeyel hem de derin katmanlarda kontrol grubuna kıyasla PES'li gözlerde önemli ölçüde genişlediğini göstermişlerdir [147]. PXG ve kontrol hastalarını içeren bir çalışmada parafoveal ve peripapiller damar yoğunluğu PXG hastalarında daha düşük olarak bulunmuştur. Bu düşük yoğunluk değerleri ile RSLK değerlerinin korele olduğu bulunmuş, böylelikle yapısal parametreler ile vasküler parametreler arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir [211,212]. Koroidal vasküler yoğunluk için de analizler yapılmış ve peripapiller alandaki vasküler yoğunluk kontrol, PES ve PXG grubunda kademeli olarak azalmıştır. Böylelikle PXG gelişmeden PES hastalarında da koroidin damar yoğunluğunun peripapiller alanda etkilendiğini göstermişlerdir [146]. Koroid vasküler indexi hem peripapiller hem de makular alanda inceleyen Karslıoğlu ve arkadaşları hem PES hem de PXG grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulmuşlardır. Bu vasküler indexteki düşüşü hem PES hem de PXG grubunda izlendiği için PEM'le ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. PXG ve PES grupları arasında anlamlı bir fark oluşmadığı için patolojinin glokoma ilerlemesini açıklamak için yetersiz olduğunu belirtmişlerdir [213]. Vasküler indeks ile yapılan bir başka çalışmada da peripapiller vasküler indexi PXG grubunda diğer iki gruba (PES ve sağlıklı kontrol) göre daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca PES ve kontrol grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark oluşmuştur. PEM'in CVI değerinde azalmaya sebep olacağını göstermiş, vasküler disfonksiyon için PES ve PXG grubunda CVI değerinin önemini belirtmişlerdir [214]. Hem FAZ alanındaki hem de damar yoğunluğundaki değişiklikler PES ve PXG'nin vasküler yapıları etkilediğini ve RSLK değerini incelttiğini göstermektedir.

Korelasyon analizimizde PES grubu için yüzeysel damar yoğunluğu için Galektin 3 ölçümü ile VD süperior arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.020), MDA ölçümü ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde (p=0.002) ve GSH ölçümü ile VD-superior ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde (p=0.012) ilişki olduğu gözlenmiştir. Derin damar yoğunluğu için i-NOS ölçümü ile VD-süperior ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.030), Galektin 3 ölçümü ile VD süperior ölçümü arasında ters yönde düşük (p=0.029), MDA ölçümü ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.012) ilişki olduğu tespit edilmiştir. FAZ yüzeysel ölçümü ile SCUBE-1 arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.048) ve MDA ölçümü ile de ters yönde düşük düzeyde (p=0.020) bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 22). PXG grubu için yüzeysel damar yoğunluğu için i-NOS ölçümü ile VD-Nazal ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde (p=0.001), MDA ölçümü ile VD-superior ölçümü arasında ters yönde orta düzeyde (p=0.003) ve NO ile VD-fovea ölçümü arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.015) bir ilişki saptanmıştır. Derin damar yoğunluğu için ise i-NOS ile VD-fovea arasında ters yönde düşük düzeyde (p=0.023), VD-superior ölçümü arasında yine ters yönde orta düzeyde (p=0.008) ilişki tespit edilmiştir. MDA ölçümü ile VD-fovea (p=0.015) ve VD-inferior (p=0.030) arasında ters yönde düşük düzeyde, VD-temporal arasında yine ters yönde orta düzeyde bir ilişki (p=0.010), FAZ yüzeysel ölçümü ile NO ölçümü arasında doğrusal yönde düşük düzeyde (p=0.033) ve FAZ derin ile i-NOS arasında doğrusal yönde düşük düzeyde (p=0.019) bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 26). Hem PES hem de PXG grubunda iskemik ve oksidatif stres belirteçlerinin yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakada da damar yoğunluğu ortalamaları ile ters yönde ilişki içinde olması PES patogenezini destekler şekildedir. Bu sonuçlar PES ve PXG'nin farklı katmanlardaki damar yoğunluğu üzerine olan negatif etkilerinin iskemi ve hipoksi üzerinden olduğunu göstermektedir.. Ayrıca bu negatif etki her iki grupta da izlendiği için bunun biriken PEM ile ilişkili olduğu yorumunu yaptırabilir.

IL-6, dolaylı olarak VEGF ekspresyonunu indükleyerek vasküler geçirgenliğin artmasına neden olabilen veya doğrudan endotelyal geçirgenliği artırabilen çok işlevli bir pro-inflamatuar sitokindir [215] IL-6 göz içindeki çeşitli hücreler tarafından da sentezlenir; retina pigment epitel hücreleri, kornea epitel

hücreleri, keratositler, iris ve siliyer cisim IL-6 sentezleyen yerler arasında bulunur [216]. PES'in patogenezinde inflamasyon önemli rol oynar. İnflamatuar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in PES'li hastalardaki rolünü araştıran bir çalışmada PES'li hastaların aköz hümörlerinde IL-6 ve IL-8 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla 3 kat daha fazla bulunmuştur. IL-6 ve IL-8'in, hipoksi veya orta düzeyde oksidatif strese yanıt olarak in vitro siliyer epitel hücreleri tarafından hızla fazla regüle edildiği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada; IL-6 ve IL-8'in, ECM sentezinin uyarılması, fibrojenik büyüme faktörü TGF-β1'in indüklenmesi gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Zenkel ve arkadaşları bu çalışmada IL-6 ve IL-8 düzeylerini erken evre PES'te istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulurken geç evre PES ve PXG'de fark saptamamışlardır [21]. Yıldırım ve arkadaşlarının PES'li hastalarla yaptığı araştırmalarında serum VEGF, IL-1B ve IL-6 düzeylerini analiz etmişler ve sadece IL-6 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [22]. TNF-α ve IL-6 ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise aköz hümörde IL-6 ve TNF-α seviyesi, serumda da IL-6 seviyesi erken ve geç evre PES'te kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulunmuşken, PXG grubunda IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır [29]. Bizim çalışmamızda IL-6 düzeylerini diğer çalışmalarla benzer şekilde PES grubunda, hem kontrol hem de PXG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olarak saptadık (PES grubunda 2.9±1.6 iken kontrol ve PXG gruplarında sırasıyla 1.2±1.3, 1.2±0.7 $p<0.001$). Bu durum PES'te inflamasyonun rolünü ortaya koyuyor. Bu durum da bize IL-6'nın PEM materyalinin oluşumunda katkısının olduğunu ancak PES'in PXG'ye ilerlemesinde katkısının sınırlı olduğu yorumunu yaptırabilir.

Hipoksi ve iskeminin PES'in oluşumunda önemli bir etkisi vardır. Bu sebeple pek çok araştırmacı NO düzeyiyle PES'in ilgisini çalışmıştır. Biz NO ile aynı zamanda NO gazının uyarılabilen tek formu olan i-NOS'u da birlikte çalıştık. Nitrik oksit, ya üretildiği hücre içinde hareket eden ya da üretildiği hücreden yayılıp bitişik hücreleri etkileyen kısa bir yarı ömre sahip her yerde bulunan bir sinyal molekülüdür [149]. Nitrik oksit, vasküler endotel, nöronlar, düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, trombositler ve pulmoner epitel hücreleri tarafından üretilebilir [150]. TNF-α ve interlökinler gibi

bakteriyel endotoksinler ve inflamatuar sitokinler i-NOS'u aktive eder [152]. Normal endotelin bir ürünü olan NO, normal endotelyal ve vasküler fonksiyonun temel belirleyicisidir. Enflamasyon durumlarında, damarlar tarafından NO üretimi önemli ölçüde artar ve oksidatif strese katkıda bulunur [153]. NO ve TNF-α'nın PES'in patogenezindeki rolünü araştıran bir çalışmada NO'nun aköz hümör seviyesi PXG'li hastalarda PES'li hastalara daha göre daha yüksek bulunmuştur. NO'nun serum konsantrasyonu ise PES'li hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Aköz hümördeki NO seviyesi ile PXG'nin korele olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada proinflamatuar sitokin olan TNF-α'nın aköz hümör seviyesi PES ve PXG grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Vulovic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NO'nun aköz hümördeki seviyesinin PXG ile korele olup, serum NO seviyesinin anlamlı çıkmaması sonucunu NO'nun TNF-α'yı uyararak kan damarı dilatasyonu yapıp PXG için koruyucu olduğunu belirtmişlerdir [30]. Altıntaş ve arkadaşlarının homosistein ve NO serum düzeylerinin PES, PXG, PAAG ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığı çalışmada homosistein düzeyi PES ve PXG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Homosisteinin PES ve PXG için anlamlı bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. NO düzeyleri için anlamlı bir sonuç bulmamışlardır[34]. NO'nun hem aköz hümör hem serumdaki seviyesini araştıran bir çalışmada serum seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmazken aköz hümör seviyelerinin PES ve PXG gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [217]. i-NOS, NO gazının sentataz formlarından birisidir ve uyarılabilen tek alt izoformudur. i-NOS, fizyolojik koşullar altında vasküler yapılarda normalde yoktur. Enflamasyon, sepsis veya oksidatif stres gibi patolojik durumlarda kan damarlarında ekspresyonu indüklenir [154]. Damar yapılarında i-NOS indüksiyonu, önemli bir proateroskleroz oksidanı olan peroksinitrit oluşumunu kolaylaştırır [155,156]. Bu yönüyle i-NOS'un proaterojenik olduğu düşünülmüştür [158]. Bizim çalışmamızda da serum i-NOS seviyelerini PXG ve PES grubunda kontrol grubuna göre artmış, PXG grubunda da PES grubuna göre artmış olarak bulduk. Hem PES hem de PXG'deki artmış serum i-NOS'un preaterojenik olması nedeniyle anlamlıdır. Serum NO seviyeleri arasında bir fark tespit etmedik. Bu durum NO'nun numunelerinin saklanma koşullarının ve analizinin zor olması, gaz olması ile alakalı olabilir ancak ikincil olarak uyardığı i-NOS'a da aynı çalışmada

