SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM, PSÖDOEKSFOLİASYON GLOKOMU VE OKÜLER HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMİN PROGRESYONU GÖSTERME YETENEĞİ VE GÖRME ALANI İLE KORELASYONU

Dr. Vildan Gürses Beşli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2026

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM, PSÖDOEKSFOLİASYON GLOKOMU VE OKÜLER HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMİN PROGRESYONU GÖSTERME YETENEĞİ VE GÖRME ALANI İLE KORELASYONU

Dr. Vildan Gürses Beşli

Tez Danışmanı: Doç. Hatice Nur Topuz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL-2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteğiyle bana yol gösteren; tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması aşamalarında değerli katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Hatice Nur Topuz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel ve mesleki gelişimime büyük katkıda bulunan; hızı ve çalışkanlığıyla her zaman örnek aldığım, eğitim sürecimde yol gösterici olan Prof. Dr. Aslı Vural hocama; her zaman cesaretlendirip, desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yaşar Küçüksümer'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, klinik ve cerrahi eğitimime büyük katkı sağlayan, bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren; yalnızca mesleki anlamda değil, zorlandığım her anda yanımda hissettiğim, varlığıyla 'iyi ki' dedirten değerli Op. Dr. Selin Şimşek Alkan'a ayrıca ve özellikle teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, klinik yaklaşım ve cerrahi becerilerimin gelişmesine sabırla katkıda bulunan, her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm tüm uzman abi ve ablalarıma,

Bu zorlu ve öğretici yolculuğa birlikte başladığımız eşkıdemlerime; asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım, nöbetleri, ameliyathaneleri ve poliklinikleri paylaştığım, klinik içinde ve dışında sayısız güzel anı biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde her daim birlikte çalıştığımız, emeklerini ve güler yüzlerini hiçbir zaman eksik etmeyen tüm hemşirelerimize, tıbbi sekreterlere ve diğer personellerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme; varlığıyla bana güç veren, sabrı, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan değerli eşim Yavuz Beşli'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vildan Gürses Beşli

2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
KISALTMALAR ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **ix**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. GLOKOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.2. GLOKOM SINIFLANDIRMASI 4
I. AÇIK AÇILI GLOKOM 5
II. AÇI KAPANMASI GLOKOMU 6
2.3. GLOKOM FİZYOPATOLOJİSİ 7
2.3.1. Apoptozis ve Nöronal Kayıp 8
2.3.2. Artmış GİB ve Mekanik Hasar 8
2.3.3. Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri 8
2.3.4. Vasküler Yetmezlik ve Otoregülasyon Bozukluğu 9
2.3.5. Eksitotoksisite ve Glutamat 9
2.3.6. Nitrik Oksit ve Oksidatif Stres 10
2.3.7. İmmün Mekanizmalar 10
2.3.8. Genetik Faktörler 11
2.3.9. BOS Basıncı ve Translaminar Basınç Farkı 12
2.4. GLOKOMLA İLİŞKİLİ GÖZ ANATOMİSİ 12
2.4.1. Hümör Aköz Dinamiği 12
2.4.2. İridokorneal Açı Elemanları 13
2.4.3. Optik Sinir Başı Anatomisi 15
2.4.4. Ganglion Hücre Kompleksi ve Retinal Sinir Lifi Tabakası 17
2.5. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM 18
2.5.1. Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri 18
2.5.2. Primer Açık Açılı Glokom Klinik Özellikleri ve Muayenesi 20

2.6. OKÜLER HİPERTANSİYON 22
2.6.1. Glokoma Progresyonda Risk Faktörleri 23
2.6.2. Prognoz 24
2.6.3. Tedavi Kararı ve Yönetim 24
2.7. PSÖDOEKSFOLİATİF GLOKOM 24
2.7.1. Epidemiyoloji 25
2.7.2. Etiyoloji ve Genetik 25
2.7.3. Patogenez 26
2.7.4. Klinik Bulgular ve Tanı 26
2.7.5. Klinik Özellikler ve Prognoz 27
2.8. GLOKOMDA TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ 28
2.8.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü ve Gonyoskopi 28
2.8.2. Bilgisayarlı Görme Alanı ve Progresyon Analizi 29
2.8.3. Optik Koherens Tomografi: RSLT ve Optik Sinir Başı Analizi 33
2.8.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi 36
2.9. GLOKOMDA EVRELEME SİSTEMLERİ 38
2.9.1. Fonksiyonel Evreleme 38
2.9.2. Yapısal Evreleme ve Klinik Şiddet Belirleme 40
2.10. GLOKOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 40
2.10.1. Medikal Tedavi Protokolleri 40
2.10.2. Lazer Tedavileri 43
2.10.3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
4. BULGULAR 54
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler 54
4.2. Başlangıç Görme Alanı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması 55
4.3. Başlangıç OKTA ve RSLT Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması 55
4.4. Görme Alanı Parametrelerinin Longitudinal Analizi 59
4.5. OKTA ve RSLT Parametrelerinin Longitudinal Analizi 61
4.6. Yapısal ve Fonksiyonel Progresyon Analizleri 64

4.7. OKTA/RSLT Değişimleri ile BGA Değişimleri Arasındaki Korelasyon Analizleri 65
4.8. Progresyon Gruplarına Göre OKTA/RSLT Delta Karşılaştırmaları ... 67
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇLAR 90
7.KAYNAKLAR..... 91

KISALTMALAR

ALT: Argon Lazer Trabeküloplasti

BGA: Bilgisayarlı Görme Alanı

BMO: Bruch Membranı Açıklığı

BMO-MRW: BMO-Minimum Rim Width

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

C/D: Cup/Disk Oranı

CPSD: Corrected Pattern Standard Deviation

DKP: Derin Kapiller Pleksus

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

FK: Fiksasyon Kaybı

FLV: Fokal Kayıp Volümü

5-FU: 5-Florourasil

GA: Görme Alanı

GHK: Ganglion Hücre Kompleksi

GHT: Glokom Yarı-Alan Testi

GİB: Göz İçi Basıncı

GLV: Global Kayıp Volümü

GPA: Guided Progression Analysis

GSS: Glokom Evreleme Sistemi

GWAS: Genome-Wide Association Study

HPA: Hodapp-Parrish-Anderson Kriterleri

ICE: İridokorneal Endotel Sendromu

ILM: Internal Limitan Membran

İPDD: İntrapapiller Damar Dansitesi

ISNT: İnferior-Superior-Nazal-Temporal Kuralı

KAİ: Karbonik Anhidraz İnhibitörü

LiGHT: Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension

LOXL1: Lysyl Oxidase-Like 1

LPİ: Lazer Periferik İridotomi

MD: Ortalama Deviasyon

MIGS: Minimal İnvaziv Glokom Cerrahisi

MMC: Mitomisin C

MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9

MP-SFK: Mikropulse TransskleralSiklofotokoagülasyon

MYOC: Miyosilin

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

NO: Nitrik Oksit

NRR: Nöroretinal Rim

NTG: Normal Tansiyonlu Glokom

OHT: Oküler Hipertansiyon

OHTS: Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması

OKP: Orta Kapiller Pleksus

OKT: Optik Koherens Tomografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OMAG: Optical Microangiography

OPTN: Optineurin

OSB: Optik Sinir Başı

PAAG: Primer Açık Açılı Glokom

PAC: Primer Açı Kapanması

PACG: Primer Açı Kapanması Glokomu

PACS: Primer Açı Kapanması Şüphesi

PEG: Psödoeksfoliatif Glokom

PEM: Psödoeksfoliatif Materyal

PES: Psödoeksfoliatif Sendrom

PGA: Prostaglandin Analogları

PPDD: Peripapiller Damar Dansitesi

PSD: Patern Standart Deviasyon

RGC: Retinal Ganglion Cell

RGH: Retina Ganglion Hücreleri

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROCK: Rho-Kinaz

RPC: Radyal Peripapiller Kapiller

RPKP: Radyal Peripapiller Kapiller Pleksus

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

SAP: Standart Otomatik Perimetri

SD-OKT: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi

SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm

SKK: Santral Kornea Kalınlığı

SLT: Selektif Lazer Trabeküloplasti

SS-OKT: Swept-Source Optik Koherens Tomografi

SSADA: Split-Spectrum Amplitude-DecorrelationAngiography

SSI: Sinyal Gücü İndeksi

TBK1: TANK Bağlayıcı Kinaz 1

TD-OKT: Time-Domain Optik Koherens Tomografi

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta

tiDD: Tüm İmaj Damar Dansitesi

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

UGH: Üveit-Glokom-Hifema Sendromu

VD: Damar Yoğunluğu

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VFI: Görsel Alan İndeksi

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

YN: Yanlış Negatif

YP: Yanlış Pozitif

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Shaffer Derecelendirme Sistemi…….....29

Tablo 2. Glokom Evreleme Sistemi…….....39

Tablo 3. Glokomda Kullanılan Medikal Tedavi Ajanlarının Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması…….....42

Tablo 4. Progresyon Tanımları ve Değişken Formülleri……53

Tablo 5. Gruplara Göre Demografik ve Klinik Özellikler…….54

Tablo 6. Başlangıç Görme Alanı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması…55

Tablo 7. Başlangıç Yüzeyel Maküler OKTA Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması…….....……...56

Tablo 8. Başlangıç Derin Maküler OKTA Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması…….....……...57

Tablo 9. Başlangıç Disk/RPC ve Peripapiller RSLT Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması…….....……...58

Tablo 10. Başlangıç FAZ ve Foveal Kalınlık Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması…….....……...59

Tablo 11. Görme Alanı Parametrelerinin Longitudinal Analizi – Lineer Karma Model Sonuçları…….....…….…….....60

Tablo 12. Görme Alanı Parametrelerinin Gruplara Göre 0., 2. ve 4. Yıl Tahmini Ortalama Değerleri…….....60

Tablo 13. OKTA ve Peripapiller RSLT Parametrelerinin Longitudinal Analizi – Lineer Karma Model Özeti…….....63

Tablo 14. Gruplara Göre MD ve RSLT Progresyon Oranları……64

Tablo 15. MD Progresyonu ile RSLT Progresyonu Arasındaki İlişki……...65

Tablo 16. Başlıca Delta Değişkenlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri……...65

Tablo 17. MD Delta ile OKTA/RSLT Delta Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi…….....67

Tablo 18. Progresyon Gruplarına Göre OKTA, RSLT ve Foveal Kalınlık Delta Parametrelerinin Karşılaştırması (Mann-Whitney U Testi).....68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bjerrum Alanı…….....22

Şekil 2. Traquair'in Görme Alanı Adası…….....30

Şekil 3. Humphrey 30-2 SITA-Fast Standart Perimetri Çıktı Örneği.....49

Şekil 4. OKTA Disk 4,5×4,5 mm Tarama, RPC Damar Yoğunluğu ve Peripapiller RSLT Analizi…….....51

Şekil 5. OKTA Maküla 6×6 mm Tarama ve Damar Yoğunluğu Analizi.....51

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG), psödoeksfoliatif glokom (PEG) ve oküler hipertansiyon (OHT) tanılı hastalarda optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) parametrelerinin dört yıllık longitudinal değişimini değerlendirmek; bu değişimlerin görme alanı ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) progresyonu ile ilişkisini araştırmak ve üç grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022 – Haziran 2026 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde takip edilen PAAG (n=20), OHT (n=20) ve PEG (n=20) tanılı toplam 60 göz çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara başlangıç, 2. yıl ve 4. yılda Optovue/AngioVue cihazı ile OKTA ve OKT görüntülemesi; Humphrey Görme Alanı Analizörü ile SITA-Fast 30-2 protokolünde görme alanı testi uygulandı. Maküler yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu, radyal peripapiller kapiller (RPC) parametreleri, foveal avasküler zon (FAZ) alanı, peripapiller RSLT kalınlığı ve görme alanı parametreleri değerlendirildi. Longitudinal değişim lineer karma model ile; progresyon oranları ki-kare testi ile; delta değişkenleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile; progresyon gruplarına göre OKTA/RSLT delta karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Bulgular: Başlangıç değerlendirmesinde yüzeyel maküler damar yoğunluğu parametrelerinin tamamı, seçili RPC parametreleri ve peripapiller RSLT kalınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi; bu farklılıklar ağırlıklı olarak PEG ile OHT grupları arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklandı. Başlangıç görme alanı parametrelerinden VFI ve PSD gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken MD açısından anlamlı fark saptanmadı. Longitudinal analizde MD değeri tüm kohort genelinde dört yılda anlamlı kötüleşme gösterdi (p=0,016); görme alanı parametrelerinde zaman × grup etkileşimi anlamlı değildi. OKTA longitudinal analizinde birçok parametrede grup etkisi anlamlı bulundu; yüzeyel foveal ve derin foveal damar yoğunluğunda zaman × grup etkileşimi anlamlıydı. Fonksiyonel progresyon 8 gözde (%13,3), RSLT progresyonu 17 gözde (%28,3), kompozit progresyon 19 gözde (%31,7) ve kesin progresyon 6 gözde (%10,0) saptandı. MD

progresyon oranı PEG grubunda %30 ile PAAG (%5) ve OHT (%5) gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0,027). RSLT progresyon oranları gruplar arasında benzerdi (p=0,921). MD progresyonu saptanan gözlerin %75'inde eş zamanlı RSLT progresyonu mevcuttu ve iki progresyon türü arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,002). Primer OKTA delta parametreleri MD delta ile anlamlı korelasyon göstermedi. Keşifsel analizde MD delta ile yüzeyel inferior hemisfer damar yoğunluğu delta değeri arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptandı (rho=−0,309; p=0,024). Kesin progresyon grubunda yüzeyel superior hemisfer damar yoğunluğu delta değeri anlamlı farklılık gösterdi (p=0,046).

Sonuç: PEG grubunda başlangıçtan itibaren daha belirgin fonksiyonel, yapısal ve mikrovasküler etkilenim saptanmış; fonksiyonel progresyon oranı PAAG ve OHT gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. RSLT progresyon oranları gruplar arasında benzer seyretmiş; MD ile RSLT progresyonu arasındaki anlamlı ilişki ise glokom takibinde yapısal ve fonksiyonel değerlendirmenin birlikte kullanılmasının önemini desteklemiştir. OKTA parametreleri MD veya RSLT temelli progresyonu tek başına güvenilir biçimde ayırt edememekle birlikte, özellikle yüzeyel maküler hemisferik ölçümler görme alanı ve RSLT bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde glokom progresyonunun izlemine tamamlayıcı katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Damar Yoğunluğu, Glokom, Oküler Hipertansiyon, Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, Progresyon, Psödoeksfoliatif Glokom.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the four-year longitudinal changes in optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliative glaucoma (PXG), and ocular hypertension (OHT); to investigate the relationship between these changes and visual field or retinal nerve fiber layer (RNFL) progression; and to compare differences among the three groups.

Materials and Methods: A total of 60 eyes from patients diagnosed with POAG (n=20), OHT (n=20), and PXG (n=20), followed at the Glaucoma Unit of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between January 2022 and June 2026, were included. All subjects underwent OCTA and OCT imaging with the Optovue/AngioVue device and visual field testing with the Humphrey Field Analyzer using the SITA-Fast 30-2 protocol at baseline, year 2, and year 4. Macular superficial and deep capillary plexus vessel density, radial peripapillary capillary (RPC) parameters, foveal avascular zone (FAZ) area, peripapillary RNFL thickness, and visual field parameters were analyzed. Longitudinal changes were evaluated using linear mixed models. Progression rates were compared using chi-square tests. Correlations between delta variables were assessed using Spearman correlation analysis, and OCTA/RNFL delta parameters were compared between progression groups using the Mann-Whitney U test.

Results: At baseline, all superficial macular vessel density parameters, selected RPC parameters, and peripapillary RNFL thickness differed significantly among groups. These differences were mainly driven by comparisons between the PXG and OHT groups. Among baseline visual field parameters, VFI and PSD differed significantly among groups, whereas MD did not. In longitudinal analysis, MD showed significant deterioration over four years in the overall cohort (p=0.016), while the time × group interaction was not significant for visual field parameters. In OCTA longitudinal analyses, several parameters showed significant group effects. Significant time × group interactions were observed for superficial foveal vessel density and deep foveal vessel density. Functional progression was detected in 8 eyes (13.3%), RNFL

progression in 17 eyes (28.3%), composite progression in 19 eyes (31.7%), and definite progression, defined as concurrent MD and RNFL progression, in 6 eyes (10.0%). The rate of MD progression was significantly higher in the PXG group (30%) than in the POAG (5%) and OHT (5%) groups (p=0.027). RNFL progression rates were similar among groups (p=0.921). Concurrent RNFL progression was present in 75% of eyes with MD progression, and a significant association was found between MD progression and RNFL progression (p=0.002; Fisher's exact p=0.005). Primary OCTA delta parameters were not significantly correlated with MD delta. In exploratory analysis, a weak-to-moderate significant negative correlation was found between MD delta and superficial inferior hemisphere vessel density delta (rho=−0.309; p=0.024). Superficial superior hemisphere vessel density delta differed significantly in the definite progression group (p=0.046).

Conclusion: The PXG group showed more prominent functional, structural, and microvascular involvement from baseline, and the rate of functional progression was significantly higher than in the POAG and OHT groups. RNFL progression rates were similar across groups, and the significant association between MD and RNFL progression supports the importance of combining structural and functional assessments in glaucoma follow-up. Although OCTA parameters did not reliably distinguish MD- or RNFL-based progression when used alone, superficial macular hemispheric measurements may provide complementary information when interpreted alongside visual field and RNFL findings in the monitoring of glaucoma progression.