bakmamız bu öngörülemez hata payını ortadan kaldırmaktadır. Çalışmamızdaki NO seviyelerinin anlamlı bir fark oluşturmaması ancak uyarılabilen tek formu olan i-NOS seviyelerinin anlamlı bir fark oluşturması, yine aynı çalışma gruplarıyla yapılan geçmiş çalışmalardan sadece NO'nun çalışıldığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmayan sonuçları açıklayabilir. Serum i-NOS seviyelerinin iki hasta grubunda da artması i-NOS'un hem PES oluşumunda hem de PXG'ye ilerleme sürecinde etkili olduğu yorumunu yaptırabilir. Serum NO seviyesinin analizi zor, kısa ömrü nedeniyle kısa sürede çalışılması gereken bir gazdır ve sonuçları anlık durumu izah eder [218], i-NOS ise bir sentetaz dolayısıyla enzimdir ve analizi NO'a göre daha kolay ve hata payı azdır. Serum i-NOS seviyesinin artması sentezleyeceği NO'nun eksik olduğunun bir göstergesidir. Çalışmamızda da PXG grubunda en yüksek çıkması bu grubun NO ihtiyacının en yüksek olduğunu gösterir, dolayısıyla inflamasyon, sepsis veya oksidatif streste düzeyi artan i-NOS'un çalışmamızdaki sonuçları kendi özellikleri ile uyuşmaktadır.

Oksidatif stresin PES'in patogenezinde olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Oksidatif stresin birçok biyolojik hedefinden biri olan lipitler, biyomoleküller arasında en çok hedef olan sınıfıdır. Lipid oksidasyonu, bir dizi ikincil ürüne yol açar. Bu ürünler esas olarak aldehitlerdir ve oksidatif hasarı alevlendirme kabiliyetine sahiptirler. MDA, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun başlıca ve en çok çalışılan ürünüdür [185]. PES'in oksidatif stres ile ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde serum TOC ve TAC çalışılmış ve TOC anlamlı yüksek, TAC anlamlı düşük olarak bulunmuştur [36]. Yağcı ve arkadaşlarının yaptığı başka bir bir çalışmada ise oksidatif stres belirteçlerinden olan MDA'nın PES grubunda yüksek, SOD'un ise yine aynı grupta düşük olduğunu tespit etmişlerdir [37]. Bizim çalışmamızda serum MDA seviyeleri PXG ve PES grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu sonuç yapılmış geçmiş çalışmalara benzer şekilde PES ve PXG hasta gruplarında oksidatif stresin tetiklediği MDA düzeylerinin artmış olduğunu göstermiştir. MDA'ya ters olarak GSH seviyeleri kontrol grubunda PXG ve PES grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Glutatyon peroksidazlar hidrojen peroksiti suya ve lipid hidroperoksitleri karşılık gelen alkollerine indirgeyerek, birçok hücrede

ana antioksidan enzimi temsil eder [187][158]. Antioksidan seviyesini belirten GSH, PXG ve PES hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük olarak saptanması ve aynı zamanda oksidatif stres belirteçlerinden biri olan MDA'nın hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkması PES ve PXG'de vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğunu göstermektedir. Bu da patogenezde suçlanan oksidatif stres nedenini destekler niteliktedir.

Galektin-3 sistemik olarak pek çok organ ve dokuyu etkileyerek çeşitli hastalıkların patogenezinde yerini almıştır. Galektin-3, ana komplikasyonu tromboz olan, lokal tıkanıklık veya distal emboli ile birlikte kronik inflamatuar bir hastalık olan ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir [169,170]. İskemik beyin hasarında, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Gözle ilgili yapılan çalışmalarda kuru gözde, kuru göz hastalığının ciddiyetinde, oküler alerjide, keratokonusta, diyabetik hastanın görme kaybında etkili olduğu saptanmıştır [219-224]. Güncel literatür taramamıza göre Galektin-3'ün bu hastalık grubunda yapılmış çalışması yoktur ve biz iskemi, ateroskleroz ve trombozlarla fazlaca ilgili olan bu biyobelirteci PES ve PXG'li hastalarda çalışmak istedik. PES ve PXG'nin kendisi de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir [65,69]. Özellikle sistemik hipertansiyon [67], iskemik kalp hastalığı, aort anevrizması [71], konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü [72] ve atriyal fibrilasyonla [79] ilişkili bulunmuştur. Serum Galektin-3 seviyeleri PXG hastalarında hem PES grubuna hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). PEM, PXG'de PES'e göre daha yoğun olduğu için iskemik belirteçler PXG'de artmış olabilir. Patogenezde suçlanan iskemi, oksidatif stres ve hipoksi durumlarını destekler nitelikte bulduğumuz anlamlı sonuçların alanında ilk olması sebepli kıymetli olduğunu düşünüyoruz.

SCUBE-1 iskemik patolojilerde yükselen bir biyobelirteçtir. Yapılan çalışmalarda CPR yapılan hastalarda spontan dolaşımın geri dönüşünde, pulmoner embolide, kardiyovasküler hastalıklarda, mide kanserinde, obstrüktif uyku apnesi sendromunda, akut iskemik atakta, Sistemik skleroz hastalarında ve gözde diyabetik retinopati hastalarında seviyelerinin arttığı saptanmıştır [225-230]. Güncel literatür

taramamıza göre SCUBE-1 ile ilgili PES hasta grubunda yapılmış yayın yoktur, sadece 2021 yılında ülkemizin Ankara Ulucanlar EAH'ta yapılan bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada PES hasta grubunun aköz hümörlerindeki SCUBE-1 seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır [231]. Bizim çalışmamızda serum SCUBE-1 seviyeleri PXG hastalarında her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). PXG grubunda diğer gruplara göre serum SCUBE-1 seviyelerinin yüksek bulunması patogenezi destekler şekildedir. PES hasta grubundaki serum SCUBE-1 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yaratmaması ancak yapılan diğer çalışmada PES hasta grubundaki aköz SCUBE-1 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark oluşturması [231], bize SCUBE-1'in PES'te lokal olarak, PXG'de ise sistemik olarak yükselen bir biyobelirteç olduğu yorumunu yaptırabilir. PXG, PES'e göre daha ileri ve sistemik bir durum olduğu için PEM daha yoğun birikmiş olabilir. Bu durum da iskemik belirteçlerin yüksek çıkmasına sebep vermiş ve diğer sistemik komplikasyonların[61,65,71,72,76,79,80] oluşmasına zemin hazırlamış olabilir.

6. SONUÇ

PES, patogenezi multifaktöryel olan bir bozukluktur. Sebepleri arasında inflamasyon, iskemi, oksidatif stres, genetik gibi pek çok sebep vardır. Biz çalışmamızda PES'in etki ettiği yerler olan koroid kalınlıkları, RSLK, damar yoğunluğu ve FAZ gibi pek çok parametreyi farklı katmanlarda inceledik. Ayrıca patogenezde etkili olan sebeplerin biyobelirteç göstergelerini de hastalardan aldığımız numune örneklerinden çalıştık. Galektin-3 ve SCUBE-1 gibi biyobelirteçlerin bu hasta gruplarında daha önce çalışılmamış olması çalışmamızı geçmiş çalışmaların önüne geçirmektedir. Literatüre baktığımızda hem göz parametrelerini hem de serum biyobelirteçleri bu denli kapsamla şekilde çalışıp, analiz eden çalışma yoktu. Bu anlamda çalışmamızı önemli, öncü ve ufuk açıcı buluyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda PES ve PXG'nin oluşum ve ilerleme süreçlerinde hangi parametleri nasıl etkilediği hangi biyobelirteçlerin seviyesinde değişiklik yaptığı özetelenmiştir. Dolayısıyla bu çalışma PES'in takibi ve daha önemlisi PXG'nin tedavi modalitesi için söz hakkına sahiptir.

7. KAYNAKLAR

[1] K. Tekin, M. Inanc, and U. Elgin, "Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: Current perspectives," *Clinical Ophthalmology*, vol. 13. Dove Medical Press Ltd, pp. 453–464, 2019. doi: 10.2147/OPTH.S181444.

[2] A. Botling Taube, A. Konzer, A. Alm, and J. Bergquist, "Proteomic analysis of the aqueous humour in eyes with pseudoexfoliation syndrome," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 103, no. 8, pp. 1190–1194, Aug. 2019, doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310416.

[3] U. Schl\l=o, " \tzer-Schrehardt, M. K\l=u, " \chle, ; Gottfried, and O. H. Naumann, "Electron-microscopic Identification of Pseudoexfoliation Material in Extrabulbar Tissue," 1991. [Online]. Available: http://archopht.jamanetwork.com/

[4] U. M. Schl\l=o"\tzer-Schrehardt, M. R. Koca, ; Gottfried, O. H. Naumann, and H. Volkholz, "Pseudoexfoliation Syndrome Ocular Manifestation of a Systemic Disorder?" [Online]. Available: http://archopht.jamanetwork.com/

[5] B. W. Streeten, Z.-Y. Li, R. N. Wallace, R. C. Eagle, and A. A. Keshgegian, "Pseudoexfoliative Fibrillopathy in Visceral Organs of a Patient With Pseudoexfoliation Syndrome." [Online]. Available: http://archopht.jamanetwork.com/

[6] A. Botling Taube, A. Konzer, A. Alm, and J. Bergquist, "Proteomic analysis of the aqueous humour in eyes with pseudoexfoliation syndrome," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 103, no. 8, pp. 1190–1194, Aug. 2019, doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310416.

[7] S. Nazarali, F. Damji, and K. F. Damji, "What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by john lindberg 100 years ago," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 102, no. 10. BMJ Publishing Group, pp. 1342–1350, Oct. 01, 2018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311321.

[8] B. F. Aziz, A. I. Elawamry, M. M. Roshdy, and C. A. Tawfik, "Exfoliation Syndrome in Egypt: Prevalence and Association with Cataract in a Large Cohort," *Ophthalmol Ther*, vol. 10, no. 4, pp. 1045–1056, Dec. 2021, doi: 10.1007/s40123-021-00397-4.

[9] L. F. Cashwell and M. B. Shields, "EXFOLIATION SYNDROME IN THE SOUTHEASTERN UNITED STATES I. PREVALENCE IN OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND NON-GLAUCOMA POPULATIONS," *Acta Ophthalmol*, vol. 66, no. 184 S, pp. 99–102, 1988, doi: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb02637.x.

[10] J. Colin, G. Le Gall, B. Le Jeune, and M. D. Cambrai, "THE PREVALENCE OF EXFOLIATION SYNDROME IN DIFFERENT AREAS OF FRANCE," *Acta Ophthalmol*, vol. 66, no. 184 S, pp. 86–89, 1988, doi: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb02634.x.

[11] O. O. Olawoye, L. R. Pasquale, and R. Ritch, "Exfoliation syndrome in sub-Saharan Africa," *International Ophthalmology*, vol. 34, no. 5. Kluwer Academic Publishers, pp. 1165–1173, Oct. 01, 2014. doi: 10.1007/s10792-014-9953-5.

[12] A. G. P. Konstas and A. Ringvold, "Epidemiology of Exfoliation Syndrome," *J Glaucoma*, vol. 27, no. 7, pp. S4–S11, Jul. 2018, doi: 10.1097/IJG.0000000000000908.

[13] "Kaljurand and Teesalu," 2010.

[14] R. Kiliç *et al.*, "The prevalence of exfoliation syndrome in Turkey," *Acta Ophthalmol*, vol. 94, no. 2, pp. e105–e108, Mar. 2016, doi: 10.1111/aos.12885.

[15] E. Yaşar, N. Yıldırım, and E. Atalay, "Pseudoexfoliation syndrome and antidepressant drug use," *Turk J Ophthalmol*, vol. 49, no. 1, pp. 1–5, Feb. 2019, doi: 10.4274/tjo.galenos.2018.06887.

[16] "Pseudoexfoliation syndrome in Turkey," 2010.

[17] R. Allingham *et al.*, "Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families." [Online]. Available: http://bjo.bmj.com/

[18] G. K. Andrikopoulos *et al.*, "Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease," *Eye*, vol. 23, no. 2, pp. 442–447, 2009, doi: 10.1038/sj.eye.6702992.

[19] C. A. Mccarty and H. R. Taylor, "Pseudoexfoliation Syndrome in Australian Adults," 2000.

[20] G. Fakhraie, F. Parvini, J. Ghanavi, S. Saif, and P. Farnia, "Association of IL-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma," *BMC Med Genet*,

vol. 21, no. 1, Feb. 2020, doi: 10.1186/s12881-020-0969-6.
[21] M. Zenkel, P. Lewczuk, A. Jünemann, F. E. Kruse, G. O. H. Naumann, and U. Schlötzer-Schrehardt, "Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma," *American Journal of Pathology*, vol. 176, no. 6, pp. 2868–2879, 2010, doi: 10.2353/ajpath.2010.090914.
[22] Z. Yildirim, F. Yildirim, N. I. Uçgun, and A. Sepici-Dinçel, "The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome," *Int J Ophthalmol*, vol. 6, no. 1, pp. 50–53, 2013, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.10.
[23] U. Schlötzer-Schrehardt, M. Zenkel, M. Küchle, L. Y. Sakai, and G. O. H. Naumann, "Role of transforming growth factor-β1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome," *Exp Eye Res*, vol. 73, no. 6, pp. 765–780, 2001, doi: 10.1006/exer.2001.1084.
[24] T. S. Vulovic, S. Pavlovic, M. Lutovac, V. Zdravkovic, S. Sreckovic, and N. Zdravkovic, "Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of pseudoexfoliation production," *Journal of the Chinese Medical Association*, vol. 82, no. 12, pp. 935–940, 2019, doi: 10.1097/JCMA.0000000000000214.
[25] D. Y. Park, M. Kim, and S. C. Cha, "Cytokine and growth factor analysis in exfoliation syndrome and glaucoma," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 62, no. 15, Dec. 2021, doi: 10.1167/iovs.62.15.6.
[26] G. G. Koliakos, U. Schlötzer-Schrehardt, A. G. P. Konstas, T. Bufidis, N. Georgiadis, and A. Dimitriadou, "Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 239, no. 7, pp. 482–487, 2001, doi: 10.1007/s004170100287.
[27] T. Borrás, "Growth Factors, Oxidative Damage, and Inflammation in Exfoliation Syndrome," *J Glaucoma*, vol. 27, no. 7, pp. S54–S60, Jul. 2018, doi: 10.1097/IJG.0000000000000904.
[28] J. Stafiej *et al.*, "Immunohistochemical analysis of microsomal glutathione S-transferase 1 and clusterin expression in lens epithelial cells of patients with pseudoexfoliation syndrome," *Exp Ther Med*, vol. 13, no. 3, pp. 1057–1063, Mar. 2017, doi: 10.3892/etm.2017.4085.
[29] T. S. Sarenac Vulovic, S. M. Pavlovic, and N. S. Zdravkovic, "Proinflammatory Cytokines Induce XFG Development," *Ocul Immunol Inflamm*, vol. 24, no. 6, pp. 671–677, Nov. 2016, doi: 10.3109/09273948.2015.1063672.
[30] T. S. Sarenac Vulovic, S. M. Pavlovic, V. L. J. Jakovljevic, K. B. Janicijevic, and N. S. Zdravkovic, "Nitric oxide and tumour necrosis factor alpha in the process of pseudoexfoliation glaucoma," *Int J Ophthalmol*, vol. 9, no. 8, pp. 1138–1142, Aug. 2016, doi: 10.18240/ijo.2016.08.09.
[31] R. Sorkhabi, A. Ghorbanihaghjo, M. Ahoor, M. Nahaei, and N. Rashtchizadeh, "High-sensitivity C-reactive Protein and Tumor Necrosis Factor Alpha in Pseudoexfoliation Syndrome," 2013.
[32] N. Yüksel, D. Pirhan, Ö. Altıntaş, and Y. Çağlar, "Systemic high-sensitivity c-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma," *J Glaucoma*, vol. 19, no. 6, pp. 373–376, Aug. 2010, doi: 10.1097/IJG.0b013e3181bdb570.
[33] C. Ozgonul, E. Sertoglu, T. Mumcuoglu, G. Ozge, and G. Gokce, "Prediction of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma by Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio," *Ocul Immunol Inflamm*, vol. 24, no. 6, pp. 665–670, Nov. 2016, doi: 10.3109/09273948.2015.1063671.
[34] Ö. Altintaş, H. Maral, N. Yüksel, V. L. Karabaş, M. Ö. Dillioğlugil, and Y. Çağlar, "Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 243, no. 7, pp. 677–683, Jul. 2005, doi: 10.1007/s00417-004-1097-2.
[35] "FIGURE 1. Homocysteine (mean SEM SD) in plasma and aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma."
[36] T. Cumurcu, A. Gunduz, H. Ozyurt, H. Nurcin, O. Atis, and M. Egri, "Increased oxidative stress in patients with pseudoexfoliation syndrome.," *Ophthalmic Res*, vol. 43, no. 4, pp. 169–172, 2010, doi: 10.1159/000272019.
[37] R. Yağci *et al.*, "Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome," *Curr Eye Res*, vol. 31, no. 12, pp. 1029–1032, Dec. 2006, doi: 10.1080/02713680601001319.
[38] T. Gonen, S. Guzel, and K. H. Keskinbora, "YKL-40 is a local marker for inflammation in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Eye (Basingstoke)*, vol. 33, no. 5, pp. 772–776, May 2019, doi: 10.1038/s41433-018-0308-8.
[39] K. Türkyilmaz *et al.*, "Serum YKL-40 levels as a novel marker of inflammation and endothelial dysfunction in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Eye (Basingstoke)*, vol. 27, no. 7, pp. 854–859, 2013, doi: 10.1038/eye.2013.92.
[40] B. E. Kurtul, A. Kurtul, P. Altiaylik Ozer, E. U. Kabatas, and G. T. Ertugrul, "Serum Lipid Levels in Pseudoexfoliation Syndrome," *Semin Ophthalmol*, vol. 32, no. 3, pp. 281–284, May 2017, doi: 10.3109/08820538.2015.1068341.
[41] R. Yagˇcı *et al.*, "Aqueous Humor and Serum Concentration of Hydroxyproline in Pseudoexfoliation Syndrome," 2007.