Keywords: Glaucoma, Ocular Hypertension, Optical Coherence Tomography Angiography, Progression, Pseudoexfoliative Glaucoma, Vessel Density.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, retina ganglion hücreleri ve aksonlarının ilerleyici kaybı ile karakterize, optik sinir başında yapısal değişikliklere ve görme alanı kaybına neden olan kronik, progresif bir optik nöropatidir. Dünya genelinde geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olup, 70 milyondan fazla insanı etkilediği ve glokomlu hastaların yaklaşık %10'unda bilateral körlük gelişebildiği bildirilmektedir (1). Dünya nüfusunun yaşlanması ile glokom yükünün giderek artması beklenmekte, 2040 yılında dünya genelinde glokomlu birey sayısının 111 milyonu aşacağı öngörülmektedir (2). Bu nedenle glokomda erken tanı, düzenli takip ve progresyonun zamanında saptanması kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Glokom takibinde göz içi basıncı ölçümü, optik sinir başı muayenesi, retina sinir lifi tabakası değerlendirmesi ve görme alanı testi temel yöntemlerdir. Görme alanı (GA) testi, glokomun fonksiyonel etkilenmesini göstermesi açısından önemlidir. Bununla birlikte testin hasta uyumundan etkilenmesi, öğrenme etkisi ve erken dönemde fonksiyonel kaybın her zaman belirgin olmaması nedeniyle takipte bazı kısıtlılıkları vardır. Optik koherens tomografi (OKT) ile retina sinir lifi tabakası, ganglion hücre kompleksi ve optik sinir başı yapısal olarak değerlendirilebilmekte, ancak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler her hastada aynı hızda ilerlememektedir.

Son yıllarda glokom patogenezinde yalnızca mekanik faktörlerin değil, vasküler mekanizmaların da rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Optik sinir başı, peripapiller retina ve maküler bölgedeki mikrovasküler değişikliklerin glokomatöz hasar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina ve optik sinir başı mikro dolaşımını boya madde kullanılmadan, non-invaziv olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle maküler, peripapiller ve optik sinir başı vasküler dansite ölçümleri yapılabilmekte; glokom hastalarında bu parametrelerde azalma olduğu bildirilmektedir (3,4).

Primer açık açılı glokom, psödoeksfoliatif glokom ve oküler hipertansiyon klinik seyir, progresyon riski ve takip yaklaşımı açısından farklılık gösterebilmektedir. Oküler hipertansiyonda göz içi basıncı yüksek olmakla birlikte optik sinir başı ve görme alanı bulguları normaldir; ancak bu olgularda zaman içinde glokom gelişme riski bulunmaktadır. Primer açık açılı glokom kronik ve değişken seyirli bir hastalık iken, psödoeksfoliatif glokomda daha yüksek göz içi basıncı değerleri, daha belirgin dalgalanma ve daha hızlı progresyon görülebilmektedir (5). Bu nedenle farklı glokom alt tiplerinde yapısal, fonksiyonel ve mikrovasküler değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Literatürde OKTA parametrelerinin glokom tanısı ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, OKTA bulgularının zaman içerisindeki değişimini ve bu değişimin görme alanı ile optik sinir başı progresyonu ile ilişkisini inceleyen uzun dönem takipli çalışmalar sınırlıdır. Yapılan longitudinal çalışmalarda OKTA ile saptanan damar yoğunluğu kaybının görme alanı progresyonu ile ilişkili olabileceği ve OKTA'nın OKT ile kullanıldığında progresyon değerlendirmesine ek katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (6,7).

Çalışmamızda primer açık açılı glokom, psödoeksfoliatif glokom ve oküler hipertansiyon tanılı hastalarda 0., 2. ve 4. yıl optik koherens tomografi anjiyografi bulgularındaki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu değişimlerin 0. ve 4. yıl görme alanı ve optik sinir başı analizleri ile belirlenen progresyonla ilişkisinin araştırılması ve üç hasta grubu arasında OKTA parametrelerindeki değişim ile progresyon oranlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Glokom; retinal ganglion hücrelerinin (RGH) ve bu hücrelere ait aksonların progresif dejenerasyonu ile karakterize, sonuç aşamasında karakteristik görme alanı defektlerine yol açan kronik ve ilerleyici bir optik nöropati tablosudur (1). Bu hastalıkta meydana gelen görme kaybı, doğrudan RGH ölümü ve buna eşlik eden optik sinir başı değişiklikleri ile ilişkilidir (8). Günümüzde glokom, dünya çapında geri dönüşümsüz körlük nedenleri arasında kataraktın ardından ikinci sırada yer almaktadır (9).

2.1. GLOKOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Glokom, küresel ölçekte tüm körlük vakalarının yaklaşık %14'ünden sorumlu olup, 40 yaş üzerindeki popülasyonun %2–3'ünü etkileyen majör bir halk sağlığı problemidir(10,11). Hastalığın erken dönemde belirgin semptom vermemesi nedeniyle tanı sıklıkla gecikmekte; gelişmiş ülkelerde dahi glokomlu bireylerin yaklaşık yarısının henüz tanı almamış olduğu bildirilmektedir. Bu durum, hastalığın gerçek epidemiyolojik yükünün olduğundan daha düşük görünmesine neden olmaktadır(10).

Primer açık açılı glokom (PAAG), dünya genelinde en sık görülen glokom tipidir. Küresel veriler, yaklaşık 57,5 milyon bireyin PAAG'den etkilendiğini ve bu durumun yaklaşık %2,2'lik bir prevalansa karşılık geldiğini göstermektedir (2). Avrupa popülasyonunda ise yaklaşık 7,8 milyon PAAG hastası bulunduğu ve prevalansın %2,5 civarında olduğu bildirilmektedir.

Etnik köken, glokom prevalansını etkileyen en kritik faktörlerden biridir. Afrika kökenli bireylerde PAAG sıklığı, Avrupa kökenli bireylere göre anlamlı derecede yüksek bildirilmektedir. Allison ve ark.'nın epidemiyolojik derlemesinde Kelly ve ark.'na atıfla; 40 yaş ve üzerindeki bireylerde glokom prevalansının beyaz popülasyonda %2,2 iken, siyah popülasyonda %5,7'ye yükseldiği belirtilmiştir (11,12). Bu dramatik fark; genetik yatkınlık, optik sinir başının yapısal farklılıkları ve sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizliklerle ilişkilendirilmektedir.

Glokom prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, yaşlanmaya eşlik eden nörodejeneratif ve vasküler mekanizmaların hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle glokom; sistemik vasküler hastalıklar ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumlarla birlikte görülebilmektedir. Yapılan meta-analizlerde obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda glokom gelişme riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (13). Tham ve ark.'nın yaptığı geniş kapsamlı meta-analizde, 2013 yılında 64,3 milyon olan glokomlu birey sayısının 2020 yılında 76 milyona ulaştığı ve 2040 yılında yaklaşık 111,8 milyona ulaşacağı öngörülmüştür (2).

Cinsiyetin glokom riskindeki rolü incelendiğinde, meta-analiz verilerine göre erkeklerde glokom prevalansının kadınlara kıyasla yaklaşık %36 daha yüksek olduğu saptanmıştır (2). Öte yandan, glokom yalnızca klinik değil, aynı zamanda ekonomik açıdan da ağır bir yük oluşturmaktadır. Hastalığın doğrudan maliyetleri; ilaç tedavileri, takip muayeneleri ve cerrahi girişimleri kapsarken; dolaylı maliyetler ise görme kaybına bağlı iş gücü kaybı ve üretkenlik azalmasını içermektedir (14). Bu bağlamda tele-tıp uygulamaları ve hasta farkındalığını artırmaya yönelik eğitim stratejileri, hastalığın küresel yükünü azaltmada hayati önem taşımaktadır (2,11).

2.2. GLOKOM SINIFLANDIRMASI

Glokom, tek bir hastalıktan ziyade farklı klinik özelliklere, başlangıç mekanizmalarına ve seyir özelliklerine sahip optik nöropatiler grubudur. Bu nedenle glokomun sınıflandırılmasında farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Günümüzde glokom; iridokorneal açı durumu, etiyoloji, başlangıç yaşı, göz içi basıncı düzeyi, anatomik özellikler ve klinik seyir gibi birçok farklı kritere göre sınıflandırılabilmektedir. Bununla birlikte mevcut sınıflandırmaların hiçbiri glokomun tüm patofizyolojik mekanizmalarını tek başına açıklayamamaktadır. Glokom patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça sınıflandırma sistemleri de zaman içinde güncellenmektedir (1,15).

Klinik pratikte en sık kullanılan sınıflandırmalardan biri iridokorneal açı durumuna göre yapılan sınıflandırmadır. Buna göre glokomlar genel olarak açık açılı

ve kapalı açılı glokomlar şeklinde iki ana grupta değerlendirilir. Açık açılı glokomlarda ön kamara açısı gonyoskopik olarak açık izlenmesine rağmen aköz dışa akımında direnç artışı ve buna bağlı glokomatöz optik sinir hasarı gelişebilir. Kapalı açılı glokomlarda ise iridokorneal açının daralması veya kapanması sonucunda aköz dışa akımı engellenir ve göz içi basıncı yükselir (1,16).

Etiyolojik açıdan glokomlar primer ve sekonder glokomlar olarak sınıflandırılır. Primer glokomlarda hastalığı açıklayan belirgin bir oküler veya sistemik neden saptanmazken, sekonder glokomlarda altta yatan farklı bir patoloji mevcuttur. Travma, üveit, lens ilişkili mekanizmalar, neovaskülarizasyon, pigment dispersiyonu, kortikosteroid kullanımı ve psödoeksfoliasyon sekonder glokom nedenleri arasında yer almaktadır (1,15).

Başlangıç yaşına göre glokom; konjenital glokom, çocukluk çağı glokomu, juvenil başlangıçlı glokom ve erişkin başlangıçlı glokom şeklinde sınıflandırılabilir. Göz içi basıncı düzeyi dikkate alındığında ise yüksek basınçlı glokom ve normal basınçlı glokom ayrımı yapılmaktadır. Bu sınıflandırmalar, hastaların klinik takibinin planlanması, hedef göz içi basıncının belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır (15,16).

I. AÇIK AÇILI GLOKOM

A. Primer Açık Açılı Glokomlar ve İlgili Klinik Tablolar

1. Primer Açık Açılı Glokom (PAAG)
2. Oküler Hipertansiyon (OHT): Optik sinir hasarı veya görme alanı kaybı saptanmaksızın, göz içi basıncının (GİB) istatistiksel normal sınırların (21 mmHg) üzerinde olmasıdır. PAAG gelişimi için en önemli risk faktörü kabul edilir.
3. Normal Tansiyonlu Glokom (NTG)
4. Jüvenil Açık Açılı Glokom

B. Sekonder Açık Açılı Glokomlar

1. Psödoeksfoliasyon Glokomu (PEG)

2. Pigmenter Glokom
3. Travmatik Glokom
4. Kortikosteroidle İlişkili Glokom
5. İntraoküler İnflamasyonla İlişkili Glokom (Üveitik Glokom)
6. Hemolitik Glokom
7. Hayalet Hücreli (Ghost Cell) Glokom
8. İntraoküler Tümörlerle İlişkili Glokom
9. Glokomatosiklitik Kriz (Posner-Schlossman Sendromu)
10. Fuchs Uveit Sendromu
11. Üveit-Glokom-Hifema (UGH) Sendromu
12. Lensle İlişkili Sekonder Açık Açılı Glokomlar:
    - a. Fakolitik Glokom
    - b. Lens Partikül Glokomu
    - c. Fakoantijenik Glokom
13. Episkleral Venöz Basıncın Artmasıyla İlişkili Glokom
14. Siderozis ve Kalkozis İlişkili Glokom
15. Schwartz-Matsuo Sendromu
16. Tekrarlayan İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyonuna Bağlı GİB Yükselmesiyle İlişkili Glokom

II. AÇI KAPANMASI GLOKOMU

A. Primer Açı Kapanması

1. Primer Açı Kapanması Şüphesi (PACS)
2. Primer Açı Kapanması (PAC)
3. Primer Açı Kapanması Glokomu (PACG)
4. Akut Primer Açı Kapanması (Akut Glokom Krizi)
5. Plato İris Konfigürasyonu
6. Plato İris Sendromu

B. Sekonder Açı Kapanması Glokomları

1. Pupil Bloklu Mekanizmalar:

- a. Lens Kaynaklı: Fakomorfik glokom, Ektopik lens, Mikrosferofaki
- b. Psödofakik / Afakik Pupiller Blok
- c. Posterior Sineşiye Bağlı Pupil Bloğu

2. Pupil Bloksuz Mekanizmalar:
   - a. Önden Çekme Mekanizması (Sinekial Kapanma):
     - i. Neovasküler Glokom
     - ii. İridokorneal Endotel (ICE) Sendromu
     - iii. Posterior Polimorf Kornea Distrofisi
     - iv. İnflamatuar Materyalin Konsolidasyonu
     - v. Travmaya Bağlı Ön Sineşiler
   - b. Arkadan İtme Mekanizması:
     - i. Malign Glokom (Siliyer Blok Glokomu)
     - ii. Üveal Efüzyon Sendromu
     - iii. Siliyer Cismin Anterior Rotasyonu
     - iv. İris veya Siliyer Cisim Kistleri
     - v. Persistan Fetal Damarlanma
     - vi. Prematüre Retinopatisi (ROP)

2.3. GLOKOM FİZYOPATOLOJİSİ

Glokom, retina ganglion hücreleri (RGH) ve aksonlarının ilerleyici kaybı ile karakterize, multifaktöriyel ve kronik progresif bir optik nöropatidir. Hastalık sürecinde optik sinir başı, lamina kribroza ve retina sinir lifi tabakası düzeyinde yapısal değişiklikler meydana gelir. Artmış göz içi basıncı (GİB), vasküler disregülasyon, aksoplazmik akım bozukluğu, eksitotoksisite, oksidatif stres, genetik yatkınlık ve immün mekanizmalar RGH disfonksiyonu ve ölümüne katkıda bulunmaktadır (17).

GİB yüksekliği glokomun en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Ancak bazı hastalarda GİB normal sınırlarda seyrederken glokomatöz hasar gelişebilmekte, bazı olgularda ise GİB düşürülmesine rağmen progresyon devam edebilmektedir. Bu durum glokomun yalnızca mekanik basınç etkisiyle açıklanamayacağını, vasküler, genetik ve nörodejeneratif mekanizmaların da patogenezde rol oynadığını göstermektedir (18,19).

2.3.1. Apoptozis ve Nöronal Kayıp

Glokomda temel hücresel olay, RGH ve aksonlarının progresif kaybıdır. Optik disk çukurluğunda artış, nöroretinal rim kaybı ve retina sinir lifi tabakası incelmesi bu aksonal kaybın klinik yansımalarıdır. Deneysel glokom modellerinde ve glokomatöz insan gözlerinde RGH ölümünün büyük ölçüde apoptozis yoluyla gerçekleştiği gösterilmiştir (20,21).

Apoptozis, inflamasyonun eşlik etmediği programlanmış hücre ölümü sürecidir. DNA fragmantasyonu, hücre büzüşmesi ve membran değişiklikleri ile karakterizedir (22). Kaspazlar bu sürecin merkezi düzenleyicileridir; dış yolakta TNF-alfa gibi ligandlar, iç yolakta ise mitokondri kaynaklı proapoptotik moleküller apoptozisi başlatabilir (23,24). Bununla birlikte RGH ölümünde kaspazdan bağımsız yolakların da rol oynayabileceği bildirilmiştir (25,26).

2.3.2. Artmış GİB ve Mekanik Hasar

Artmış GİB, lamina kribroza düzeyinde mekanik stres ve deformasyona neden olur. Lamina kribroza, RGH aksonlarının optik siniri terk ettiği bölge olması nedeniyle basınca duyarlı bir yapıdır. Bu bölgede gelişen mekanik gerilim aksoplazmik akımı bozarak nörotrofik faktörlerin retrograd taşınmasını engelleyebilir ve RGH sağkalımını olumsuz etkileyebilir (27,28).

GİB yüksekliği çoğunlukla trabeküler ağdaki aköz dışa akım direncinin artmasıyla ilişkilidir. Trabeküler ağda hücre iskeleti değişiklikleri, selülarite kaybı ve ekstrasellüler matriks birikimi izlenebilir (29–33). Deneysel glokom modellerinde GİB artışının derecesi, kümülatif basınç yükü ve takip süresiyle birlikte RGH/optik sinir akson kaybının arttığı gösterilmiştir (34,35).

2.3.3. Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri

Glokomatöz süreçte trabeküler ağ, lamina kribroza ve optik sinir başında ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması meydana gelir. Bu değişiklikler aköz dışa akım direncini artırabilir ve optik sinir başındaki destek dokusunu zayıflatabilir (36–38).

Matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımında rol oynar. Özellikle MMP-9 aktivitesindeki artışın laminin bütünlüğünü bozarak hücre-matriks ilişkisini zayıflatabileceği ve RGH apoptozisini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (29,30). TGF-β2 artışı da trabeküler ağda ekstrasellüler matriks birikimini artırarak dışa akım direncine katkıda bulunabilir (36,37,39–41).