[42] U. Schlotzer-Schrehardt, K. Von Der Mark, L. Y. Sakai, and G. O. H. Naumann, "Increased Extracellular Deposition of Fibrillin-Containing Fibrils in Pseudoexfoliation Syndrome."
[43] Q. Jing, D. Li, W. Gao, F. Zhang, Y. Lu, and Y. Jiang, "Associations of polymorphisms in LOXL1 and copper chaperone genes with pseudoexfoliation-syndrome-related cataract in a Chinese Uygur population," *Int Ophthalmol*, vol. 40, no. 7, pp. 1841–1848, Jul. 2020, doi: 10.1007/s10792-020-01354-z.
[44] Y. Yaz, N. Yıldırım, Y. A. Yaz, O. Çilingir, Z. Yüksel, and F. Mutlu, "Three single nucleotide polymorphisms of LOXL1 in a Turkish population with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma," *Turk J Ophthalmol*, vol. 48, no. 5, pp. 215–220, Oct. 2018, doi: 10.4274/tjo.83797.
[45] B. Can Demirdöğen *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," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 257, no. 10, pp. 2257–2270, Oct. 2019, doi: 10.1007/s00417-019-04408-w.
[46] F. Pasutto *et al.*, "Association of LOXL1 common sequence variants in german and italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 49, no. 4, pp. 1459–1463, Apr. 2008, doi: 10.1167/iovs.07-1449.
[47] M. Krumbiegel *et al.*, "Exploring functional candidate genes for genetic association in german patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 50, no. 6, pp. 2796–2801, 2009, doi: 10.1167/iovs.08-2339.
[48] S. K. Dubey, J. F. Hejtmancik, S. R. Krishnadas, R. Sharmila, A. Haripriya, and P. Sundaresan, "Lysyl oxidase-like 1 gene in the reversal of promoter risk allele in pseudoexfoliation syndrome," *JAMA Ophthalmol*, vol. 132, no. 8, pp. 949–955, 2014, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.845.
[49] S. K. Dubey, J. F. Hejtmancik, S. R. Krishnadas, R. Sharmila, A. Haripriya, and P. Sundaresan, "Evaluation of Genetic Polymorphisms in Clusterin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Genes in South Indian Individuals with Pseudoexfoliation Syndrome," *Curr Eye Res*, vol. 40, no. 12, pp. 1218–1224, Dec. 2015, doi: 10.3109/02713683.2014.997884.
[50] A. Shimizu *et al.*, "Evaluation of CNTNAP2 gene polymorphisms for exfoliation syndrome in Japanese," 2012. [Online]. Available: http://www.molvis.org/molvis/v18/a145
[51] M. Krumbiegel *et al.*, "Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome," *European Journal of Human Genetics*, vol. 19, no. 2, pp. 186–193, Feb. 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.144.
[52] H. Lesiewska, K. Linkowska, J. Stafiej, T. Grzybowski, J. Swobodziński, and G. Malukiewicz, "CLU polymorphisms in patients with pseudoexfoliation syndrome in polish population," *J Ophthalmol*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/8787149.
[53] "mv-v19-1341".
[54] T. Aung *et al.*, "Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci," *Nat Genet*, vol. 49, no. 7, pp. 993–1004, Jul. 2017, doi: 10.1038/ng.3875.
[55] S. M. Jeng, R. A. Karger, D. O. Hodge, J. P. Burke, D. H. Johnson, and M. S. Good, "The Risk of Glaucoma in Pseudoexfoliation Syndrome," 2007.
[56] M. Batur, E. Seven, S. Tekin, and T. Yasar, "Anterior Lens Capsule and Iris Thicknesses in Pseudoexfoliation Syndrome," *Curr Eye Res*, vol. 42, no. 11, pp. 1445–1449, Nov. 2017, doi: 10.1080/02713683.2017.1338349.
[57] R. Yağci, S. Dervişoğullari, E. Güler, Y. Totan, and İ. F. Hepşen, "Evaluation of Aqueous Endocan and Endostatin Levels in Patients With Pseudoexfoliation Syndrome," *J Glaucoma*, vol. 28, no. 1, pp. 38–41, Jan. 2019, doi: 10.1097/IJG.0000000000001115.
[58] P. Parekh, W. R. Green, W. J. Stark, and E. K. Akpek, "Electron Microscopic Investigation of the Lens Capsule and Conjunctival Tissues in Individuals with Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome," *Ophthalmology*, vol. 115, no. 4, 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.039.
[59] "hammer2000".
[60] C. Akarsu and B. Ünal, "Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma," *Eye*, vol. 19, no. 12, pp. 1297–1300, 2005, doi: 10.1038/sj.eye.6701776.
[61] N. Yüksel, Y. Anık, A. Kılıç, Vl. Karabaş, A. Demirci, and Y. Çağlar, "Cerebrovascular blood flow velocities in pseudoexfoliation," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 244, no. 3, pp. 316–321, 2006, doi: 10.1007/s00417-004-0942-7.
[62] P. Tuna ATALAR *et al.*, "Impaired Systemic Endothelial Function in Patients With Pseudoexfoliation Syndrome."
[63] G. K. Andrikopoulos *et al.*, "Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease," *Eye*, vol. 23, no. 2, pp. 442–447, 2009, doi: 10.1038/sj.eye.6702992.
[64] M. Citirik, G. Acaroglu, C. Batman, L. Yildiran, and O. Zilelioglu, "A possible link between the pseudoexfoliation

syndrome and coronary artery disease," *Eye*, vol. 21, no. 1, pp. 11–15, 2007, doi: 10.1038/sj.eye.6702177.
[65] P. Mitchell, Jie Jin Wang, and W. Smith, "Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk," *Am J Ophthalmol*, vol. 124, no. 5, pp. 685–687, 1997, doi: 10.1016/S0002-9394(14)70908-0.
[66] K. A. Gonen, T. Gonen, and B. Gumus, "Renal artery stenosis and abdominal aorta aneurysm in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Eye (Basingstoke)*, vol. 27, no. 6, pp. 735–741, 2013, doi: 10.1038/eye.2013.56.
[67] G. K. Andrikopoulos, "Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases," *World J Cardiol*, vol. 6, no. 8, p. 847, 2014, doi: 10.4330/wjc.v6.i8.847.
[68] E. Kan, A. Yılmaz, M. D. Demirağ, and M. Çalık, "Is Pseudoexfoliation Syndrome a Risk Factor for Cerebro Vascular Disease?," *Semin Ophthalmol*, vol. 32, no. 2, pp. 153–156, Mar. 2017, doi: 10.3109/08820538.2015.1009559.
[69] H. Chung, S. Arora, K. F. Damji, and E. Weis, "Association of pseudoexfoliation syndrome with cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis," *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 53, no. 4, pp. 365–372, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.jcjo.2017.10.039.
[70] E. Al Çerik, "| 605."
[71] J. A. Siordia, J. Franco, T. R. Golden, and B. Dar, "Ocular Pseudoexfoliation Syndrome Linkage to Cardiovascular Disease," *Curr Cardiol Rep*, vol. 18, no. 7, Jul. 2016, doi: 10.1007/s11886-016-0738-5.
[72] T. Zehavi-Dorin, N. Nahum, E. Ben-Artsi, and H. Levkovitch-Verbin, "Exfoliation syndrome: association with systemic diseases—the Maccabi glaucoma study," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 259, no. 10, pp. 3027–3034, Oct. 2021, doi: 10.1007/s00417-021-05241-w.
[73] E. Muhafiz and Y. S. Çetin, "Nasal mucociliary clearance and hearing loss in pseudoexfoliation syndrome," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 278, no. 6, pp. 1879–1883, Jun. 2021, doi: 10.1007/s00405-020-06461-2.
[74] S. Ashok Vardhan *et al.*, "Association of pseudoexfoliation with systemic vascular diseases in a South Indian population," *JAMA Ophthalmol*, vol. 135, no. 4, pp. 348–354, Apr. 2017, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0064.
[75] C. Shumway, K. Curtin, S. Taylor, K. M. Sundar, B. M. Wirostko, and R. Ritch, "Association between Obstructive Sleep Apnea and Exfoliation Syndrome: The Utah Project on Exfoliation Syndrome," *Ophthalmol Glaucoma*, vol. 4, no. 3, pp. 260–267, May 2021, doi: 10.1016/j.ogla.2020.09.016.
[76] S. C. Taylor, A. A. Bernhisel, K. Curtin, R. R. Allingham, R. Ritch, and B. M. Wirostko, "Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exfoliation Syndrome: The Utah Project on Exfoliation Syndrome," *Ophthalmol Glaucoma*, vol. 2, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.ogla.2018.10.002.
[77] B. M. Besch, K. Curtin, R. Ritch, R. R. Allingham, and B. M. Wirostko, "Association of Exfoliation Syndrome with Risk of Indirect Inguinal Hernia: The Utah Project on Exfoliation Syndrome," *JAMA Ophthalmol*, vol. 136, no. 12, pp. 1368–1374, Dec. 2018, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4157.
[78] B. M. Wirostko *et al.*, "Risk for exfoliation syndrome in women with pelvic organ prolapse: A Utah Project on Exfoliation Syndrome (UPEXS) study," *JAMA Ophthalmol*, vol. 134, no. 11, pp. 1255–1262, Nov. 2016, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3411.
[79] C. J. Pompoco *et al.*, "Summary of Utah Project on Exfoliation Syndrome (UPEXS): Using a large database to identify systemic comorbidities," *BMJ Open Ophthalmology*, vol. 6, no. 1. BMJ Publishing Group, Oct. 27, 2021. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000803.
[80] T. Cumurcu, F. Dorak, B. E. Cumurcu, L. G. Erbay, and E. Ozsoy, "Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia?," in *Seminars in Ophthalmology*, Jul. 2013, pp. 224–229. doi: 10.3109/08820538.2013.793726.
[81] K. A. Gonen, T. Gonen, and B. Gumus, "Renal artery stenosis and abdominal aorta aneurysm in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Eye (Basingstoke)*, vol. 27, no. 6, pp. 735–741, 2013, doi: 10.1038/eye.2013.56.
[82] A. Y. Tien, G. D. Pearison, S. R. Machlin, F. W. Bylsma, and R. Hoehn-Saric, "Oculomotor Performance in Obsessive-Compulsive Disorder," 1992.
[83] V. Katsi *et al.*, "Cardiovascular repercussions of the pseudoexfoliation syndrome," *North American Journal of Medical Sciences*, vol. 5, no. 8. pp. 454–459, Aug. 2013. doi: 10.4103/1947-2714.117294.
[84] A. G. Konstas and D. Allan, "Pseudoexfoliation Glaucoma in Greece," 1989.
[85] L. F. Cashwell and M. B. Shields, "Exfoliation Syndrome Prevalence in a Southeastern United States Population." [Online]. Available: http://archopht.jamanetwork.com/
[86] J. Pavičić-Astaloš *et al.*, "Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in population of north-west croatia aged 40 and over," *Acta Clin Croat*, vol. 55, no. 3, pp. 483–488, 2016, doi: 10.20471/acc.2016.55.03.19.
[87] R. Ritch and U. Schlötzer-Schrehardt, "Exfoliation Syndrome."
[88] U. Schlötzer-Schrehardt and C. C. Khor, "Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: From genes to disease mechanisms," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 32, no. 2. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 118–128, Mar.

01, 2021. doi: 10.1097/ICU.0000000000000736.
[89] "nobl2019, tedavi kısmında bak".
[90] U. Schlötzer-Schrehardt, "Oxidativer stress beim pseudoexfoliationsglaukom," *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde*, vol. 227, no. 2. pp. 108–113, 2010. doi: 10.1055/s-0028-1109977.
[91] M. Zenkel and U. Schlötzer-Schrehardt, "The composition of exfoliation material and the cells involved in its production," *J Glaucoma*, vol. 23, no. 8, pp. S12–S14, Dec. 2014, doi: 10.1097/IJG.0000000000000123.
[92] S. B. Eivers, A. G. Greene, E. Dervan, C. O'Brien, and D. Wallace, "Prevalence of Pseudoexfoliation Glaucoma Risk-associated Variants within Lysyl Oxidase-like 1 in an Irish Population," *J Glaucoma*, vol. 29, no. 6, pp. 417–422, Jun. 2020, doi: 10.1097/IJG.0000000000001475.
[93] S. G. Güngör, A. Bayer, A. Akman, and L. Asena, "Early clinical features of pseudoexfoliation syndrome in anterior segment and gonioscopy examination," *Turk Oftalmoloiji Dergisi*, vol. 47, no. 1, pp. 5–8, 2017, doi: 10.4274/tjo.62444.
[94] M. Iwanejko, A. Turno-Kręcicka, M. Tomczyk-Socha, K. Kaczorowski, A. Grzybowski, and M. Misiuk-Hojło, "Evaluation of the anterior chamber angle in pseudoexfoliation syndrome," *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 26, no. 5, pp. 795–801, Aug. 2017, doi: 10.17219/acem/64023.
[95] A. Sternfeld *et al.*, "Diagnosis of pseudoexfoliation syndrome in pseudophakic patients."
[96] R. Ritch, "Ocular Findings in Exfoliation Syndrome," *J Glaucoma*, vol. 27, no. 7, pp. S67–S71, Jul. 2018, doi: 10.1097/IJG.0000000000000986.
[97] "KANSKI'S Clinical Ophthalmology 9th Ed- temiz".
[98] M. Zemba and G. Camburu, "Uveitis–Glaucoma–Hyphaema Syndrome. General review," *Rom J Ophthalmol*, vol. 61, no. 1, pp. 11–17, Apr. 2017, doi: 10.22336/rjo.2017.3.
[99] F. J. Muñoz-Negrete, J. Moreno-Montañés, P. Hernández-Martínez, and G. Rebolleda, "Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic Glaucoma," *BioMed Research International*, vol. 2015. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/742792.
[100] M. Beirão, E. Matos, I. Beirão, P. Pinho-Costa, and P. Torres, "No ocular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR V30M domino liver recipients," in *Transplant International*, Jun. 2012, pp. 646–651. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01467.x.
[101] A. Kimura *et al.*, "Secondary Glaucoma in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy."
[102] V. Planté-Bordeneuve and G. Said, "Familial amyloid polyneuropathy," *The Lancet Neurology*, vol. 10, no. 12. pp. 1086–1097, Dec. 2011. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
[103] "Pseudoexfoliative Glaucoma - EyeWiki." Accessed: Feb. 04, 2024. [Online]. Available: https://eyewiki.aao.org/Pseudoexfoliative_Glaucoma
[104] A. Z. Michalik and P. L. Kaufman, "Medical Management of Glaucoma in Exfoliation Syndrome," *J Glaucoma*, vol. 27, no. 7, pp. S87–S90, Jul. 2018, doi: 10.1097/IJG.0000000000000920.
[105] P. L. Kaufman, "Enhancing trabecular outflow by disrupting the actin cytoskeleton, increasing uveoscleral outflow with prostaglandins, and understanding the pathophysiology of presbyopia. Interrogating Mother Nature: asking why, asking how, recognizing the signs, following the trail," *Experimental Eye Research*, vol. 86, no. 1. pp. 3–17, Jan. 2008. doi: 10.1016/j.exer.2007.10.007.
[106] J. Djordjević-Jocić *et al.*, "Transformišući faktor rasta β1, matriks metaloproteinaza-2 i njen tkivni inhibitor kod bolesnika sa pseudoeksfolijativnim Sindromom/Glaukomom," *Vojnosanit Pregl*, vol. 69, no. 3, pp. 231–236, Mar. 2012, doi: 10.2298/VSP1203231D.
[107] A. G. P. Konstas *et al.*, "Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma," *Exp Eye Res*, vol. 82, no. 2, pp. 319–322, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.exer.2005.07.004.
[108] A. G. P. Konstas *et al.*, "Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: A crossover, observer-masked, three-centre study," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 91, no. 6, pp. 757–760, Jun. 2007, doi: 10.1136/bjo.2006.106690.
[109] A. G. P. Konstas *et al.*, "Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 94, no. 2, pp. 209–213, Feb. 2010, doi: 10.1136/bjo.2008.155317.
[110] A. Rao, "Diurnal curve after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract," in *Seminars in Ophthalmology*, Jan. 2012, pp. 1–5. doi: 10.3109/08820538.2011.626356.
[111] R. Ritch, "Exfoliation syndrome," 2001. [Online]. Available: http://journals.lww.com/co-ophthalmology
[112] "psilas1989".
[113] T. Odberg and L. Sandvik, "The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma," *Acta Ophthalmol. Scand*, vol. 77, pp. 176–181, 1999.