2.3.4. Vasküler Yetmezlik ve Otoregülasyon Bozukluğu

Vasküler teori, glokomatöz hasarın optik sinir başı ve retina mikro sirkülasyonundaki perfüzyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Sistemik/noktürnal hipotansiyon, vazospazm ve endotelin-1 aracılı vasküler disregülasyon, migren ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumlar glokom gelişimi veya progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (42–45).

Glokomlu hastalarda endotelin-1 düzeylerinde artış saptanmış olup, bu molekülün vazokonstriksiyon yoluyla optik sinir başı kan akımını azaltabileceği düşünülmektedir (46,47). Primer açık açılı glokom ve normal tansiyonlu glokom hastalarında optik sinir başı ve retinal kan akımında azalma bildirilmiştir (48,49). Azalmış diyastolik perfüzyon basıncı da primer açık açılı glokom için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50).

2.3.5. Eksitotoksisite ve Glutamat

Glutamat, retina ve santral sinir sisteminin temel eksitatör nörotransmitteridir. Ancak hipoksi, iskemi veya hücresel stres durumlarında artan glutamat düzeyleri nöronlar üzerinde toksik etki gösterebilir (51).

Aşırı glutamat, özellikle NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine kalsiyum ve sodyum girişini artırır. Hücre içi kalsiyum artışı mitokondriyal disfonksiyon, serbest radikal üretimi ve apoptotik hücre ölümünü tetikleyebilir (52–55). Deneysel çalışmalarda NMDA antagonistlerinin eksitotoksisiteyi azaltabildiği gösterilmiş olsa da glokomlu gözlerde vitreus glutamat düzeylerine ilişkin çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiştir (56–60). Müller hücreleri ve astrositlerin retinal glutamat-glutamin döngüsü ve glutamat temizlenmesindeki temel rolleri göz önüne alındığında, glial

disfonksiyonun glutamat homeostazını bozarak eksitotoksik retinal ganglion hücre hasarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (61–63).

2.3.6. Nitrik Oksit ve Oksidatif Stres

Nitrik oksit (NO), fizyolojik düzeylerde vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynarken, aşırı üretildiğinde nörotoksik etki gösterebilir (64,65). Glokomatöz gözlerde optik sinir başı, lamina kribroza, glial hücreler ve aköz hümör düzeyinde nitrik oksit sentaz ekspresyonunda değişiklikler bildirilmiştir (66–69). Fazla NO, süperoksit ile birleşerek peroksinitrit gibi reaktif moleküllerin oluşmasına neden olur ve bu durum protein, lipid, DNA ve mitokondri hasarı yoluyla RGH kaybına katkıda bulunabilir (70–73).

Oksidatif stres de glokom patogenezinde önemli rol oynar. Glokomlu hastalarda aköz hümörde antioksidan kapasitenin azaldığı, serum ve plazmada oksidatif stres belirteçlerinin arttığı bildirilmiştir (74–76). Trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif stres, DNA hasarı ve ekstrasellüler matriks-hücre adezyon bozukluğuna yol açarak dışa akım direncini artırabilir (77,78). Deneysel modellerde antioksidan yaklaşımların RGH kaybını azaltabileceği gösterilmiştir (79).

2.3.7. İmmün Mekanizmalar

Glokomda immün sistem aktivasyonunun da patogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Isı şok proteinleri, otoantikorlar, toll-like reseptör aktivasyonu ve glial hücre yanıtları bu süreçte yer alabilir (80–82). Glokomlu hastalarda bazı nöronal yapılara, glikozaminoglikanlara, fosfolipidlere ve nörofilament proteinlerine karşı otoantikorlar saptanmıştır (83,84).

Kronik doku stresi, oksidatif hasar, mitokondriyal bozukluk ve glial disfonksiyon immün yanıtın düzenlenmesini bozarak glokomatöz nörodejenerasyonu artırabilir (85,86).

2.3.8. Genetik Faktörler

Glokom genetik açıdan heterojen bir hastalıktır. Erken başlangıçlı bazı glokom tiplerinde Mendeliyen kalıtım paterni görülebilirken, erişkin başlangıçlı glokomlarda genellikle çok faktörlü ve karmaşık kalıtım özellikleri ön plandadır (87). Bu nedenle genetik yatkınlık, bazı olgularda hastalığın doğrudan nedeni olabilirken, erişkin başlangıçlı glokomlarda çoğunlukla çevresel ve oküler risk faktörleriyle birlikte hastalık riskini artıran bir zemin oluşturmaktadır (88).

Miyosilin (MYOC), optineurin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) genlerindeki değişikliklerin özellikle açık açılı glokom gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Primer açık açılı glokom ve primer açı kapanması glokomu gibi erişkin başlangıçlı formlarda ise çok sayıda genetik varyant ve çevresel faktör birlikte rol oynar. Bu genetik varyantlar çoğu zaman hastalığı tek başına başlatmaktan çok, hastalık gelişme riskini artıran faktörler olarak kabul edilir (88,89).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile primer açık açılı glokom, normal tansiyonlu glokom, primer açı kapanması glokomu ve psödoeksfoliasyon sendromu için çok sayıda genomik lokus tanımlanmıştır. PAAG ve NTG ile ilişkili lokuslar arasında ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2 ve TXNRD2 gibi gen bölgeleri bildirilmiştir (60-62). Primer açı kapanması glokomu için ise PLEKHA7, COL11A1, PCMTD1-ST18, EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2 ve DPM2-FAM102 gibi lokuslar öne çıkmaktadır (90–92).

Psödoeksfoliasyon sendromu ve psödoeksfoliatif glokom açısından en güçlü genetik ilişki LOXL1 geni ile tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra CACNA1A gibi ek genetik bölgelerin de psödoeksfoliasyon sendromu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (93). Konjenital glokomda ise CYP1B1 mutasyonları en sık bildirilen genetik değişiklikler arasında yer almaktadır (94).

Glokomla ilişkili genlerin tanımlanması, hastalığın biyolojik yolaklarının daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte gen temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca yüksek riskli bireylerin geri dönüşümsüz görme kaybı gelişmeden

önce belirlenmesi açısından genetik testlerin klinik kullanım potansiyeli giderek önem kazanmaktadır (87–94).

2.3.9. BOS Basıncı ve Translaminar Basınç Farkı

Optik sinir başı, intraoküler basınç ile retrobulber beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı arasındaki basınç farkına maruz kalmaktadır. Lamina kribroza bu iki basınç alanı arasında yer aldığı için translaminar basınç farkı glokomatöz optik nöropati açısından önem taşımaktadır (95–97).

Bazı çalışmalarda glokomlu hastalarda BOS basıncının daha düşük olduğu ve bunun translaminar basınç farkını artırabileceği gösterilmiştir (98–100). Özellikle normal tansiyonlu glokomda düşük BOS basıncı, GİB normal olsa bile optik sinir başında mekanik stres oluşturabilir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, optik sinir çevresindeki subaraknoid/BOS alanının glokomda değişebileceğini ve bu değişikliklerin düşük BOS basıncı veya artmış translaminar basınç gradiyentiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (101–104).

2.4. GLOKOMLA İLİŞKİLİ GÖZ ANATOMİSİ

Glokom, göz içi basıncı (GİB) regülasyonunda rol oynayan yapılar ile optik sinir başını etkileyen kronik ve progresif bir optik nöropatidir. Bu süreçte özellikle aköz hümör dinamiği ve iridokorneal açı elemanları belirleyici rol oynamaktadır. Aköz üretim ve drenaj dengesindeki bozulmalar ile açı yapılarındaki değişiklikler, GİB artışı ve buna bağlı optik sinir hasarına yol açmaktadır (1).

2.4.1. Hümör Aköz Dinamiği

Hümör aköz, siliyer cisim tarafından üretilen ve arka kamaradan pupilla yoluyla ön kamaraya geçen berrak bir sıvıdır. Kornea ve lens gibi avasküler dokuların beslenmesini sağlar, metabolik atıkların uzaklaştırılmasına katkıda bulunur ve göz içi basıncının düzenlenmesinde rol oynar (105).

Sağlıklı bireylerde göz içi basıncı genellikle 10–20 mmHg arasında değişmekte olup ortalama değeri yaklaşık 14–16 mmHg'dir. Bu basınç; aköz üretimi, trabeküler

dışa akım, uveoskleral dışa akım ve episkleral venöz basınç arasındaki dengeyle belirlenir (105,106).

Aköz hümör üretimi başlıca siliyer cismin pars plikata bölgesindeki pigmentsiz siliyer epitelden gerçekleşir. Difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif sekresyon üretime katkıda bulunmakla birlikte, fizyolojik koşullarda en önemli mekanizma aktif sekresyondur. Bu süreçte Na^+/K^+-ATPaz pompası ve karbonik anhidraz enzimi önemli rol oynar (105,107).

Üretilen aközün büyük bölümü trabeküler yoldan drene olur. Bu yolda aköz; trabeküler ağdan Schlemm kanalına, buradan kolektör kanallar aracılığıyla episkleral venöz sisteme geçer. Dışa akım direncinin en fazla olduğu bölge jukstakanaliküler trabeküler ağ ve Schlemm kanalının iç duvarıdır. Primer açık açılı glokomda açı açık olmasına rağmen bu bölgede direnç artışı GİB yükselmesine neden olabilir (1,107,108).

Aközün daha küçük bir bölümü ise uveoskleral yol ile siliyer kas lifleri arasından suprakoroidal boşluğa geçerek drene olur. Bu yol yaşla azalır; prostaglandin analogları ile artabilir, miyotik ajanlarla azalabilir (105,107).

2.4.2. İridokorneal Açı Elemanları

İridokorneal açı, kornea periferisi ile iris kökü arasında yer alan ve aköz hümör drenajının gerçekleştiği anatomik bölgedir. Glokom sınıflandırmasında açının açık veya kapalı olması temel belirleyicilerden biridir (1).

Ön kamara açısını oluşturan yapılar önden arkaya doğru Schwalbe hattı, trabeküler ağ, Schlemm kanalı, skleral mahmuz, siliyer cisim bandı ve iris köküdür (108,109).

I. Schwalbe hattı

Descemet membranının periferik sonlanma bölgesidir. Trabeküler ağ ile kornea endoteli arasındaki geçiş alanını gösterir ve gonyoskopik muayenede açının anterior sınırı olarak değerlendirilir (108,109).

II. Trabeküler ağ

Schwalbe hattı ile skleral mahmuz arasında yer alır ve konvansiyonel aköz dışa akım yolunun temel bölümünü oluşturur. Trabeküler ağ üç kısımdan oluşur (107,109):

a. Üveal ağ

Trabeküler ağın en iç kısmıdır. Geniş aralıklı yapısı nedeniyle aköz geçişine daha az direnç gösterir.

b. Korneoskleral ağ

Üveal ağın dışında yer alır. Daha düzenli lameller yapıdadır ve aköz dışa akımında orta düzeyde direnç oluşturur.

c. Jukstakanaliküler doku

Schlemm kanalının iç duvarına komşu olan bölümdür. Aköz dışa akımına karşı en yüksek direncin oluştuğu alan olarak kabul edilir. Primer açık açılı glokomda dışa akım direncindeki artışın önemli bölümü bu bölge ile ilişkilidir (107,109).

III. Schlemm kanalı

Trabeküler ağın arkasında, skleral sulkus içinde yer alan sirküler bir kanaldır. Trabeküler ağdan geçen aköz burada toplanır ve kolektör kanallar aracılığıyla episkleral venöz sisteme aktarılır. Kanalın iç duvarındaki endotel hücreleri ve basınca duyarlı yapısal değişiklikler aköz dışa akımını etkiler (109,110).

IV. Skleral mahmuz

Trabeküler ağ ile siliyer kas arasında yer alan fibröz bir yapıdır. Siliyer kasın longitudinal lifleri skleral mahmuza tutunur. Siliyer kas kasılması, trabeküler ağı gererek Schlemm kanalının açılmasına ve aköz dışa akımının kolaylaşmasına katkı sağlar (109,110).

V. Siliyer cisim bandı

Açının posterior kısmında yer alır ve gonyoskopide açının genişliğini değerlendirmede önemli bir belirteçtir. Siliyer cisim bandının görünürlüğü açının açıklığı hakkında bilgi verir (108,109).

VI. İris kökü

İridokorneal açının en posterior yapısıdır. İris kökünün öne doğru yer değiştirmesi veya trabeküler ağı örtmesi, açı kapanması mekanizmasının temel anatomik nedenlerinden biridir. Primer açık açılı glokomda açı anatomik olarak açık kalırken, açı kapanması glokomunda iris kökü açıyı daraltır veya kapatarak aköz drenajını mekanik olarak engeller (1).

2.4.3. Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinir başı, retina ganglion hücre aksonlarının gözü terk ederek optik siniri oluşturduğu bölgedir. Normal optik disk genellikle oval yapıdadır ve yaklaşık yatay 1,5 mm, dikey 1,75 mm boyutlarındadır. Disk merkezinde fizyolojik çukurluk yer alır; çukurluk ile disk kenarı arasındaki pembe-turuncu doku nöroretinal rim olarak adlandırılır (111).

Optik disk boyutu bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Büyük disklerde fizyolojik çukurluk daha geniş, küçük disklerde ise daha dar olabilir. Bu nedenle çukurluk/disk oranı değerlendirilirken disk boyutu dikkate alınmalıdır. Normal bireylerde iki göz arasında çukurluk/disk oranı genellikle simetriktir; belirgin asimetri glokomatöz optik nöropati açısından uyarıcıdır (111).

Nöroretinal rim normalde inferior kadranda en geniş, ardından superior, nazal ve temporal kadranda daha ince olacak şekilde izlenir. Bu dağılım 'ISNT kuralı' olarak tanımlanır. Glokomda nöroretinal rim incelmesi, lokal çentiklenme, çukurlukta genişleme, çukurluk/disk oranında artış ve disk hemorajileri görülebilir.

Özellikle superior ve inferior kutuplardaki rim kaybı glokomatöz hasar açısından önemlidir (111,112).

Optik sinir başı topografik olarak dört bölümde incelenir:

1. Yüzeyel retina sinir lifi tabakası: Retina ganglion hücre aksonlarının optik sinir başına ulaştığı en yüzeyel bölgedir. Nazal retinal lifler optik diske daha düz seyirle gelirken, temporal lifler arkuat seyir gösterir. Maküler lifler papillomaküler demeti oluşturur. Glokomda en duyarlı lifler genellikle superior ve inferior arkuat liflerdir; bu nedenle erken defektler sıklıkla bu bölgelerde izlenir (111).

2. Prelaminer bölge: Yüzeyel sinir lifi tabakası ile lamina kribroza arasında yer alır. Bu bölgede akson demetleri astrositik glial hücreler tarafından desteklenir ve lamina kribrozaya yönlendirilir.

3. Lamina kribroza bölgesi: Retina ganglion hücre aksonlarının gözü terk ederken geçtiği delikli bağ dokusu yapısıdır. GİB ile retrobulber beyin omurilik sıvısı basıncı arasında yer aldığı için mekanik strese duyarlıdır. Glokomda lamina kribrozada deformasyon, posterior yer değiştirme ve bağ dokusu yeniden yapılanması gelişebilir (112–114).

4. Retrolaminer bölge: Lamina kribrozanın arkasında yer alır. Bu bölgede aksonlar miyelin kazanır ve optik sinir çapı artar. Akson demetleri glial hücreler, konnektif doku septaları ve meningeal kılıflar tarafından çevrelenir (111).

Optik sinir başının kanlanması temel olarak oftalmik arterin dalları olan kısa posterior siliyer arterler, Zinn-Haller halkası ve santral retinal arter aracılığıyla sağlanır. Yüzeyel sinir lifi tabakası daha çok santral retinal arter dallarıyla, prelaminer ve laminer bölgeler ise kısa posterior siliyer arterler ile beslenir (111).

Optik sinir başı yapısı ile glokom arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Jonas ve ark. optik disk boyutu, nöroretinal rim alanı ve çukurluk/disk oranının glokomatöz hasarın yorumlanmasında birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (111). Quigley ve Addicks ise lamina kribrozanın bölgesel yapısal farklılıklarının glokomatöz aksonal hasara yatkınlığı etkileyebileceğini göstermiştir (112). Bu nedenle optik sinir başı muayenesi, glokom tanısı ve progresyon takibinde temel değerlendirme basamaklarından biridir.

2.4.4. Ganglion Hücre Kompleksi ve Retinal Sinir Lifi Tabakası

Retinal ganglion hücreleri, görsel bilginin retinadan beyne iletilmesinde görev alan temel nöronal hücrelerdir. Bu hücrelerin aksonları birleşerek retinal sinir lifi tabakasını oluşturur ve optik sinir başında bir araya gelerek optik siniri meydana getirir. Glokomda temel yapısal hasar, retinal ganglion hücreleri ve bu hücrelerin aksonlarının progresif kaybı ile ilişkilidir (1).

Ganglion hücreleri retinada en yoğun olarak maküla bölgesinde bulunur. Optik koherens tomografi teknolojisinin gelişmesiyle birlikte iç retinal tabakaların ayrıntılı segmentasyonu mümkün hale gelmiş ve maküler ganglion hücre kompleksi glokom değerlendirmesinde önemli bir parametre haline gelmiştir. Ganglion hücre kompleksi; maküler retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakadan oluşmaktadır (115,116).