[114] H. L. Kornmann and S. J. Gedde, “Surgical Management of Pseudoexfoliation Glaucoma.” [Online]. Available: www.internat-ophthalmology.com
[115] J. Landers, K. Martin, N. Sarkies, R. Bourne, and P. Watson, “A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: Risk factors and outcomes,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 694–702, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.043.
[116] E. Moisseiev, E. Zunz, R. Tzur, S. Kurtz, and G. Shemesh, “Standard Trabeculectomy and Ex-PRESS Miniature Glaucoma Shunt: A Comparative Study and Literature Review,” *Journal of Glaucoma*, vol. 24, no. 6. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 410–416, Aug. 19, 2015. doi: 10.1097/IJG.0000000000000047.
[117] L. Žorić, “Pseudoeksfolijativni sindrom,” *Vojnosanitetski Pregled*, vol. 70, no. 8. Institut za Vojnomedicinske Naucne Informacije/Documentaciju, pp. 762–767, 2013. doi: 10.2298/VSP1308762Z.
[118] S. M. Jeng, R. A. Karger, D. O. Hodge, J. P. Burke, D. H. Johnson, and M. S. Good, “The Risk of Glaucoma in Pseudoexfoliation Syndrome,” 2007.
[119] K. Inoue, K. Okugawa, T. Oshika, and S. Amano, “Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 47, no. 3, pp. 235–239, 2003, doi: 10.1016/S0021-5155(03)00022-4.
[120] G. O. Naumann and U. Schlötzer-Schrehardt, “Keratopathy in Pseudoexfoliation Syndrome as a Cause of Corneal Endothelial Decompensation A Clinicopathologic Study,” 2000.
[121] E. T. Detorakis, S. Koukoula, F. Chrisohoou, A. G. Konstas, and V. P. Kozobolis, “Central Corneal Mechanical Sensitivity in Pseudoexfoliation Syndrome.”
[122] N. Melda Yenerel, E. Gorgun, R. Beril Kucumen, D. Oral, U. Aslı Dinc, and F. Ciftci, “Corneal Biomechanical Properties of Patients With Pseudoexfoliation Syndrome.” [Online]. Available: www.corneajrnl.com
[123] A. U. Study, “Unilateral or Asymmetric Pseudoexfoliation Syndrome?”
[124] A. Rao, G. Das, S. Sarangi, and D. Padhy, “Conjunctival changes in different clinical variants of early pseudoexfoliation,” *Int Ophthalmol*, vol. 38, no. 6, pp. 2477–2485, Dec. 2018, doi: 10.1007/s10792-017-0758-1.
[125] B. A. Öncel, E. Pinarci, and Y. A. Akova, “Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome,” *Clin Exp Optom*, vol. 95, no. 5, pp. 506–509, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00683.x.
[126] M. OKUTUCU, H. FINDIK, and M. G. ASLAN, “Evaluation of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction with Meibography in Pseudoexfoliation Syndrome,” *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, vol. 29, no. 4, pp. 271–277, 2020, doi: 10.5336/ophthal.2020-73348.
[127] P. Plateroti, A. M. Plateroti, S. Abdolrahimzadeh, and G. Scuderi, “Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: A Review of the Literature with Updates on Surgical Management,” *Journal of Ophthalmology*, vol. 2015. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/370371.
[128] P. Puska, “Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or without glaucoma,” *Acta Ophthalmol*, vol. 72, no. 3, pp. 290–296, 1994, doi: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02761.x.
[129] K. Kaljurand and P. Puska, “Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery,” *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 82, no. 3 I, pp. 259–263, 2004, doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00256.x.
[130] M. Kaygisiz, U. Elgin, K. Tekin, E. Sen, and P. Yilmazbas, “Comparison of anterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation glaucoma, patients with pseudoexfoliation syndrome, and normal subjects,” *Arq Bras Oftalmol*, vol. 81, no. 2, pp. 110–115, Mar. 2018, doi: 10.5935/0004-2749.20180025.
[131] S. Guo, M. Gewirtz, R. Thaker, and M. Reed, “Characterizing pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy,” *J Cataract Refract Surg*, vol. 32, no. 4, pp. 614–617, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.jcrs.2006.01.015.
[132] A. Viestenz, P. Martus, and G. O. H Naumann, “Anterior Chamber Depth and Complications During Cataract Surgery in Eyes With Pseudoexfoliation Syndrome,” 2000.
[133] M. Mohammadi *et al.*, “Evaluation of Anterior Segment Parameters in Pseudoexfoliation Disease Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography,” *Am J Ophthalmol*, vol. 234, pp. 199–204, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.ajo.2021.07.025.
[134] A. M. Prince and R. Ritch, “Clinical Signs of the Pseudoexfoliation Syndrome,” *Ophthalmology*, vol. 93, no. 6, pp. 803–807, 1986, doi: 10.1016/S0161-6420(86)33664-9.
[135] J. H. Fingert, J. H. Burden, K. Wang, Y. H. Kwon, W. L. M. Alward, and M. G. Anderson, “Circumferential iris transillumination defects in exfoliation syndrome,” *J Glaucoma*, vol. 22, no. 7, pp. 555–558, Sep. 2013, doi: 10.1097/IJG.0b013e318255da16.
[136] V. Dayanir, A. Topaloğlu, Y. Ozsunar, M. Keceli, P. Okyay, and A. Harris, “Orbital blood flow parameters in unilateral pseudoexfoliation syndrome,” *Int Ophthalmol*, vol. 29, no. 1, pp. 27–32, 2009, doi: 10.1007/s10792-008-9193-7.
[137] en Yüksel, V. Levent Karabas, A. Arslan, and A. Demirci, “Ocular Hemodynamics in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma,” 2001.
[138] G. Sibour, C. Finazzo, and A. B. Carenini, “Monolateral pseudoexfoliatio capsulae: A study of choroidal blood flow,”

Acta Ophthalmol Scand, vol. 75, no. S224, pp. 13–14, May 2009, doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00449.x.
[139] O. Ocakoglu, N. Koyluoglu, A. Kayiran, N. Tamcelik, and S. Ozkan, "Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome," *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 82, no. 1, pp. 49–53, Feb. 2004, doi: 10.1046/j.1600-0420.2003.00196.x.
[140] C. Cursiefen, T. Hammer, M. Küchle, G. O. H Naumann, and U. Schlötzer-Schrehardt, "Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion A histopathologic and electron microscopic study," p. 476, 2001.
[141] K. A. Tan *et al.*, "State of science: Choroidal thickness and systemic health," *Survey of Ophthalmology*, vol. 61, no. 5. Elsevier USA, pp. 566–581, Sep. 01, 2016. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.007.
[142] S. Demircan *et al.*, "The Effect of Pseudoexfoliation Syndrome on the Retinal Nerve Fiber Layer and Choroid Thickness," *Semin Ophthalmol*, vol. 32, no. 3, pp. 341–347, May 2017, doi: 10.3109/08820538.2015.1090611.
[143] G. Ozge *et al.*, "Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness and choroidal thickness in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliative syndrome," *Postgrad Med*, vol. 128, no. 4, pp. 444–448, May 2016, doi: 10.1080/00325481.2016.1170579.
[144] H. A. Bayhan, S. A. Bayhan, and I. Can, "Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral optical coherence tomography in pseudoexfoliation glaucoma," *J Glaucoma*, vol. 25, no. 2, pp. 184–187, Jan. 2016, doi: 10.1097/IJG.0000000000000100.
[145] M. Z. Karslioglu *et al.*, "Choroidal vascularity index in pseudoexfoliative glaucoma," *Int Ophthalmol*, vol. 41, no. 12, pp. 4197–4208, Dec. 2021, doi: 10.1007/s10792-021-01990-z.
[146] M. Aghsaei Fard *et al.*, "Automated Evaluation of Parapapillary Choroidal Microvasculature in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma," *Am J Ophthalmol*, vol. 224, pp. 178–184, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.002.
[147] E. Çınar, B. Yüce, and F. Aslan, "Retinal and choroidal vascular changes in eyes with pseudoexfoliation syndrome: A comparative study using optical coherence tomography angiography," *Balkan Med J*, vol. 37, no. 1, pp. 9–14, 2020, doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.5.
[148] I. Schmack and G. U. Auffarth, "Distribution of pseudoexfoliation material on anterior segment structures in human autopsy eyes after cataract surgery with intraocular lens implantation," *Int Ophthalmol*, vol. 36, no. 3, pp. 341–346, Jun. 2016, doi: 10.1007/s10792-015-0116-0.
[149] F. Murad, "Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling," in *Bioscience Reports*, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2004, pp. 452–474. doi: 10.1007/s10540-005-2741-8.
[150] S. Moncada and E. A. Higgs, "Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance," 1991.
[151] S. A. Lipton, "Neuronal protection and destruction by NO." [Online]. Available: http://www.stockton-press.co.uk/cdd
[152] D. J. Stuehr, "Mammalian nitric oxide synthases."
[153] E. Lubos, D. E. Handy, and J. Loscalzo, "Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis."
[154] A. Pautz, J. Art, S. Hahn, S. Nowag, C. Voss, and H. Kleinert, "Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase," *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, vol. 23, no. 2. pp. 75–93, Sep. 2010. doi: 10.1016/j.niox.2010.04.007.
[155] "pq006954".
[156] R. Marfella *et al.*, "Absence of Inducible Nitric Oxide Synthase Reduces Myocardial Damage During Ischemia Reperfusion in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Mice," 2004.
[157] C. Depre, X. Havaux, J. Renkin, J. Louis, J. Vanoverschelde, and W. Wijns, "Expression of inducible nitric oxide synthase in human coronary atherosclerotic plaque," 1999. [Online]. Available: https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/41/2/465/307974
[158] U. Förstermann, N. Xia, and H. Li, "Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis," *Circulation Research*, vol. 120, no. 4. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 713–735, Feb. 17, 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
[159] Y. C. Lin, C. C. Chen, C. J. Cheng, and R. B. Yang, "Domain and functional analysis of a novel breast tumor suppressor protein, SCUBE2," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 286, no. 30, pp. 27039–27047, Jul. 2011, doi: 10.1074/jbc.M111.244418.
[160] D. F. Dai *et al.*, "Plasma Concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke," *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, no. 22, pp. 2173–2180, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.060.
[161] C. F. Tu *et al.*, "Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, no. 18, pp. 12478–12488, May 2008, doi: 10.1074/jbc.M705872200.
[162] J. Sarma, C. A. Laan, S. Alam, A. Jha, K. A. A. Fox, and I. Dransfield, "Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes," *Circulation*, vol. 105, no. 18, pp. 2166–2171, May 2002, doi:

10.1161/01.CIR.0000015700.27754.6F.
[163] D. F. Dai *et al.*, "Plasma Concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke," *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, no. 22, pp. 2173–2180, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.060.
[164] G. Ozkan, S. Ulusoy, A. Menteşe, S. C. Karahan, and M. Cansiz, "New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients," *Am J Hypertens*, vol. 26, no. 6, pp. 748–753, Jun. 2013, doi: 10.1093/ajh/hpt007.
[165] G. Luca Salvagno and C. Pavan, "Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome," *Annals of Translational Medicine*, vol. 4, no. 13. AME Publishing Company, Jul. 01, 2016. doi: 10.21037/atm.2016.06.36.
[166] S. C. Chen and P. L. Kuo, "The role of galectin-3 in the kidneys," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 4. MDPI AG, Apr. 14, 2016. doi: 10.3390/ijms17040565.
[167] R. Y. Ikemori *et al.*, "Galectin-3 up-regulation in hypoxic and nutrient deprived microenvironments promotes cell survival," *PLoS One*, vol. 9, no. 11, Nov. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0111592.
[168] C. M. Arthur, M. D. Baruffi, R. D. Cummings, and S. R. Stowell, "Evolving mechanistic insights into galectin functions," *Methods in Molecular Biology*, vol. 1207, 2015, doi: 10.1007/978-1-4939-1396-1_1.
[169] M. Nachtigal, Z. Ai-Assaad, E. P. Mayer, K. Kim, and M. Monsigny, "Galectin-3 Expression in Human Atherosclerotic Lesions," 1998.
[170] G. Maiolino *et al.*, "Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients with Coronary Artery Disease," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 35, no. 3, pp. 725–732, Mar. 2015, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304964.
[171] Z. Zhou, Z. Feng, X. Sun, Y. Wang, and G. Dou, "The Role of Galectin-3 in Retinal Degeneration and Other Ocular Diseases: A Potential Novel Biomarker and Therapeutic Target," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 21. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Nov. 01, 2023. doi: 10.3390/ijms242115516.
[172] P. C. Heinrich, J. V Castellt, and T. Andust, "and the acute phase response," 1990.
[173] T. Ishibashi *et al.*, "Interleukin-6 Is a Potent Thrombopoietic Factor In Vivo in Mice," 1989.
[174] M. Hashizume, N. Hayakawa, and M. Mihara, "IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-α and IL-17," *Rheumatology*, vol. 47, no. 11, pp. 1635–1640, 2008, doi: 10.1093/rheumatology/ken363.
[175] V. Polil *et al.*, "lnterleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion," 1994.
[176] T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo, "IL-17 and Th17 cells," *Annual Review of Immunology*, vol. 27. pp. 485–517, 2009. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
[177] E. Bettelli *et al.*, "Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells," *Nature*, vol. 441, no. 7090, pp. 235–238, May 2006, doi: 10.1038/nature04753.
[178] A. Kimura and T. Kishimoto, "IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance," *European Journal of Immunology*, vol. 40, no. 7. pp. 1830–1835, Jul. 2010. doi: 10.1002/eji.201040391.
[179] H. Nakahara *et al.*, "Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 48, no. 6, pp. 1521–1529, Jun. 2003, doi: 10.1002/art.11143.
[180] R. M. Grossman *et al.*, "Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes (cytokine/ceflular immunity/inflammation/epidermis/keratinocyte)," 1989.
[181] T. Hirano *et al.*, "Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis*," 1988.
[182] "kawano1988".
[183] H. Haruta *et al.*, "Blockade of Interleukin-6 signaling suppresses not only Th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by Promoting Regulatory T Cells in Experimental autoimmune uveoretinitis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, no. 6, pp. 3264–3271, May 2011, doi: 10.1167/iovs.10-6272.
[184] N. Nishimoto *et al.*, "Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease," *Blood*, vol. 106, no. 8, pp. 2627–2632, 2005, doi: 10.1182/blood-2004-12-4602.
[185] K. Uchida, "Forum: Role of Oxidation in Atherosclerosis ROLE OF REACTIVE ALDEHYDE IN CARDIOVASCULAR DISEASES," 2000.
[186] D. Del Rio, A. J. Stewart, and N. Pellegrini, "A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 15, no. 4. Elsevier, pp. 316–328, 2005. doi: 10.1016/j.numecd.2005.05.003.
[187] E. Lubos, J. Loscalzo, and D. E. Handy, "Glutathione peroxidase-1 in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities," *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 15, no. 7. pp. 1957–1997, Oct. 01, 2011. doi: 10.1089/ars.2010.3586.
[188] S. Blankenberg *et al.*, "Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease," 2003. [Online]. Available: www.nejm.org
[189] M. Torzewski *et al.*, "Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in