Glokomatöz hasar sürecinde ganglion hücre kompleksi, erken yapısal değişikliklerin saptanmasında önem taşır. Bazı çalışmalarda hasarın ilk olarak iç pleksiform tabakada başladığı, ardından ganglion hücre tabakasında incelme geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle maküler ganglion hücre kompleksi ölçümleri, erken glokom tanısı ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde retinal sinir lifi tabakası analizine tamamlayıcı bilgi sağlayabilir (116,117).

Retinal sinir lifi tabakası yaklaşık 1–1,2 milyon retinal ganglion hücre aksonundan oluşur. Maküladan gelen lifler papillomaküler demeti oluştururken, temporal retinal lifler superior ve inferior arkuat seyirle optik sinir başına ulaşır. Glokomda özellikle superior ve inferior arkuat lifler erken dönemde etkilenir ve bu bölgelerdeki yapısal kayıp görme alanında karşılık gelen defektlerle ilişkili olabilir (1).

Bu nedenle hem peripapiller retinal sinir lifi tabakası hem de maküler ganglion hücre kompleksi ölçümleri glokom tanısı ve izleminde önemli yapısal belirteçlerdir. OKT ile bu tabakaların kantitatif olarak değerlendirilmesi, glokomatöz hasarın erken tanınmasına ve progresyonun objektif olarak izlenmesine katkı sağlamaktadır (115,117).

2.5. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

Primer açık açılı glokom (PAAG), erişkinlerde en sık görülen glokom tipidir. Herhangi bir sistemik ve oküler patoloji olmaksızın, iridokorneal açının gonyoskopik olarak açık olduğu, retina ganglion hücreleri (RGC) ile aksonlarının ilerleyici kaybıyla seyreden, optik sinir başında (OSB) çukurluk artışı, nöroretinal rim (NRR) incelmesi, retina sinir lifi tabakası (RSLT) kaybı ve tipik görme alanı (GA) defektleriyle karakterize kronik progresif bir optik nöropatidir (1,118).

PAAG'de göz içi basıncı (GİB) en önemli değiştirilebilir risk faktörü olmakla birlikte hastalığın tüm boyutlarını açıklamaz; normal GİB değerlerinde de glokomatöz hasar gelişebilmesi, vasküler, genetik ve nörodejeneratif mekanizmaların patogenezde rol oynadığını göstermektedir (1,119). Hastalık sinsi seyirli olup erken evrelerde asemptomatiktir; çoğu olgu rutin göz muayenesi veya tarama programları aracılığıyla saptanır (118).

PAAG dünya genelinde yaklaşık 70 milyon kişiyi etkilemekte olup geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Güncel meta-analiz verilerine göre dünya çapındaki PAAG hasta sayısı 68 milyonu aşmakta; olguların %50'den fazlası Afrika ve Asya kökenli popülasyonlarda yer almaktadır (2,10). Küresel prevalans 40 yaş üzerinde yaklaşık %3,05 olarak tahmin edilmekte; yaşla birlikte belirgin artış göstermektedir.

2.5.1. Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri

PAAG gelişiminde oküler, sistemik ve genetik birçok faktör rol oynamaktadır.

1. Göz İçi Basıncı

GİB, PAAG için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Normal GİB 12–21 mmHg arasında kabul edilmekte olup her 1 mmHg artışla hastalık gelişme riski anlamlı biçimde yükselmektedir. İki göz arasında 3 mmHg veya üzeri asimetri glokom şüphesini artırır. Bununla birlikte yalnızca GİB yüksekliğine dayalı tanı koymak yeterli değildir; santral kornea kalınlığı ve diürnal dalgalanmalar birlikte değerlendirilmelidir (10,120).

2. Yaş

PAAG prevalansı yaşla birlikte belirgin biçimde artar; her bir yaş artışıyla görülme sıklığı %4–6 oranında yükselir. İleri yaş, trabeküler ağ disfonksiyonunun artması ve optik sinirin mekanik streslere karşı direncinin azalmasıyla hastalık riskini doğrudan etkiler (2,10).

3. Irk ve Etnik Köken

PAAG prevalansı Afro-Amerikan popülasyonda en yüksektir; bu grupta hastalık daha erken yaşta başlar ve daha agresif seyreder. Genel sıralama şöyle özetlenebilir: Afrika kökenlilerde en yüksek, beyaz ve Latin popülasyonlarda orta, Kuzey Asya toplumlarında görece daha düşük (2,10).

4. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabalarda PAAG öyküsü hastalık riskini anlamlı ölçüde artırır. Barbados Göz Çalışması'nda pozitif kardeş öyküsü, ebeveyn ya da çocuk öyküsüne kıyasla daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Anne tarafından aktarılan aile öyküsünün iki kat daha sık görülmesi mitokondriyal DNA'nın rolüne işaret etmektedir (120).

5. Santral Kornea Kalınlığı

İnce santral kornea, GİB'den bağımsız bir PAAG risk faktörüdür. Her 40 mikronluk kornea incelmesi PAAG riskini yaklaşık %30 artırır; ayrıca Goldmann tonometresiyle ölçülen GİB'in gerçeğin altında kalmasına neden olabilir (121).

6. Miyopi

Orta ve yüksek derece miyopi PAAG için bağımsız risk faktörüdür. Aksiyel uzunluktaki her 1 mm artışla PAAG riski yaklaşık %48 yükselir; miyopik gözlerde tilted disk varlığı ise tanısal değerlendirmeyi zorlaştırabilir (121).

7. Vasküler Faktörler

Düşük oküler perfüzyon basıncı, sistemik hipotansiyon, vasküler disregülasyon ve uyku apnesi PAAG gelişimi ile ilişkili vasküler faktörler arasındadır.

Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar oküler mikrovasküler yapıyı olumsuz etkileyerek progresyon riskini artırabilir; ancak bu ilişkiler tüm çalışmalarda tutarlı biçimde gösterilememiştir (119,122).

8. Disk ve Yapısal Özellikler

Yüksek çukurluk/disk (C/D) oranı, iki göz arası C/D asimetrisi, NRR incelmesi, inferotemporal disk hemorajisi ve peripapiller atrofi önemli yapısal risk bulgularıdır. Disk hemorajisi özellikle progresyon açısından kötü prognostik bir belirteç kabul edilmektedir (118,123).

2.5.2. Primer Açık Açılı Glokom Klinik Özellikleri ve Muayenesi

PAAG, çoğunlukla bilateral ancak asimetrik, yavaş ilerleyici ve erken evrelerde belirti vermeyen kronik bir hastalıktır. Hastalar, periferik görme alanının belirgin biçimde daraldığı geç dönemlere kadar görme azalmasının farkına varamazlar (1,118). Tanı için dört temel değerlendirme basamağı gereklidir: GİB ölçümü, gonyoskopi ile açık ön kamara açısının doğrulanması, OSB muayenesi ve standart otomatik perimetri ile fonksiyonel değerlendirme.

2.5.2.1. Göz İçi Basıncı

Toplumda ortalama GİB 15–17 mmHg arasındadır; 21 mmHg üzerindeki değerler glokom şüphesi açısından uyarıcı olmakla birlikte tek başına tanı için yeterli değildir. GİB, diürnal dalgalanma ve santral kornea kalınlığı birlikte değerlendirilmeli; ölçüm tercihen Goldmann aplanasyon tonometresiyle, pupilla dilatasyonu öncesinde yapılmalıdır (10,120).

2.5.2.2. Açık Ön Kamara Açısı

PAAG'de iridokorneal açı gonyoskopik muayenede açık görünümdedir. Gonyoskopi, PAAG'yi açı kapanması glokomu ve sekonder glokom formlarından ayırt etmek için vazgeçilmezdir. Açık anatomiye karşın trabeküler ağdaki yapısal değişiklikler dışa akım direncini artırarak GİB yükselmesine ve glokomatöz hasara yol açar (1,118).

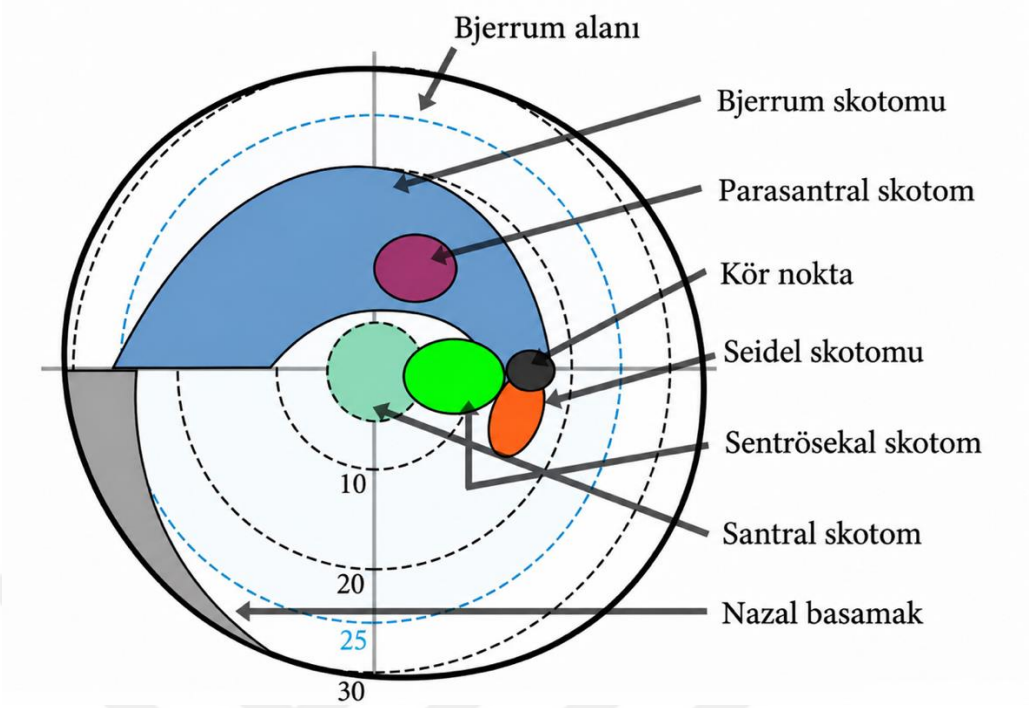
2.5.2.3. Optik Sinir Başı Muayenesi

OSB, yarıklı lamba biyomikroskobunda 78D veya 90D lens ile stereoskopik olarak değerlendirilmelidir. Fizyolojik koşullarda NRR kalınlığı ISNT kuralına (İnferior > Superior > Nazal > Temporal) uyar; PAAG'de bu kural başta inferior ve superior kadranlar olmak üzere ihlal edilir. Hollands ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde artmış C/D oranı, iki göz arası C/D asimetrisi, disk hemorajisi ve yüksek GİB'in PAAG riskini artıran başlıca muayene bulguları olduğu bildirilmiştir (123). OSB muayenesinde glokom lehine yorumlanan başlıca bulgular şunlardır:

- Yüksek C/D oranı ve iki göz arası C/D asimetrisi (≥0,2 anlamlı kabul edilir)
- Vertikal C/D uzaması, NRR incelmesi ve çentiklenme
- Disk hemorajisi (sıklıkla inferotemporal)
- Damarların nazalizasyonu ve Bayonet işareti
- Beta zon peripapiller atrofi

2.5.2.4. Görme Alanı Defekti

Standart otomatik perimetri (SAP), PAAG'de fonksiyonel kaybın değerlendirilmesi ve progresyon takibinde temel yöntemdir. GA defektlerinin güvenilir biçimde ortaya çıkabilmesi için genellikle RGC'lerin %40–50'sinin kaybedilmiş olması gerekir; bu durum yapısal değişikliklerin işlevsel kayıptan önce başladığına işaret eder (1,118). Erken dönemde parasantral skotom, nazal basamak, temporal kama ve arkuat defektler (Bjerrum skotomu) tipiktir; ileri evrede periferik daralma ve santral görme kaybı görülür. Tutarlı takip için aynı cihaz ve protokolün (24-2 veya 10-2) kullanılması önerilmektedir (124).



Şekil 1. Bjerrum Alanı

2.6. OKÜLER HİPERTANSİYON

Oküler hipertansiyon (OHT); GİB'nin 21 mmHg üzerinde seyretmesine karşın gonyoskopik muayenede iridokorneal açının açık olması, görme alanının normal sınırlar içinde bulunması ve optik sinir başında herhangi bir glokomatöz değişiklik ya da RSLT kaybı saptanmaması olarak tanımlanmaktadır (1,118). Bu tanım, OHT'yi PAAG'den klinik olarak ayırt eden temel ölçüttür; ancak OHT'nin PAAG açısından önemli bir risk aşaması oluşturduğu bilinmektedir.

Epidemiyolojik veriler OHT'nin dünya genelinde yetişkin popülasyonun %3–7'sini etkilediğini ortaya koymaktadır (118). Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş üzerindeki bireylerde prevalans %4–7 olarak tahmin edilmektedir (2). OHT tek başına görme kaybına yol açmamakla birlikte, tedavisiz izlenen olgularda belirli bir süre sonunda glokomatöz hasara dönüşme riski klinik açıdan önem taşımaktadır.

2.6.1. Glokoma Progresyonda Risk Faktörleri

OHT'de PAAG'ye dönüşüm riskini belirleyen faktörler büyük ölçüde Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS) verileriyle aydınlatılmıştır. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi, hangi hastaların yakın takip veya erken tedavi gerektirdiğini belirlemede belirleyici rol oynamaktadır (120,125).

1. Göz İçi Basıncı: Başlangıç GİB düzeyi, glokoma dönüşüm açısından en güçlü ve değiştirilebilir risk belirleyicisidir. GİB yükseldikçe optik sinir hasarı gelişme olasılığı artmakta; bu nedenle GİB yönetimi OHT takibinin merkezinde yer almaktadır (120,125).

2. Santral Kornea Kalınlığı: İnce santral kornea kalınlığı (SKK), OHTS verilerinde GİB'den bağımsız önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. SKK 555 µm altında olan gözlerde beş yıl içinde glokom gelişme olasılığı, SKK 588 µm üzerinde olanlara kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ince kornea, Goldmann aplanasyon tonometresiyle ölçülen GİB'in gerçeğin altında görünmesine yol açarak risk değerlendirmesini yanıltabilir (120).

3. Yaş: İleri yaş, OHT'den PAAG'ye ilerleme için bağımsız bir prediktif faktördür. Yaşla birlikte trabeküler ağ disfonksiyonunun derinleşmesi ve optik sinirin mekanik streslere karşı direncinin azalması bu riski artırmaktadır (120,125).

4. Çukurluk/Disk Oranı: Yüksek vertikal C/D oranı, optik sinir başının hasara daha duyarlı olduğuna işaret eder ve glokoma dönüşüm riskinin artmış olduğunu düşündürür (120).

5. Patern Standart Deviasyon: Bazal PSD değerinin yüksek olması subklinik nöral hasarın erken göstergesi olarak değerlendirilebilir ve PAAG'ye ilerleme riskini artırır (120).

6. Diğer Faktörler: Irk ve etnik köken de dönüşüm açısından dikkate alınması gereken bir faktördür; Afrika kökenli bireylerde OHT'den PAAG'ye ilerleme riski beyaz popülasyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek bildirilmektedir. Bunların yanı sıra pozitif aile öyküsü, miyopi, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve düşük oküler perfüzyon basıncı da risk değerlendirmesinde göz önünde

bulundurulabilecek ek faktörler arasındadır; ancak bu değişkenlerin prediktif gücü yukarıda sayılan beş ana faktör kadar tutarlı değildir (1,120,125).

2.6.2. Prognoz

OHTS uzun dönem verileri, OHT hastalarının büyük çoğunluğunda (%90–95) herhangi bir tedavi yapılmadan da glokom gelişmediğini ortaya koymuştur (125). Çalışmanın birinci fazında beş yıllık izlem sonucunda PAAG gelişme oranı ilaç uygulanan grupta %4,4, yalnızca gözlem altında tutulan grupta ise %9,5 olarak saptanmış; erken medikal tedavinin PAAG gelişme riskini yaklaşık %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (125).

Uzun vadeli izleme çalışmaları OHT'den PAAG'ye dönüşüm riskinin 15 yıl içinde doğrusal biçimde arttığını ortaya koymaktadır (126). Bu nedenle tüm OHT olgularının tek tip bir protokolle yönetilmesi yerine bireysel risk profiline dayalı bir takip ya da tedavi stratejisi benimsenmesi önerilmektedir. OHT gözlerinde hem yapısal hem de fonksiyonel parametrelerin periyodik olarak değerlendirilmesi, olası erken glokomatöz değişikliklerin zamanında saptanmasını sağlar (125,126).

2.6.3. Tedavi Kararı ve Yönetim

OHT'de tedavi kararı; başlangıç GİB düzeyi, SKK, yaş, C/D oranı, PSD değeri, ırk, aile öyküsü, yaşam beklentisi ve takip uyumu birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmiş biçimde verilmelidir. OHTS verileriyle yapılan maliyet-etkinlik analizleri, yıllık PAAG dönüşüm riskinin en az %2 olduğu olgularda GİB düşürücü tedavinin ekonomik açıdan da gerekçelendirilebilir olduğunu göstermektedir (127). Düşük riskli hastalarda yıllık klinik izlem yeterli kabul edilirken, yüksek riskli olgularda erken dönemde GİB'in en az %20 düşürülmesi beş yıllık süreçte PAAG'ye ilerleme riskini yarıdan fazla azaltmaktadır (120,125). Sonuç olarak tedavi kararı, doğru ve tekrarlanabilir GİB ölçümlerine ve kapsamlı risk profiline dayandırılmalıdır.

2.7. PSÖDOEKSFOLİATİF GLOKOM

Psödoeksfoliatif sendrom (PES); yaşa bağlı genetik zemini bulunan, göz başta olmak üzere birçok dokuda psödoeksfoliatif materyal (PEM) olarak adlandırılan

fibriller ekstraselüler bir maddenin anormal üretimi ve progresif birikimi ile karakterize sistemik bir mikrofibrillopatidir (128,129). Bu materyal trabeküler ağda birikerek aköz hümörün dışa akışını bozar, göz içi basıncını (GİB) yükseltir ve sekonder açık açılı glokom gelişimine zemin hazırlar. Psödoeksfoliatif glokom (PEG), PES'e eşlik eden GİB artışı ve glokomatöz optik nöropati bulgularının ortaya çıktığı tabloyu tanımlamakta olup sekonder açık açılı glokomun en sık görülen formudur (128,130).

PEG, primer açık açılı glokomla (PAAG) kıyaslandığında başlangıçta daha yüksek GİB değerleri, daha belirgin diürnal dalgalanma, medikal tedaviye görece sınırlı yanıt, daha hızlı progresyon ve daha kötü uzun dönem prognoz ile seyreder (5,130). PES tanısı konulan hastaların %15–30'unda eş zamanlı glokom saptanmakta; uzun dönem izlemde bu oran %50'ye ulaşmakta ve PES'li bireylerde glokom gelişme riski normal popülasyona kıyasla ortalama 10 kat artmaktadır (5,131).

2.7.1. Epidemiyoloji

PES prevalansı yaşla belirgin şekilde artar; 40 yaş öncesinde nadir görülen hastalık 60 yaş üzerindeki bireylerde %25 oranına ulaşmaktadır (131,132). Dünya genelinde prevalans %0–38 arasında geniş bir yelpazeye yayılmakta; İskandinavya, Kuzey Avrupa ve Akdeniz havzasında yüksek oranlara ulaşırken Doğu Asya ve İnuit popülasyonlarında çok daha düşük sıklıkla bildirilmektedir (132,133). Türkiye'de yapılan nüfus tabanlı araştırmalarda 40 yaş üzerindeki bireylerde prevalans %5–16,4 arasında saptanmıştır (133,134). PES her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte cinsiyet dağılımı konusunda çalışmalar arasında tutarlı bir görüş birliği bulunmamaktadır.

2.7.2. Etiyoloji ve Genetik

PES'in etiyolojisi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin etkileşiminden kaynaklandığı kabul edilmektedir. En güçlü genetik ilişki, elastik fibril oluşumunda kritik rol oynayan LOXL1 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile gösterilmiştir; 2007'deki ilk GWAS çalışmasında ortaya konan bu bulgu farklı etnik popülasyonlarda doğrulanmıştır (135,136). Bununla birlikte LOXL1 polimorfizminin toplumda yaygın bulunmasına rağmen yalnızca bir kısmında PES gelişmesi ve benzer

polimorfizm profiline sahip İzlanda ile Avustralya arasındaki on katlık prevalans farkı, çevresel etkenlerin belirleyici rolüne işaret etmektedir (135,136). UV ışığına uzun süreli maruziyet, oksidatif stres ve yüksek homosistein düzeyi başlıca çevresel risk faktörleri arasındadır. LOXL1 dışında CACNA1A, POMP, CLU, FBLN5 ve SEMA6A genleri de PES ile ilişkilendirilmiş ek genetik lokuslar arasında yer almaktadır (129,136).

2.7.3. Patogenez

PEM, elastik çapraz bağlantı yapısına sahip fibriler bir ekstraselüler materyaldir; başlıca siliyer cisim pigmentsiz epitel hücreleri, iris pigment epiteli, lens epiteli ve kornea endoteli tarafından üretilerek çevre yapılara ve zonüller, pupil kenarı ile lens ön yüzeyi gibi uzak dokulara yayılır (128,137). Trabeküler ağda biriken PEM dışa akım direncini artırarak GİB yükselmesine neden olmaktadır.

TGF-β1, PEM birikiminin merkezi aracısı olarak kabul edilmekte; profibrotik büyüme faktörleri ile matriks metalloproteinazlar arasındaki dengesizlik fibrillerin üretimini artırıp yıkımını azaltmaktadır (137,138). PES'li gözlerin aköz hümöründe saptanan düşük askorbik asit düzeyi ve artmış oksidatif stres belirteçleri bu süreci hızlandırmaktadır. PEM yalnızca oküler yapılarla sınırlı kalmayıp kalp, karaciğer, böbrek ve damar duvarları gibi ekstraoküler dokularda da saptanmakta; bu bulgu kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler morbidite ile bildirilen ilişkiyi açıklamaktadır (128,129).

2.7.4. Klinik Bulgular ve Tanı

PES çoğunlukla asemptomatik seyretmekte; tanı rutin ön segment muayenesi sırasında rastlantısal olarak konulmaktadır. Hastalık genellikle tek taraflı başlamakla birlikte uzun dönem izlemde olguların önemli bir bölümünde bilateral tutulum gelişir (5,131). Pupil dilatasyonu yapılmadan gerçekleştirilen muayenelerde olguların yaklaşık %20'sinin gözden kaçtığı bilindiğinden şüphelenilen tüm vakalarda yeterli farmakolojik dilatasyon sağlanarak tam ön segment değerlendirmesi yapılmalıdır (132).

Lens: Tanıda en tipik bulgu lens ön kapsülündeki PEM birikimidir. Klasik görünüm; merkezi bir disk, irisin lens yüzeyine sürtünmesiyle oluşan şeffaf bir ara bölge ve granüler birikintilerden oluşan periferik halka şeklindedir. PEM ayrıca zonüllerde birikerek zonül zafiyeti ve fakodonezise zemin hazırlamakta; bu durum katarakt cerrahisinde kapsül yırtığı ve göz içi lens subluksasyonu riskini belirgin biçimde artırmaktadır (5,139).

İris: İris dilatatör kasında atrofi ve pigment epitelindeki aşınmaya bağlı olarak pupil kenarında 'güve yeniği' görünümünde transillüminasyon defektleri izlenir. PEM'in iris damarlarında birikmesi vasküler endotel bütünlüğünü bozarak anterior segment hipoksisine yol açabilmektedir. Zayıf pupil dilatasyonu hem tanısal değerlendirmeyi güçleştirmekte hem de cerrahi risk profilini olumsuz etkilemektedir (5,128).

Ön Kamara Açısı: Gonyoskopik muayenede açık açıyla birlikte trabeküler ağda artmış ve inferior kadranda daha belirgin pigmentasyon bandı izlenir; bu pigmentasyon yamalı ve düzensiz dağılımıyla pigment dispersiyon sendromundan ayrılır. Schwalbe çizgisinde ya da anteriorunda Sampaolesi hattı görülebilir (128,130).

GİB ve Optik Sinir: PEG'de GİB değerleri PAAG'ye kıyasla tipik olarak daha yüksek seyreder; belirgin diürnal dalgalanma nedeniyle diürnal GİB takibi önerilmektedir (5,130). Peripapiller kapiller damar yoğunluğunun azaldığı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki incelmeyle korele olduğu gösterilmiş; normal GİB düzeylerinde dahi C/D oranında artış bildirilmektedir (140).

2.7.5. Klinik Özellikler ve Prognoz

PEG, PAAG ile benzer tanı kriterleri paylaşmakla birlikte daha agresif bir klinik tablo sergiler. Tanı anında görme alanı kaybının ileri evrede olması, tedaviye rağmen GİB kontrolünün daha güç sağlanması ve optik sinir hasarının daha hızlı ilerlemesi PEG'i PAAG'nin daha kötü prognozlu bir formu olarak konumlandırmaktadır (5,130). Çalışmalar aynı ortalama GİB düzeyinde dahi PEG'li gözlerde progresyonun PAAG'ye kıyasla daha hızlı seyrettiğini göstermektedir; bu nedenle hedef GİB belirlenirken diürnal profil, optik sinir yapısal özellikleri ve

bireysel risk faktörleri bütünleşik olarak değerlendirilmelidir. PES tanısı konulan tüm hastaların glokom açısından düzenli aralıklarla izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2.8. GLOKOMDA TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ

Glokom, geri dönüşümsüz görme kaybına yol açabilen kronik progresif bir optik nöropatidir. Bu nedenle hastalığın erken tanınması ve progresyonun zamanında saptanması, görme fonksiyonunun korunmasında kritik önem taşımaktadır. Glokom tanısı hiçbir zaman tek bir parametreye dayandırılmamalı; yapısal ve fonksiyonel değerlendirmelerin bütünleşik yorumuna dayanmalıdır (1,124). Klinik pratikte başlıca tanı ve takip yöntemleri şunlardır: göz içi basıncı (GİB) ölçümü, ön kamara açısının gonyoskopik incelenmesi, bilgisayarlı görme alanı (BGA) testi ve optik sinir başı ile retina sinir lifi tabakasının ileri görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi.

2.8.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü ve Gonyoskopi

Göz içi basıncı ölçümü glokom değerlendirmesinin temel basamağıdır. Toplumda ortalama GİB 15–17 mmHg arasında seyretmekte olup 21 mmHg üzerindeki değerler glokom şüphesi açısından uyarıcı kabul edilmektedir; ancak bu eşik tek başına tanı için yeterli değildir ve santral kornea kalınlığı, diürnal dalgalanma ile bireysel risk profili birlikte değerlendirilmelidir (1,125,141). Günümüzde altın standart yöntem olma özelliğini koruyan Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, pupilla dilatasyonundan önce yapılmalıdır. GİB gün içinde dinamik değişim göstermekte; tipik olarak sabah erken saatlerde daha yüksek, öğlen saatlerinde ise daha düşük seyretmekte olup glokomlu gözlerde bu dalgalanma sağlıklı gözlere kıyasla daha geniş olabilmektedir (125,141).

Gonyoskopi, iridokorneal açının doğrudan incelenmesini sağlayan ve PAAG ile açı kapanması glokomu arasındaki ayrımda vazgeçilmez bir yöntemdir. Goldmann üç aynalı ve Zeiss dört aynalı lensler en yaygın kullanılan gonyolenslerdir. Açı derecelendirmesinde Shaffer sistemi yaygın kabul görmekte olup derece 3 ve 4 açık açıyı, derece 0–2 ise kapalı ya da kapanma riskli açıyı temsil etmektedir (141). Gonyoskopik muayenede trabeküler pigmentasyon, Sampaolesi hattı ve açı yapılarının morfolojisi hem tanı hem de glokom tipi sınıflandırması açısından değerlendirilir.

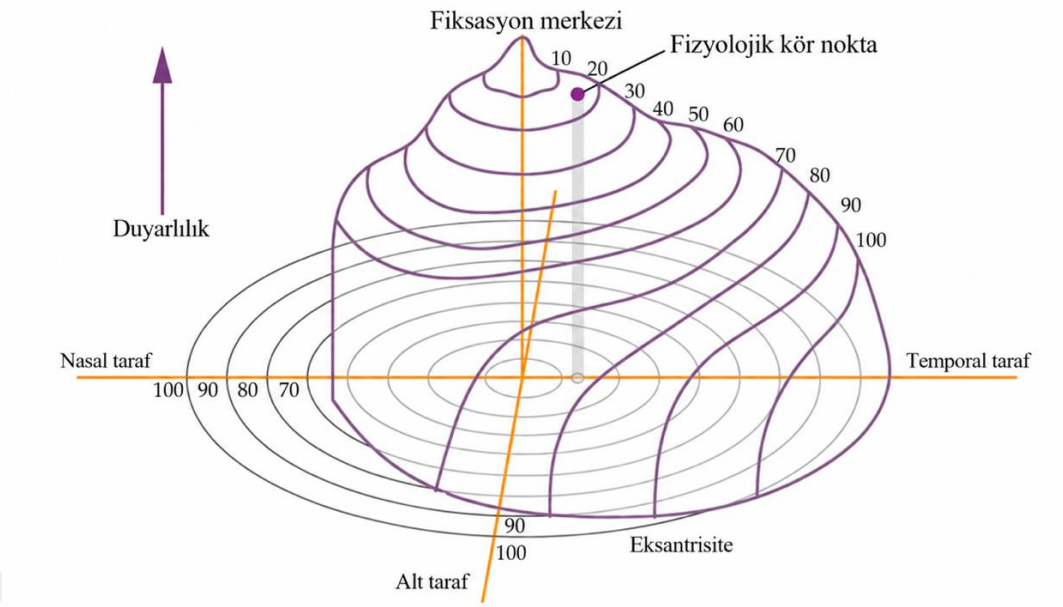
Tablo 1. Shaffer Derecelendirme Sistemi

Derece	Açı genişliği	Tanım	Kapanma riski
4	45°-35°	Geniş açık	Yok
3	35°-20°	Geniş açık	Yok
2	20°	Dar	Kapanma riski var
1	≤ 10°	İleri derecede dar	Kapanabilir
Çok dar	Çok dar	Dar veya çok dar	Kapanabilir
0	0°	Kapanmış	Kapalı

2.8.2. Bilgisayarlı Görme Alanı ve Progresyon Analizi

Bilgisayarlı görme alanı (BGA) testi, glokomda fonksiyonel kaybın değerlendirilmesinde ve hastalık progresyonunun izlenmesinde temel klinik yöntem olmayı sürdürmektedir. Görme alanı, bir gözün sabit bir noktaya fikse olduğu sırada algılayabildiği tüm uzaysal alanı ifade eder. Traquair tarafından 'kör bir denizle çevrili görme adası' olarak tanımlanan bu kavramda en yüksek görsel duyarlılık foveada bulunurken perifere doğru gidildikçe duyarlılık kademeli azalır (142,143). Normal görme alanı sınırları nazal ve superior yönde yaklaşık 60°, inferior yönde 70–75° ve temporal yönde 100–110°'ye kadar uzanmaktadır. Optik sinir başında fotoreseptör bulunmaması nedeniyle oluşan fizyolojik kör nokta temporal görme alanında yer almaktadır.

Glokomda özellikle önem taşıyan Bjerrum alanı; fiksasyon noktasının nazalinden başlayarak superior ve inferior arklar oluşturup kör noktaya uzanan ve horizontal rapheye paralel seyreden bölgedir. Arkuat retina sinir liflerinin yoğunlaştığı bu alan, glokomatöz hasara en duyarlı bölgelerden birini oluşturmakta; erken dönem glokomatöz defektler sıklıkla burada ortaya çıkmaktadır (142,143).



Şekil 2. Traquair'in Görme Alanı Adası (144)

2.8.2.1. Perimetri Yöntemleri ve Test Protokolleri

Görme alanının ölçülmesine perimetri adı verilir. Kinetik perimetride sabit parlaklıktaki bir uyaran görme alanı içinde hareket ettirilerek izopter sınırları belirlenir; statik perimetride ise sabit bir noktada sunulan ışık uyaranının parlaklığı değiştirilerek her noktadaki retinal duyarlılık eşiği saptanır. Glokomatöz GA kayıplarının belirlenmesinde eşik statik perimetrinin kinetik perimetriye oranla daha duyarlı olduğu gösterilmiş olup günümüzde klinik pratikte standart yöntem olarak tercih edilmektedir (142,143). Her bir retinal noktadaki duyarlılık desibel (dB) cinsinden ifade edilmekte; Goldmann III büyüklüğündeki stimulusa 200 ms'lik sunum süresiyle 40 dB duyarlılık normal kabul edilmektedir.

Klinik pratikte en yaygın kullanılan sistem Humphrey Görme Alanı Analizörü'dür. 24-2 protokolü santral 24°'yi 54 noktada değerlendirerek glokomda en sık etkilenen bölgeleri kapsamakta ve standart takip protokolü olarak öne çıkmaktadır. 30-2 protokolü santral 30°'yi 76 noktada incelerken; 10-2 protokolü santral 10°'yi 68 noktada değerlendirerek ileri evre glokom veya santral görme alanının tehdit altında olduğu olgularda tercih edilmektedir (142,143). Test süresini kısaltıp hasta uyumunu artırmak amacıyla geliştirilen Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA), ölçüm doğruluğunu korurken test süresini standart tam eşik testine kıyasla yaklaşık

yarıya indirmektedir. SITA Standard ve SITA Fast versiyonlarına ek olarak SITA Faster, daha kısa sürede güvenilir sonuçlar sunmaktadır (142). Güvenilir progresyon değerlendirmesi için takip süresince aynı cihaz, protokol ve algoritmanın kullanılması zorunludur.

2.8.2.2. Güvenilirlik Parametreleri

BGA sonuçlarının klinik değeri büyük ölçüde testin güvenilirliğine bağlıdır. Fiksasyon kaybı (FK), yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN) oranları temel güvenilirlik göstergeleridir. Humphrey standart otomatik perimetride, SITA protokolleri dahil olmak üzere, genel kabul gören güvenilirlik sınırları FK ≤%20 ve YP ≤%15 şeklindedir; YN için ise çalışmalarda farklı eşikler kullanılmakla birlikte yüksek YN oranları özellikle ileri glokom, hasta yorgunluğu veya test uyumsuzluğu ile ilişkili olabilir (142,143). Yanlış pozitif oranının yüksek olması testin güvenilirliğini önemli ölçüde tehlikeye atarken; yanlış negatif oranındaki artış ileri glokom veya hasta yorgunluğuna işaret edebilmektedir. Karakteristik Yonca Yaprağı (clover leaf) paterni, dikkatsiz veya yorgun bir hastada ortaya çıkan güvenilmezlik bulgusudur ve bu tabloda test tekrarı yapılması önerilmektedir.