apolipoprotein E-deficient mice," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 27, no. 4, pp. 850–857, Apr. 2007, doi: 10.1161/01.ATV.0000258809.47285.07.
[190] Z. M. Guo *et al.*, "Suppression of atherogenesis by overexpression of glutathione peroxidase-4 in apolipoprotein E-deficient mice," *Free Radic Biol Med*, vol. 44, no. 3, pp. 343–352, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.09.009.
[191] G. L. Ellman, "Tissue Su~yd~l Groups," 1959.
[192] M. L. Selley *et al.*, "[43] Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation," 1989.
[193] S. Moghimi *et al.*, "Lamina cribrosa and choroid features and their relationship to stage of pseudoexfoliation glaucoma," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 59, no. 13, pp. 5355–5365, Nov. 2018, doi: 10.1167/iovs.18-25035.
[194] N. Yüksel, Ö. Altintaş, M. Çelik, B. Özkan, and Y. Çağlar, "Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using optical coherence tomography," *Ophthalmologica*, vol. 221, no. 5, pp. 299–304, Aug. 2007, doi: 10.1159/000104759.
[195] M. C. Ozmen, Z. Aktas, B. K. Yildiz, M. Hasanreisoglu, and B. Hasanreisoglu, "Retinal vessel diameters and their correlation with retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Int J Ophthalmol*, vol. 8, no. 2, pp. 332–336, Apr. 2015, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.21.
[196] L. P. Repo, M. T. Suhonen, M. E. Teräsvirta, and K. J. Koivisto, "Color Doppler Imaging of the Ophthalmic Artery Blood Flow Spectra of Patients Who Have Had a Transient Ischemic Attack: Correlations with Generalized Iris Transluminance and Pseudoexfoliation Syndrome," *Ophthalmology*, vol. 102, no. 8, pp. 1199–1205, 1995, doi: 10.1016/S0161-6420(95)30890-1.
[197] F. Galassi, B. Giambene, and U. Menchini, "Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 246, no. 3, pp. 411–416, Mar. 2008, doi: 10.1007/s00417-007-0709-z.
[198] M. T. Nicolela, S. M. Drance, S. J. A. Rankin, A. R. Buckley, and B. E. Walman, "Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss," *Am J Ophthalmol*, vol. 121, no. 5, pp. 502–510, 1996, doi: 10.1016/S0002-9394(14)75424-8.
[199] S. Stunf, A. Hvala, N. Vidovič Valentinčič, A. Kraut, and M. Hawlina, "Ultrastructure of the anterior lens capsule and epithelium in cataracts associated with uveitis," *Ophthalmic Res*, vol. 48, no. 1, pp. 12–21, Jun. 2012, doi: 10.1159/000333219.
[200] S. Singh Hayreh, "Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc."
[201] M. O. Siviero, E. O. Rysovas, Y. Juliano, J. Alberto, D. Porto, and P. H. Ferreira Bertolucci, "EYE-HAND PREFERENCE DISSOCIATION IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND DYSLEXIA," 2002.
[202] V. Hegde, S. Deokule, and T. Matthews, "A case of a cilioretinal artery supplying the entire retina," *Clinical Anatomy*, vol. 19, no. 7, pp. 645–647, 2006, doi: 10.1002/ca.20362.
[203] S. Goktas *et al.*, "Choroidal thinning in pseudoexfoliation syndrome detected by enhanced depth imaging optical coherence tomography," *Eur J Ophthalmol*, vol. 24, no. 6, pp. 879–884, 2014, doi: 10.5301/ejo.5000460.
[204] F. C. Eroglu, L. Asena, C. Simsek, A. Kal, and G. Ylmaz, "Evaluation of choroidal thickness using enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography in patients with pseudoexfoliation syndrome," *Eye (Basingstoke)*, vol. 29, no. 6, pp. 791–796, Jun. 2015, doi: 10.1038/eye.2015.34.
[205] E. Turan-Vural, N. Yenerel, M. Okutucu, E. Yildiz, and N. Dikmen, "Measurement of subfoveal choroidal thickness in pseudoexfoliation syndrome using enhanced depth imaging optical coherence tomography," *Ophthalmologica*, vol. 233, pp. 204–208, Jun. 2015, doi: 10.1159/000371899.
[206] E. D. Egrilmez, S. K. Ugurlu, S. S. Atik, and Y. Z. Guven, "The effect of pseudoexfoliation syndrome on choroidal thickness in open-angle glaucoma," *Arq Bras Oftalmol*, vol. 82, no. 5, pp. 400–406, 2019, doi: 10.5935/0004-2749.20190073.
[207] K. A. Tan *et al.*, "State of science: Choroidal thickness and systemic health," *Survey of Ophthalmology*, vol. 61, no. 5. Elsevier USA, pp. 566–581, Sep. 01, 2016. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.007.
[208] A. Dursun *et al.*, "Evaluation of choroidal thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma," *J Ophthalmol*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/3545180.
[209] M. Toptan and A. Simsek, "Evaluation of the Effect of Duration on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Choroidal Thickness in Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma," *Diagnostics*, vol. 13, no. 2, Jan. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13020314.
[210] G. Rebolleda, A. Pérez-Sarriegui, V. De Juan, S. Ortiz-Toquero, and F. J. Muñoz-Negrete, "A comparison of two optical coherence tomography–angiography devices in pseudoexfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma and healthy subjects," *Eur J Ophthalmol*, vol. 29, no. 6, pp. 636–644, Nov. 2019, doi: 10.1177/1120672118805882.
[211] B. Ş. Durmuş Ece and M. S. Sarıcaoğlu, "Examination of retinal vascular density changes via optical coherence

tomography angiography in patients with glaucoma," *Int Ophthalmol*, vol. 41, no. 2, pp. 687–698, Feb. 2021, doi: 10.1007/s10792-020-01626-8.
[212] E. Düzova *et al.*, "Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Primary Open-Angle and Pseudoexfoliation Glaucoma," *Turk J Ophthalmol*, vol. 52, no. 4, pp. 252–261, Aug. 2022, doi: 10.4274/tjo.galenos.2021.72654.
[213] M. Z. Karslioglu *et al.*, "Choroidal vascularity index in pseudoexfoliative glaucoma," *Int Ophthalmol*, vol. 41, no. 12, pp. 4197–4208, Dec. 2021, doi: 10.1007/s10792-021-01990-z.
[214] "Keratoconus and eye-rubbing McMonnies and Boneham."
[215] T. Cohen, D. Nahari, L. Weiss Cerem, G. Neufeld, and B.-Z. Levi, "Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor*," 1996. [Online]. Available: http://www.jbc.org/
[216] H. Funatsu, H. Yamashita, T. Ikeda, T. Mimura, S. Eguchi, and S. Hori, "Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1690–1696, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2.
[217] M. Borazan *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*, vol. 19, no. 3, pp. 207–211, 2010, doi: 10.1097/IJG.0b013e3181aae93e.
[218] B. Piknova, J. W. Park, K. S. Cassel, C. N. Gilliard, and A. N. Schechter, "Measuring nitrite and nitrate, metabolites in the nitric oxide pathway, in biological materials using the chemiluminescence method," *Journal of Visualized Experiments*, vol. 2016, no. 118, Dec. 2016, doi: 10.3791/54879.
[219] H. R. Mendonça *et al.*, "Lack of Galectin-3 attenuates neuroinflammation and protects the retina and optic nerve of diabetic mice," *Brain Res*, vol. 1700, pp. 126–137, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.brainres.2018.07.018.
[220] F. E. C. Andrade *et al.*, "Galectin-3: Role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 102, no. 7, pp. 1003–1010, Jul. 2018, doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311473.
[221] M. Hata-Mizuno *et al.*, "Analysis of the association between galectin-3 concentration in tears and the severity of dry eye disease: A case-control study," *J Clin Med*, vol. 11, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/jcm11010066.
[222] Y. Uchino *et al.*, "Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease," *Am J Ophthalmol*, vol. 159, no. 6, pp. 1027-1035.e3, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2015.02.008.
[223] N. Suthahar, W. C. Meijers, H. H. W. Silljé, J. E. Ho, F. T. Liu, and R. A. de Boer, "Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An update," *Theranostics*, vol. 8, no. 3. Ivyspring International Publisher, pp. 593–609, 2018. doi: 10.7150/thno.22196.
[224] M. Lalancette-Hébert *et al.*, "Galectin-3 is required for resident microglia activation and proliferation in response to ischemic injury," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 30, pp. 10383–10395, Jul. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1498-12.2012.
[225] S. Turkmen *et al.*, "Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 33, no. 2, pp. 262–265, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.051.
[226] A. Mentese *et al.*, "Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer?," *Cancer Biomarkers*, vol. 11, no. 5, pp. 191–195, 2012, doi: 10.3233/CBM-2012-00285.
[227] C. Yılmaz *et al.*, "Serum SCUBE-1 Levels and Return of Spontaneous Circulation Following Cardiopulmonary Resuscitation in Adult Patients," *Avicenna J Med*, vol. 12, no. 03, pp. 148–153, Jul. 2022, doi: 10.1055/s-0042-1755389.
[228] İ. Gündüz, İ. Batmaz, T. Bozan, A. Ekinci, and R. Cevik, "The relationship of serum SCUBE-1, -2 and -3 levels with clinical findings and ultrasonographic skin thickness in systemic sclerosis patients," *Int J Rheum Dis*, vol. 23, no. 4, pp. 526–531, Apr. 2020, doi: 10.1111/1756-185X.13798.
[229] H. H. Ayvaz Çelik *et al.*, "Could SCUBE-1 be a marker for subclinical atherosclerosis other than carotid artery intima-media thickness in patients with psoriasis?," *An Bras Dermatol*, vol. 98, no. 5, pp. 595–601, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.abd.2022.08.012.
[230] L. Xiao *et al.*, "The diagnostic potential of plasma SCUBE-1 concentration for pulmonary embolism: A pilot study," *Clinical Respiratory Journal*, vol. 17, no. 4, pp. 263–269, Apr. 2023, doi: 10.1111/crj.13588.
[231] "706070".

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 40465587-050.01.04-534 15.11.2022
Konu : Etik Kurul

Sayın Doç. Dr. Feyzahan UZUN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "**Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Glokomunda İnflamatuar ve İskemik Belirteçlerin Oküler Posterior Segment Parametrelerle Korelasyonu**" isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 10.11.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/204 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR
Başkan