2.8.2.3. Global İndeksler

BGA sonuçları global indeksler aracılığıyla özetlenmektedir. Ortalama deviasyon (MD), tüm test noktalarındaki duyarlılığın yaşa uyarlanmış normal değerlerden sapmasının ağırlıklı ortalamasıdır; genel duyarlılık kaybının şiddetini yansıtmakta ve evrelemede temel parametre olarak kullanılmaktadır (142,143). Patern standart deviasyon (PSD), lokalize defektleri yansıtan ve görme alanındaki heterojenliği ölçen bir parametredir; erken glokomatöz hasarın saptanmasında MD'ye kıyasla daha duyarlıdır. Görme Alanı İndeksi (VFI), hastanın görsel fonksiyonunu yaşa uyarlanmış normal bireylere göre yüzde değer olarak ifade etmekte; progresyon analizinde eğilim hesaplamalarında kullanılmaktadır. Bu indeksler hem hastalığın evrelendirilmesinde hem de progresyonun izlenmesinde kritik rol oynamaktadır (143,145).

2.8.2.4. Glokomatöz Görme Alanı Defektleri

Glokomatöz GA defektlerinin güvenilir biçimde saptanabilmesi için retina ganglion hücrelerinin yaklaşık %40–50'sinin kaybedilmiş olması gerekmekte; bu durum yapısal değişikliklerin fonksiyonel kayıptan önce başladığına işaret etmektedir (1,124). Glokomda görme alanı kayıpları tipik bir patern izler. Parasantral skotomlar en erken saptanan defektler olup sıklıkla süperonazal bölgede görülür. Nazal basamak, genellikle superior kadranda horizontal orta hatta basamak şeklinde ortaya çıkan ve izopter asimetrisini yansıtan erken bir bulgudur. Seidel skotomu kör noktanın uzantısı niteliğinde küçük bir arkuat defekti tanımlar. Arkuat (Bjerrum) skotom ise parasantral lezyonların kör noktadan başlayarak fiksasyon noktasının üst ve altından horizontal rapheye kadar uzanan karakteristik ark şeklini almasıyla oluşur (142,143). Ring skotom, superior ve inferior arkuat defektlerin birleşmesiyle ileri evrede ortaya çıkar. Son dönemde ise santral tüp görüş ya da temporal ada kalıntısı şeklinde izole görme alanı artığı gözlemlenmektedir; bu olgularda 10-2 protokolü ile değerlendirme daha sağlıklı sonuç vermektedir.

2.8.2.5. Progresyon Analizi

Glokom progresyonunun doğru ve zamanında saptanması, tedavi yönetiminin merkezinde yer almaktadır. Progresyon değerlendirmesinde olay (event) analizi ve eğilim (trend) analizi olmak üzere iki temel yaklaşım kullanılmaktadır (126,145). Olay analizinde, başlangıç referans ölçümlerine kıyasla belirli noktalardaki duyarlılık kaybının önceden tanımlanmış bir eşiği aşıp aşmadığı sorgulanır; eğilim analizinde ise zaman içindeki değişim hızı lineer regresyon ile hesaplanarak hastalığın ilerleme hızı (rate of progression) tahmin edilmektedir.

Humphrey görme alanı cihazındaki Guided Progression Analysis (GPA) yazılımı, her iki yaklaşımı bütünleştiren ve klinik pratikte en sık başvurulan progresyon değerlendirme aracıdır (126,145). GPA-Özet çıktısında referans testlerle karşılaştırmalı nokta bazlı değişimler ve VFI regresyon eğrisi sunulmakta; olası ve muhtemel progresyon uyarıları görsel olarak raporlanmaktadır. Güvenilir progresyon tespiti için en az 5 kaliteli testin bulunması ve değişimin en az 2 ardışık muayenede tekrarlanabilir olması şartı aranmaktadır (145). Bu çalışmada BGA progresyon

değerlendirmesi, GPA yazılımı ve MD eğim analizi temel alınarak gerçekleştirilmiş; görme alanı progresyonu ile OKTA parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

2.8.2.6. Klinik Önemi ve Sınırlılıklar

BGA testleri glokomun fonksiyonel etkilerini değerlendiren temel yöntem olmakla birlikte önemli sınırlılıklara sahiptir. Test sonuçları hasta uyumu, öğrenme etkisi, yorgunluk ve dikkat gibi öznel faktörlerden etkilenmekte; bu durum özellikle ilk birkaç testin yorumlanmasını güçleştirmektedir (142,143). Öte yandan erken evrede yapısal hasar başlamışken fonksiyonel kayıp henüz saptanamamakta; bu durum preperimetrik dönemde yapısal yöntemlerin önemini ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle BGA bulguları, OKT ile elde edilen RSLT ve maküla ganglion hücre kompleksi ölçümleri ile mutlaka birlikte değerlendirilmeli; bütünleşik yorumlama klinik karar sürecinin temelini oluşturmalıdır (1,6,124).

2.8.3. Optik Koherens Tomografi: RSLT ve Optik Sinir Başı Analizi

Optik koherens tomografi (OKT), in vivo olarak yarı saydam biyolojik dokulardan düşük koherens interferometrisi yardımıyla yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler elde eden, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (146,147). Temel prensibi ultrasonografiye benzer olmakla birlikte ses dalgaları yerine yakın-kızılötesi lazer ışığı kullanılmakta; dokuların farklı katmanlarından geri yansıyan ışığın gecikme süresi ve sinyal yoğunluğu interferometrik olarak analiz edilerek mikrometre düzeyinde çözünürlükte kesitsel görüntüler elde edilmektedir (146,147). OKT, retina ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan RSLT, ganglion hücre kompleksi (GHK) ve optik sinir başı (OSB) morfolojisini yüksek tekrarlanabilirlikle ölçebilmesi sayesinde glokom tanı ve takibinde yapısal değerlendirmenin altın standardı konumuna gelmiştir (146,148).

İlk klinik OKT sistemi olan Time-Domain OKT (TD-OKT), 1991 yılında Huang ve Fujimoto tarafından tanımlanmış; saniyede 400 A-scan hızıyla 10–15 µm aksiyel çözünürlük sağlayabilmekteydi (146,147). 2007'den itibaren yaygınlaşan Spektral-Domain OKT (SD-OKT) sistemleri, Fourier dönüşümü ve sabit referans kolu kullanarak tarama hızını 18.000–100.000 A-scan/sn'ye çıkarmış, aksiyel çözünürlüğü 5 µm'ye indirmiş ve hareket artefaktlarını belirgin biçimde azaltmıştır (146,147).

Swept-Source OKT (SS-OKT) ise yaklaşık 1050 nm dalga boyu ve saniyede 100.000 A-scan hızıyla daha derin dokuları ve geniş alanları yüksek kalitede görüntüleyebilmektedir. Görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde sinyal gücü göstergesi (SSI) temel ölçüt olarak kullanılmakta; genel kabul gören eşik değer 6/10 ve üzeri olarak belirtilmektedir (146,148).

2.8.3.1. RSLT Kalınlık Analizi

Peripapiller RSLT kalınlığı, Bruch membranı açıklığı (BMO) merkezli 3,46 mm çaplı hesaplama halkasında ölçülmekte ve TSNIT (Temporal-Superior-Nazal-İnferior-Temporal) grafiği olarak sunulmaktadır (146,148). Normal gözlerde çift hörgüç paterni şeklinde izlenen bu grafide en yüksek kalınlık değerleri superior ve inferior kadranlarda bulunmakta; ISNT kuralına uygun bir dağılım görülmektedir (148). Bu dağılım, glokomda en erken etkilenen arkuat sinir lifi demetlerinin anatomik yerleşimiyle örtüşmektedir. Normal bireylerde ortalama RSLT kalınlığı yaklaşık 105 µm olup literatürde 80–115 µm arasında değerler bildirilmiştir (115,148). Glokomatöz gözlerde bu değer ortalama 30 µm düzeyine kadar azalabilmekte; inferior temporal ve superior temporal sektörler en erken incelen bölgeler olarak öne çıkmaktadır (115,148)

Normatif veri tabanıyla karşılaştırmalı renk kodlu haritalar, yeşil (normal), sarı (%5–1 olasılık aralığı) ve kırmızı (%1 sınırı altı) renk kodlarıyla anlamlı incelemeleri işaretlemektedir. SD-OKT cihazlarında ortalama RSLT kalınlığı için test-retest değişkenliği yaklaşık 5 µm olduğundan, takip sürecinde bu değeri aşan değişimler klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (146,148). Ancak OKT'nin iki önemli sınırlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi taban etkisi (floor effect): ileri evre glokomda RSLT kalınlığı yaklaşık 40–50 µm olan ölçülebilir minimum değerine yaklaştığında daha fazla gerçek incelme tespit edilememekte, bu durum hastalığın ileri safhalarında OKT'nin progresyon duyarlılığını azaltmaktadır (146,149). İkincisi ise yüksek miyopili gözlerde tilted disk ve peripapiller atrofi nedeniyle segmentasyon hatalarının sıklaşması ve tanı doğruluğunun düşmesidir (148,150).

2.8.3.2. Ganglion Hücre Kompleksi Analizi

Maküla, tüm retina ganglion hücrelerinin yaklaşık %50'sini barındırmakta ve bu nedenle glokomda değerli bir yapısal değerlendirme bölgesi oluşturmaktadır (148). Ganglion hücre kompleksi (GHK); RSLT, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform

tabakadan oluşan üç katmanlı yapıyı kapsamaktadır. Perifoveal bölgede ganglion hücre tabakası 4–6 hücre katmanından meydana gelmektedir. GHK kalınlığı ölçümleri özellikle santral görme alanı hasarının tespitinde ve ileri evre glokomun takibinde peripapiller RSLT'ye tamamlayıcı bilgi sunmaktadır. Taban etkisine ulaşan RSLT ölçümlerinin yetersiz kaldığı ileri evre hastalıkta GHK analizi progresyonu göstermeyi sürdürebilmekte; bu özellik maküler ölçümleri ileri evre izlemde özellikle değerli kılmaktadır (146,149). Yüksek miyopili gözlerde ise maküler bölge optik disk morfolojik varyasyonlarından daha az etkilendiğinden, GHK parametreleri RSLT'ye kıyasla daha güvenilir sonuçlar vermektedir (148,150).

2.8.3.3. Optik Sinir Başı Analizi

OKT cihazları OSB sınırlarını BMO'yu referans alarak otomatik belirlemekte; cup/disk oranı, nöroretinal rim alanı, rim volümü ve OSB topografisini ölçmektedir (146,148). Geleneksel rim alan ölçümünün yerini giderek daha fazla alan BMO-Minimum Rim Width (BMO-MRW) parametresi, Bruch membranı açıklığı bitişinden internal limitan membrana olan en kısa mesafeyi ölçerek retina sinir liflerinin gerçek anatomik seyrine daha iyi uyum sağlamaktadır (151). Yapılan çalışmalarda BMO-MRW'nin erken glokom tanısında geleneksel rim parametrelerine kıyasla daha yüksek duyarlılık sergilediği gösterilmiştir. Erken glokom tanısında RSLT ve maküler GHK ölçümleri, yapısal hasarın saptanmasında önemli ve tekrarlanabilir parametreler olarak bildirilmektedir. Bu nedenle OSB değerlendirmesinin RSLT ve maküler ganglion hücre ölçümleriyle birlikte yorumlanması, yapısal glokom analizinin daha bütüncül yapılmasına katkı sağlar (148,152).

2.8.3.4. OKT Progresyon Analizi

Glokomda OKT progresyon değerlendirmesi olay (event) ve eğilim (trend) analizi yöntemleriyle gerçekleştirilmektedir (146,148). Olay analizinde başlangıç referans ölçümlerine kıyasla aynı noktada tekrarlayan ölçümlerdeki değişimin test-retest değişkenliğini aşıp aşmadığı sorgulanır; Cirrus HD-OKT için bu eşik ortalama peripapiller RSLT kalınlığında yaklaşık 5 µm olarak belirlenmiştir. Eğilim analizinde ise zaman içindeki kalınlık değişimi lineer regresyon modeliyle hesaplanmakta ve progresyon hızı tahmin edilmektedir (146). Her iki yöntemin birlikte kullanımı tek bir yaklaşıma kıyasla daha yüksek güvenilirlik sağlamaktadır. Preperimetrik evrede dahi

anlamlı RSLT incelmesi saptanabilmesi, OKT'yi erken progresyon belirlemenin temel aracı konumuna taşımaktadır (146,148).

2.8.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi

Optik koherens tomografi anjiyografisi (OKTA), herhangi bir intravenöz kontrast ajan gerektirmeksizin retinal ve koroidal vasküler yapıların yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan non-invaziv bir yöntemdir (153,154). Temel prensibi, aynı anatomik noktada ardışık olarak alınan B-taramalar arasındaki OKT sinyali değişikliklerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Statik çevre dokulardan farklı olarak hareket eden eritrositler sinyal değişikliği yaratmakta; bu değişiklikler hareket kontrastı (motion contrast) algoritmaları aracılığıyla vasküler yapılara dönüştürülmektedir (154,155). İşlem üç temel aşamada gerçekleşmektedir: önce OKT ile hareket kontrastı saptanmakta, ardından aynı bölgeden ardışık B-taramalar alınarak kesitler arası sinyal farklılıkları analiz edilmekte, son olarak elde edilen veriler yazılım aracılığıyla üç boyutlu damar haritasına dönüştürülmektedir. En yaygın kullanılan analiz algoritmaları split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA) ve optical microangiography (OMAG)'dır.

OKTA görüntüleri, tabaka segmentasyonu aracılığıyla oluşturulmaktadır. Segmentasyonda internal limitan membran (ILM), iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranı referans hatları olarak kullanılmaktadır (156). Bu anatomik referanslar sayesinde yüzeyel kapiller pleksus (YKP), orta kapiller pleksus (OKP), derin kapiller pleksus (DKP), RSLT'ye paralel uzanan radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) ve koryokapillaris ayrı ayrı görüntülenebilmektedir (156,157). Bu katmana özgü ayrıştırma özelliği, konvansiyonel fundus floresein anjiyografisinin (FFA) yalnızca yüzeyel vasküler pleksusu görebildiği sınırlılığını aşmakta; OKTA ile derin kapiller katmanlar, peripapiller mikrovasküler ağ ve koryokapillaris de değerlendirilebilmektedir (157).

OKTA'nın başlıca üstünlükleri; kontrast madde gerektirmemesi, yüksek çözünürlük ve tekrarlanabilirlik, katmana özgü üç boyutlu görüntüleme ile foveal avasküler zon (FAZ) gibi parametrelerin kantitatif ölçümüne olanak tanımasıdır. Öte yandan göz hareketi ve fiksasyon yetersizliğine duyarlılık hareket artefaktlarına yol

açabilmekte; bu nedenle görüntüleme sırasında hareket düzeltme algoritmaları veya göz takip sistemleri kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra akım eşiği altında kalan damarların gösterilememesi, büyük damar projeksiyon artefaktları ve cihazlar arası standardizasyon eksikliği OKTA'nın temel sınırlılıkları arasında yer almaktadır (153,154).

2.8.4.1. Glokomda Peripapiller ve Maküler Vasküler Parametreler

OKTA ile glokomda en sık değerlendirilen parametreler peripapiller ve maküler vasküler dansite (VD) ölçümleridir. Peripapiller parametreler arasında OSB VD, peripapiller kapiller VD ve RPKP ağı VD; maküler parametreler arasında ise yüzeyel kapiller pleksus VD, parafoveal ve perifoveal VD ile FAZ alanı ve çevresi sayılabilir (153,155). Glokomlu gözlerde hem peripapiller hem de maküler VD'nin sağlıklı gözlere kıyasla anlamlı biçimde azaldığı gösterilmiş; bu değişikliklerin RSLT kalınlığı ve görme alanı parametreleriyle korelasyon sergilediği bildirilmiştir (155).

VD azalması ile yapısal kayıp arasındaki ilişki karmaşık bir nitelik taşımaktadır. Bazı çalışmalarda VD azalmasının görme alanı kaybı ile yapısal kayıptan bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiş; bu bulgular glokom patofizyolojisinde vasküler faktörlerin olası katkısını desteklemiştir (155,158). Bu durum, vasküler değişikliklerin yalnızca nöral doku kaybına sekonder gelişen pasif bir sonuç olmayabileceğini; glokomatöz hasarın ortaya çıkışı ve ilerlemesinde rol oynayan patofizyolojik süreçlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. OSB ve maküler OKTA parametrelerinin değerlendirilmesinde, peripapiller/OSB VD azalmasının glokom şiddeti ve görme alanı kaybı ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, OSB ve maküler VD değişikliklerinin hastalık evrelerine göre farklı duyarlılık gösterebileceği bildirilmektedir (155,159).

2.8.4.2. OKTA'nın Progresyon Takibindeki Yeri

OKTA, glokom progresyonunun takibinde tamamlayıcı bir yöntem olarak giderek artan ilgi görmektedir. Longitudinal çalışmalar, glokomlu gözlerde yıllık VD kaybının sağlıklı gözlere kıyasla anlamlı biçimde daha hızlı gerçekleştiğini ortaya koymuştur (159). OKTA, glokom progresyonunun izleminde özellikle ileri evre hastalarda değerli tamamlayıcı bilgiler sunmaktadır. RSLT ölçümlerinin taban etkisi nedeniyle duyarlılığının azaldığı durumlarda vasküler parametrelerdeki değişikliklerin

izlenebilmesi, görme alanı testine kıyasla hasta uyumundan daha az etkilenmesi ve yapısal-fonksiyonel değerlendirme arasındaki uyumsuzlukların yorumlanmasına katkı sağlaması, OKTA'nın progresyon takibindeki başlıca klinik avantajları arasında yer almaktadır (153,159,160). Bununla birlikte ölçüm varyabilitesi, cihazlar arası farklılıklar ve standardizasyon eksikliği nedeniyle OKTA henüz tek başına altın standart bir progresyon aracı olarak kabul edilmemekte; OKT ve görme alanı ile bütünleşik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (153,160).

2.9. GLOKOMDA EVRELEME SİSTEMLERİ

Glokomun klinik şiddetinin standardize bir biçimde sınıflandırılması; bireyselleştirilmiş tedavi hedefinin belirlenmesi, progresyon riskinin öngörülmesi ve farklı merkezlerde yürütülen çalışmaların karşılaştırılabilir kılınması açısından vazgeçilmez bir gerekliliktir (1,161). Evreleme sistemi; yeterince hassas olmalı, klinisyen yorumuna gerek duymadan uygulanabilmeli ve hastalığın ön tanı döneminden son evreye kadar tüm spektrumunu kapsayabilmelidir (161).

2.9.1. Fonksiyonel Evreleme

Görme alanı defektlerinin şiddetine göre sınıflandırılmasında en yaygın kabul gören temel, Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) kriterleridir (162). Bu sistem; MD değeri, patern deviasyon grafiğindeki anormal nokta dağılımı ve fiksasyon noktasına olan yakınlık olmak üzere üç parametreyi birlikte değerlendirerek glokomu erken, orta ve ileri evre olarak sınıflandırmaktadır. HPA kriterlerinin klinik pratikte yaygın benimsenmesinin temel nedenleri arasında uygulanmasının görece kolay olması, progresyon takibinde tutarlı karşılaştırma zemini sağlaması ve tüm görme alanı hasar aşamalarını kapsaması sayılabilir (162).

HPA sisteminin oküler hipertansiyon ile son dönem glokomu kapsayamaması gibi sınırlılıkları, daha kapsamlı bir evreleme sisteminin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Mills ve arkadaşları 2006 yılında HPA sistemini temel alarak altı evreli bir Glokom Evreleme Sistemi (GSS) geliştirmiştir (161). Bu sistem MD'yi primer ölçüt olarak kullanmakta; patern deviasyon olasılık plotu, santral 5° içindeki dB değerleri ve GHT/CPSD sonuçlarını ek kriter olarak dahil etmektedir. Sistemin en önemli

üstünlükleri; oküler hipertansiyon döneminden tam körlüğe kadar tüm süreci tek bir çerçevede tanımlaması, retrospektif veri analizi için uygun olması ve çok merkezli çalışmalarda güvenilirliğinin doğrulanmış olmasıdır (161). Tablo 2'de bu evreleme sisteminin kriterleri özetlenmektedir.

Tablo 2. Glokom Evreleme Sistemi

Evre	**Humphrey MD**	**Patern Deviasyon (Olasılık Plot)**	**dB Grafiği (Evre 2-4) veya CPSD/PSD (Evre1)**	**dB Grafiği (Evre 2-4) veya Glokom Yarı-alan Testi (GHT) (Evre 1)**
0 (Oküler Hipertansiyon)	>0,00 dB	--	Evre 1 için hiçbir kriteri karşılamamaktadır	
1 (Erken evre glokom)	-0,01 ile -6,00 dB	≥3 bitişik noktada p<0,05 ve en 1 noktada p<0,01	CPSD/PSD anlamlı (P<.05)	GHT sonucunun 'normal limitlerin dışında' çıkması
2 (Orta düzey glokom)	-6,01 ile -12,00 dB	%5 altı noktaların: 19-36 olması ve %1 altı noktaların:12-18 olması veya →	Hassasiyeti <15 dB olan birden fazla noktaların ve merkezi 5° görme alanında 0 dB hassasiyet altında noktaların olmaması veya →	Hassasiyeti <15 dB olan bir veya iki noktanın sadece bir görme alanı yarısındaki 5ª lik fiksasyon içerisinde olması
3 (İleri evre glokom)	-12,01 ile -20,00 dB	%5 altı noktaların: 37-55 olması ve %1 altı noktaların:19-36 olması	Merkezi 5° görme alanında 0 dB hassasiyet altında olan 1 noktanın olması	Hassasiyeti <15 dB olan en az bir noktanın her iki görme alanı yarısındaki 5° lik fiksasyon içerisinde olması
4 (Ciddi glokom)	−20,01 dB ve daha kötü	%5 altı noktaların: 56-74 olması ve %1 altı noktaların: 37-74 olması	Merkezi 5° görme alanında 0 dB hassasiyet altında olan 2-4 noktanın olması	Hassasiyeti <15 dB olan en az iki noktanın her iki görme alanı yarısındaki 5°lik fiksasyon içerisinde olması
5 (Son dönem glokom)	'Kötü gözde' görme alanının yokluğu	Merkezi skotoma atfedilebilecek görme alanının olmaması veya →	Kötü gözün glokoma atfedilen görme keskinli-ginin 20/200 veya daha kötü olması	İyi göz yukarıdaki aşamalardan herhangi birine girebilir.

2.9.2. Yapısal Evreleme ve Klinik Şiddet Belirleme

Yapısal evrelemede OKT ile ölçülen peripapiller RSLT kalınlığı ve maküla GHK ölçümleri temel parametreler olarak kullanılmaktadır. RSLT kalınlığının yaşa uyarlanmış normatif veri tabanıyla karşılaştırılması, hasarın bölgesel dağılımının ve şiddetinin nesnel olarak belirlenmesine katkı sağlamakta; inferotemporal ve superotemporal sektörlerdeki erken incelme, fonksiyonel kayıptan önce saptanabilmektedir (146,148).

Yapısal ve fonksiyonel evreleme arasında her zaman tam bir paralellik beklenmemelidir. Preperimetrik evrede belirgin RSLT incelmesi saptanabilirken görme alanı henüz normaldir; bu durum yapısal ölçümlerin tanısal üstünlüğünü erken evrede ön plana çıkarmaktadır (146,148). Buna karşın ileri evrede taban etkisi nedeniyle OKT'nin RSLT duyarlılığı azalırken görme alanı progresyonu sürebilmekte; bu koşulda maküla GHK ölçümleri ve OKTA vasküler dansite parametreleri daha bilgilendirici hale gelmektedir (146,149). Bu nedenle klinik pratikte fonksiyonel ve yapısal evrelemenin bütünleşik yorumlanması, tek bir parametreye dayalı değerlendirmeye kıyasla daha güvenilir klinik kararlar sağlamaktadır (1,148).

2.10. GLOKOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Glokom tedavisinin temel amacı, retinal ganglion hücresi kaybını ve görme alanı progresyonunu yavaşlatmak ya da durdurmak için göz içi basıncını bireyselleştirilmiş hedef düzeye indirmektir (1,163). Tedavi kararı; glokomun tipi, hastalığın evresi, başlangıç GİB düzeyi, progresyon hızı, yaşam beklentisi, eşlik eden sistemik durumlar ve hasta uyumu birlikte değerlendirilerek verilmelidir (1,163). Günümüzde tedavi yaklaşımları medikal tedavi, lazer uygulamaları ve cerrahi yöntemler olmak üzere üç ana başlık altında ele alınmaktadır.

2.10.1. Medikal Tedavi Protokolleri

Medikal tedavi, glokom yönetiminde çoğu olguda ilk basamak yaklaşımını oluşturmakta; kullanılan ilaçlar temel olarak aköz hümör üretimini azaltarak ya da dışa akımını artırarak GİB düşüşü sağlamaktadır (1,164,165). Prostaglandin analogları (latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost) uveoskleral dışa akımı artırarak etki

gösterir; güçlü basınç düşürücü etkileri, günde tek doz kullanım kolaylığı ve sınırlı sistemik yan etki profilleri nedeniyle birinci basamak tercih olmayı sürdürmektedir (163–165). Beta-adrenerjik antagonistler aköz üretimini azaltır; kardiyopulmoner yan etki potansiyeli nedeniyle ilgili kontrendikasyonlar dikkatle değerlendirilmelidir. Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) hem topikal hem de sistemik formlarıyla aköz üretimini azaltır; sistemik kullanımda metabolik asidoz ve elektrolit dengesizlikleri izlenebilir. Alfa-2 adrenerjik agonistler hem aköz üretimini azaltmakta hem de uveoskleral dışa akımı artırmaktadır. Rho-kinaz (ROCK) inhibitörleri ise trabeküler dışa akımı artırarak etki gösteren görece yeni bir ilaç grubudur (163–165).

Tedavi seçiminde hedef GİB düzeyi, ilaç etkinliği, oküler yüzey toleransı, sistemik kontrendikasyonlar ve hasta uyumu birlikte göz önünde bulundurulmalıdır. Monoterapi ile yeterli yanıt alınamayan olgularda farklı etki mekanizmasına sahip ajanların eklenmesi ya da sabit kombinasyon preparatlarına geçilmesi tercih edilebilir; sabit kombinasyonlar, çoklu damla uygulamasına kıyasla hasta uyumunu artırma ve oküler yüzey maruziyetini azaltma açısından avantaj sağlamaktadır (163–165).

Tablo 3. Glokomda Kullanılan Medikal Tedavi Ajanlarının Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması (163)

▸ **Aköz Hümör Üretimini Azaltan İlaçlar**				
Aköz yapımını azaltma (β-reseptör blokajı)	**Beta-adrenerjik antagonistler (Beta-blokerler)**	Timolol, betaksolol, levobunolol, karteolol, metipranolol	%20–30	Bradikardi, bronkospazm, konfüzyon, depresyon, impotans
Aköz yapımını azaltma (Karbonik anhidraz inhibisyonu)	**Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ) — Topikal**	Dorzolamid, brinzolamid	%15–20	Yanma, tat bozukluğu, korneal endotel toksisitesi
Aköz yapımını azaltma (Karbonik anhidraz inhibisyonu)	**Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ) — Sistemik**	Asetazolamid	%25–30	Metabolik asidoz, elektrolit bozukluğu, parestezi, böbrek taşı
Aköz yapımını azaltma + Uveoskleral akımı artırma	**Alfa-2 adrenerjik agonistler**	Brimonidin, apraklonidin	%20–25	Alerjik konjonktivit, sedasyon, ağız kuruluğu, hipotansiyon
▸ **Aköz Hümör Dışa Akımını Artıran İlaçlar**				
Trabeküler ve uveoskleral dışa akımı artırma (FP reseptör agonizmi)	**Prostaglandin analogları (PGA)**	Latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost, latanoprostene bunod	%25–35	Konjonktival hiperemi, iris pigmentasyonu, kirpik uzaması, periorbital yağ atrofisi
Trabeküler dışa akımı artırma (Rho-kinaz inhibisyonu)	**Rho-kinaz (ROCK) inhibitörleri**	Netarsudil, ripasudil	%15–20	Konjonktival hiperemi, konjonktival hemoraji, korneal verticillata
Trabeküler ve uveoskleral dışa akımı artırma + Aköz yapımını azaltma (Muskarinik agonizm)	**Kolinerjikler (Miotikler)**	Pilokarpin	%20–25	Miyosis, miyopi, baş ağrısı, retinal dekolman riski (yüksek miyopi)
▸ **Sabit Kombinasyon Preparatları (Sık Kullanılanlar)**	**Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ) — Topikal**	Dorzolamid, brinzolamid	%15–20	Yanma, tat bozukluğu, korneal endotel toksisitesi
Kombinasyon (PGA + BB)	**Prostaglandin + Beta-bloker**	Latanoprost/timolol Travoprost/timolol Bimatoprost/timolol	%30–35	Her iki grubun yan etkileri
Kombinasyon (KAİ + BB)	**Karbonik anhidraz inhibitörü + Beta-bloker**	Dorzolamid/timolol Brinzolamid/timolol	%25–30	Her iki grubun yan etkileri
Kombinasyon (Alfa-2 + BB)	**Alfa-2 agonist + Beta-bloker**	Brimonidin/timolol	%25–30	Her iki grubun yan etkileri
Kombinasyon (Alfa-2 + BB)	**Alfa-2 agonist + Beta-bloker**	Brimonidin/timolol	%25–30	Her iki grubun yan etkileri

2.10.2. Lazer Tedavileri

Lazer trabeküloplasti, 1970'lerden bu yana açık açılı glokom tedavisinde kullanılan bir yöntem olup, argon lazer trabeküloplastide termal etkiler, selektif lazer trabeküloplastide ise selektif fototermoliz mekanizması ile etki göstermektedir. Bu tedavi yaklaşımı, medikal ve cerrahi tedaviler arasında bir ara basamak olarak değerlendirilmektedir (163,166). Kapalı açılı glokom ve açı kapanması riski taşıyan olgularda lazer periferik iridotomi (LPİ), iris dokusunda tam kat açıklık oluşturarak ön ve arka kamara arasındaki basınç farkını ortadan kaldırır ve pupiller blok mekanizmasını elimine eder. Günümüzde çoğunlukla Nd:YAG lazer ile uygulanan bu yöntem, cerrahi periferik iridektomiye alternatif olarak ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir (163).

Primer açık açılı glokomda aköz dışa akımını artırmaya yönelik argon lazer trabeküloplasti (ALT) ve selektif lazer trabeküloplasti (SLT) uygulanmaktadır. ALT, trabeküler ağda termal hasar oluşturarak dışa akımı artırır; ancak tekrarlanabilirliği skar oluşumu nedeniyle sınırlıdır (163,166). Selektif lazer trabeküloplasti (SLT) ise trabeküler ağdaki melanin içeren hücreleri seçici olarak hedef alır ve komşu dokularda termal hasarı minimal düzeyde tutar. Bu özellikleri sayesinde SLT, düşük komplikasyon profili ve tekrarlanabilirliği ile güncel kılavuzlarda birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (163). Bu yaklaşımı destekleyen LiGHT çalışmasında, tedavi-naif PAAG ve OHT olgularında birinci basamak SLT'nin topikal medikal tedavi ile karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik profili sergilediği; ayrıca uzun dönem izlemde ilaç gereksinimini azaltabildiği gösterilmiştir (167).

Siklodestrüktif lazer yöntemleri (transskleral siklofotokoagülasyon, endoskopik siklofotokoagülasyon) siliyer cismi hedef alarak aköz üretimini azaltır. Bu yöntemler ağırlıklı olarak ileri evre, dirençli ya da terminal glokom olgularında ve diğer tedavi seçeneklerinin uygulanamadığı durumlarda tercih edilmektedir; daha kontrollü bir enerji iletimi sunan mikropulse transskleral siklofotokoagülasyon (MP-SFK) yan etki profili açısından öne çıkan güncel bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (163,168,169).

2.10.3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Cerrahi tedavi; medikal ve lazer yöntemleriyle yeterli GİB kontrolü sağlanamayan, progresyonun sürdüğü ya da başlangıçta ileri evre hastalığı bulunan olgularda endikasyon kazanmaktadır (1,163). Glokom cerrahisi temel olarak filtreli cerrahi, drenaj implantları ve minimal invaziv glokom cerrahisi olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir.

Trabekülektomi, 1968 yılında Cairns tarafından tanımlanan ve günümüzde hâlâ filtreli glokom cerrahisinin altın standardı olma özelliğini koruyan bir prosedürdür (163,170). Bu işlemde skleral bir pencereden aköz hümörün subkonjonktival alana drene edilerek filtran bül oluşturulması sağlanır. Mitomisin C (MMC) veya 5-florourasil (5-FU) gibi antifibrotik ajanların perioperatif kullanımı uzun vadeli cerrahi başarıyı anlamlı biçimde artırmaktadır. Hipotoni, sığ ön kamara, bleb sızıntısı, katarakt gelişimi ve blebit ya da endoftalmi gibi enfeksiyöz komplikasyonlar başlıca riskler arasında sayılmaktadır (163,170).

Glokom drenaj implantları (Ahmed glokom valvi, Baerveldt implantı vb.), trabekülektominin başarısız olduğu veya konjonktival skar riski nedeniyle filtrasyon cerrahisinin uygun olmadığı olgularda; ayrıca neovasküler, üveitik ve diğer sekonder/refrakter glokom tiplerinde tercih edilebilen cerrahi seçeneklerdir. Valvli implantlar erken postoperatif hipotoni riskini azaltmayı hedeflerken, valvsiz ve geniş plak yüzey alanına sahip implantlar uzun dönemde daha düşük GİB düzeyleri sağlayabilmektedir (163,170,171).

Minimal invaziv glokom cerrahisi (MIGS), daha düşük komplikasyon oranı, minimal doku travması ve hızlı iyileşme avantajlarıyla son on yılda glokom cerrahi panoramasını köklü biçimde dönüştürmüştür (163). Bu kategori; ab-interno trabekülotomi, Schlemm kanalı stentleri (iStent, Hydrus), suprakoroidal şantlar ve subkonjonktival mikro-şantlar gibi farklı yöntemleri kapsamaktadır. MIGS prosedürleri özellikle hafif-orta evre glokomda ve katarakt cerrahisiyle kombine uygulamalarda giderek daha fazla benimsenmektedir. Trabekülektomiye kıyasla daha sınırlı GİB düşüşü sağlamaları, ileri evre glokomdaki etkinliklerini kısıtlayan başlıca sınırlılıklarıdır (163,172).

Tedavi yönteminden bağımsız olarak glokom yönetiminde düzenli takip esastır. GİB ölçümleri, OSB ve RSLT değerlendirmesi, görme alanı analizi ve gerektiğinde OKTA ile vasküler dansite ölçümleri birlikte kullanılarak hastalığın progresyonu izlenmeli, tedavi planı klinik bulgulara göre dinamik olarak güncellenmelidir (1,2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2022 – Haziran 2026 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde takip edilen hastaların verileri kullanılarak planlanmıştır. Çalışma, retrospektif veri analizi ile prospektif klinik izlemin birlikte değerlendirildiği, gözlemsel, analitik, kontrollü, non-randomize ve longitudinal bir araştırma olarak kurgulanmıştır. Hastaların başvuru tarihine kadar olan geçmiş takip verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiş; takip sürecine ait veriler ise rutin klinik izlem kapsamında prospektif olarak kaydedilmiştir.

Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 14.04.2026 tarih, 2026/04-14 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile Uluslararası İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nun tüm gerekliliklerine uyulmuştur.

Çalışmaya primer açık açılı glokom (PAAG), oküler hipertansiyon (OHT) ve psödoeksfoliatif glokom (PEG) tanılı toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tanılarına göre her grupta 20 olgu olacak şekilde üç eşit gruba ayrılmıştır: PAAG grubu (n=20), OHT grubu (n=20) ve PEG grubu (n=20). Her hastanın yalnızca bir gözü analize alınmış; her iki gözü de dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalarda sağ göz tercih edilmiştir.

PAAG tanısı; açık ön kamara açısı varlığında tekrarlanabilir glokomatöz görme alanı defekti ve/veya OKT'de glokomatöz RSLT incelmesi bulunması ve sekonder glokom nedeninin dışlanması koşuluyla konulmuştur. OHT tanısı; en az iki ayrı ölçümde GİB ≥21 mmHg saptanması, normal görme alanı ve normal optik sinir başı morfolojisi varlığında glokomun dışlanması temelinde belirlenmiştir. PEG tanısı ise ön segment muayenesinde psödoeksfoliatif materyal varlığı, artmış GİB ve glokomatöz optik sinir başı ile görme alanı değişikliklerinin bir arada bulunmasına dayandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- PAAG, PEG veya OHT tanısı almış olmak
- En az dört yıl süreyle düzenli aralıklarla OKT, OKTA ve görme alanı takibi yapılmış olmak
- 0., 2. ve 4. yıl OKT ve OKTA ölçümlerinin mevcut olması
- OKT ve OKTA görüntülerinde sinyal gücü indeksinin 6/10 ve üzerinde olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Sekonder glokomlar (neovasküler, üveitik, pigmenter vb.)
- Maküler tutulum gösteren retina hastalıkları (diyabetik maküla ödemi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal distrofiler vb.)
- Trabekülektomi ya da vitreoretinal cerrahi gibi oküler cerrahi öyküsü
- Yüksek miyopi (sferik eşdeğer <−6,00 D) veya yüksek hipermetropi (>+5,00 D)
- Sinyal gücü indeksi 6/10'un altında olan ya da belirgin segmentasyon hatası içeren OKT ve OKTA görüntüleri
- Güvenilirlik kriterlerini karşılamayan görme alanı testleri

Klinik Muayene ve Veri Toplama

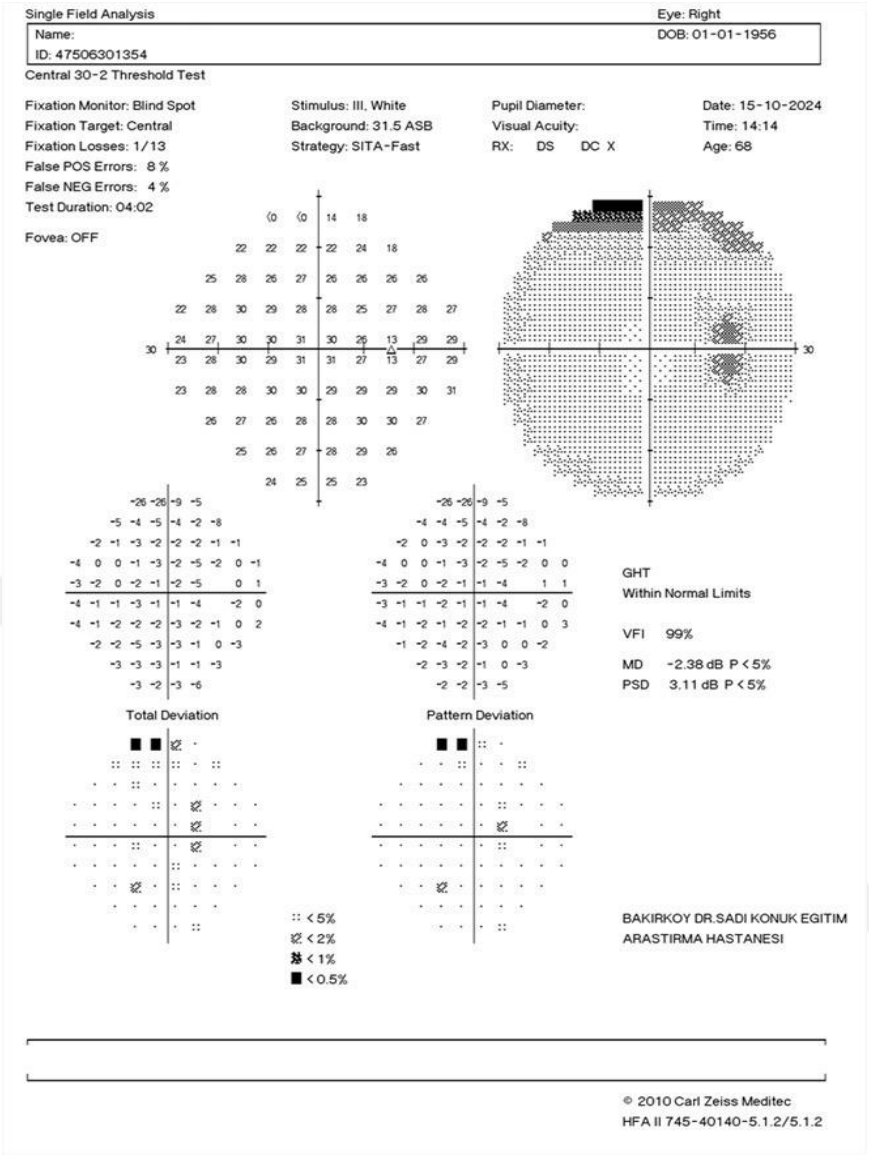
Tüm hastalara ayrıntılı anamnez alındıktan sonra kapsamlı göz muayenesi gerçekleştirilmiştir. Snellen eşeli ile tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri ölçülmüş; GİB Goldmann aplanasyon tonometresi ile değerlendirilmiştir. Ön segment biyomikroskobik muayenesi yapılmış, santral kornea kalınlığı pakimetre ile ölçülmüş, gonyoskopik değerlendirme gerçekleştirilmiş ve +90 D asferik lens yardımıyla dilate fundus muayenesi yapılmıştır. Tüm muayeneler aynı hekim tarafından, OKT ve OKTA görüntülemeleri ise aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastaların dört yıllık takip süreci boyunca rutin glokom kontrolleri devam etmiş; klinik gereklilik halinde GİB düzeyi, optik sinir başı görünümü, RSLT/OKTA bulguları ve görme alanı değişimleri birlikte değerlendirilerek medikal tedavi düzenlenmiş, gerekli olgularda ilaç eklenmesi, ilaç değişimi veya tedavi yoğunluğunda artış yapılmıştır.

Çalışmaya alınan veriler her hastanın 0., 2. ve 4. yıl OKT ve OKTA ölçümleri ile 0. ve 4. yıl görme alanı testlerinden oluşmaktadır.

Görme Alanı Analizi ve Progresyon Değerlendirmesi

Görme alanı testleri Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) cihazı kullanılarak Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Fast 30-2 protokolü ile gerçekleştirilmiştir. Test karanlık odada hastanın gözleri sırayla kapatılarak uygulanmış; test öncesinde hastaya gerekli bilgilendirme yapılmıştır. Analize yalnızca güvenilirlik kriterlerini karşılayan testler dahil edilmiştir: fiksasyon kaybı ≤%20, yanlış pozitif yanıt ≤%15 ve yanlış negatif yanıt ≤%20. Belirgin kapak artefaktı, rim artefaktı veya düşük test uyumu saptanan görme alanı çıktıları çalışma dışı bırakılmıştır. Her olgu için ortalama deviasyon (MD) ve patern standart deviasyon (PSD) değerleri kaydedilmiştir.

Progresyon değerlendirmesi hem yapısal hem de fonksiyonel kriterler temel alınarak yapılmıştır. Progresyon, başlangıca göre 4. yılda peripapiller RSLT kalınlığında ≥5 µm azalma ve 2. yılda aynı yönde azalma eğiliminin bulunması ya da görme alanı testinde MD değerinde ≥1 dB/yıl azalma saptanması olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlerden en az birinin karşılanması progresyon varlığı olarak kabul edilmiş; hastalar bu tanıma göre progresyon olan ve progresyon olmayan alt gruplarına ayrılmıştır.



Şekil 3. Humphrey 30-2 SITA-Fast Standart Perimetri Çıktı Örneği

Optik Koherens Tomografi Görüntüleme

OKT görüntüleme Optovue/AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz 840 nm dalga boyunda ışık kullanarak saniyede 70.000 A-mod taraması yapmakta olup her B-tarama görüntüsü 304 A-tarama içermektedir. Cihazın entegre yazılımı ile retina segmentasyonu otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Sinyal gücü indeksi 6/10'un altında olan görüntüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her hastada RSLT ve GHK kalınlıkları ölçülmüştür. Peripapiller RSLT ölçümleri ortalama, superior, inferior, nazal ve temporal kadranlar için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Optik sinir başı çukurluk/disk (C/D) oranı, disk alanı, rim alanı ve disk hacmi parametreleri ile fokal kayıp volümü (FLV) ve global kayıp volümü (GLV) değerleri elde edilmiştir. GHK kalınlığı superior ve inferior bölgeler için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her hastadan 0., 2. ve 4. yıllara ait OKT ölçümleri çalışmaya alınmıştır.

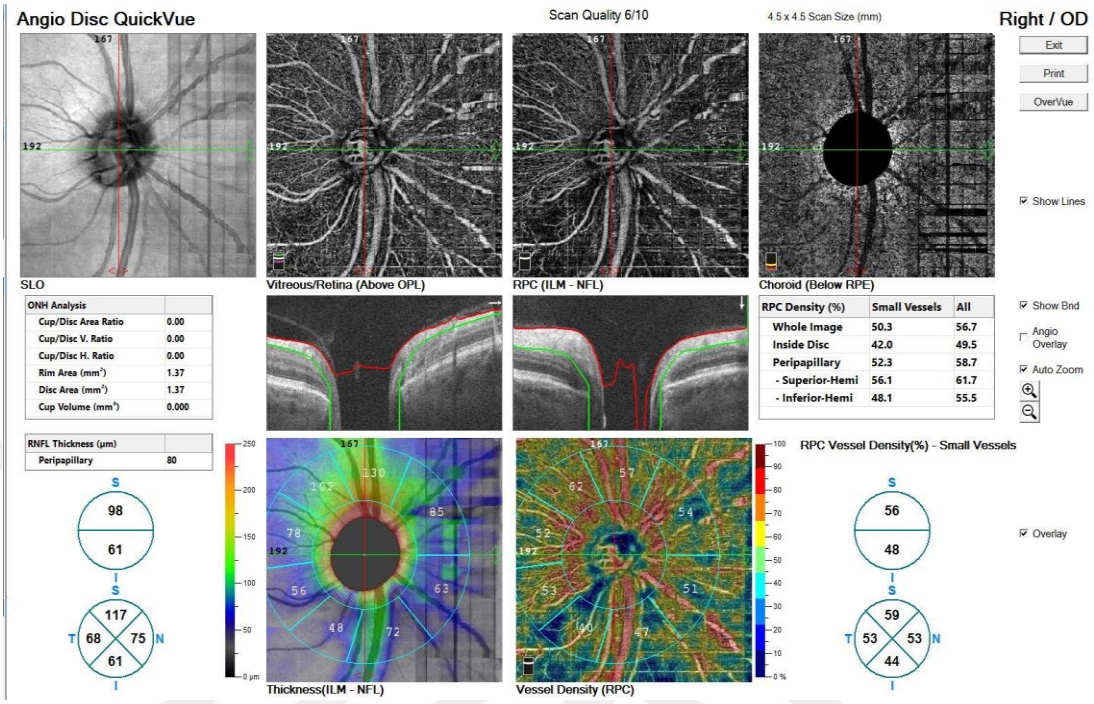
Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi ve Vasküler Parametreler

OKTA görüntüleme Optovue/AngioVue RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) algoritmasını kullanarak görüntü oluşturmakta; 840 nm dalga boyunda ışık ile saniyede 70.000 A-mod taraması yapmaktadır. Cihazın yazılımı (versiyon 2017.1.0.151) ile retina segmentasyonu otomatik olarak gerçekleştirilmekte ve farklı vasküler katmanlara ait görüntüler elde edilmektedir. Sinyal gücü indeksi 6/10'un altında olan, segmentasyon hatası bulunan veya belirgin hareket artefaktı içeren görüntüler çalışma dışı bırakılmıştır.

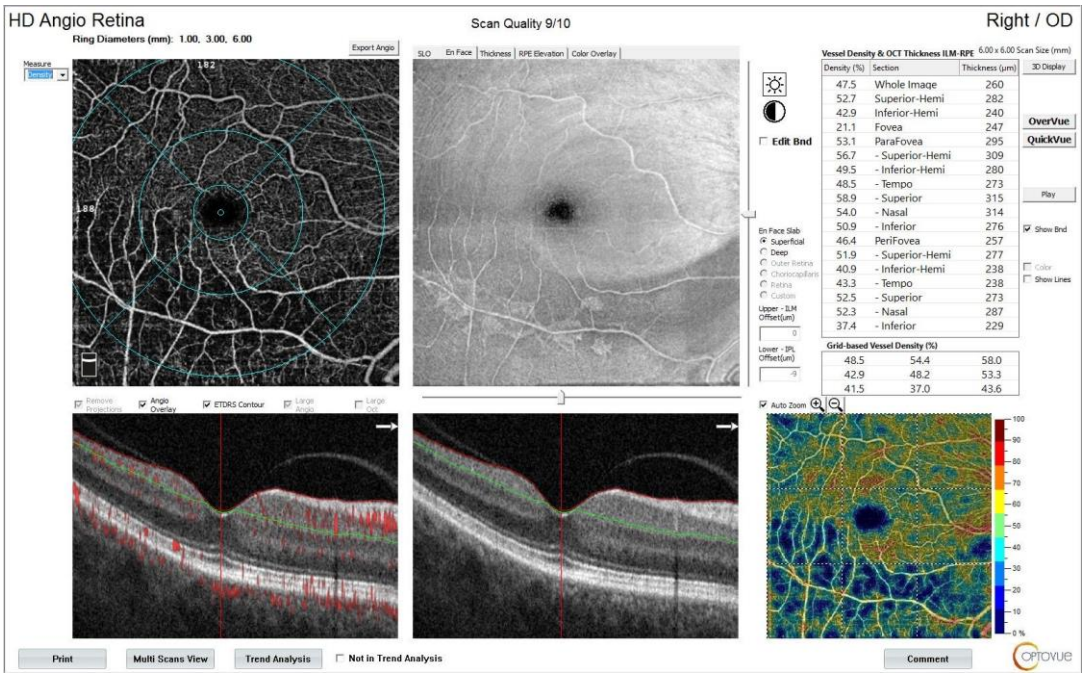
Maküler vasküler değerlendirme için HD Angio Retina modunda 6×6 mm'lik tarama protokolü uygulanmıştır. Yüzeyel kapiller pleksus (YKP) değerlendirmesinde üst sınır internal limitan membran (ILM), alt sınır iç pleksiform tabakanın 9 µm altı olarak belirlenmiştir. Derin kapiller pleksus (DKP) değerlendirmesinde üst sınır iç pleksiform tabakanın 9 µm altı, alt sınır ise iç pleksiform tabakanın 9 µm üstü olarak kabul edilmiştir. Maküler OKTA analizinde YKP ve DKP damar dansiteleri; tüm imaj damar dansitesi, foveal damar dansitesi ve parafoveal damar dansitesi parametreleri değerlendirilmiştir. Ayrıca foveal avasküler zon (FAZ) alanı ve FAZ çevresi ile foveal dansite (FD) kaydedilmiştir.

Optik sinir başı vasküler değerlendirmesi için 4,5×4,5 mm HD Angio Disk modunda tarama yapılmıştır. Disk analizi sırasında cihazın yazılımı 2 mm çapındaki merkezi halkayı intrapapiller alan olarak tanımlarken iki halka arasında kalan bölgeyi peripapiller alan olarak değerlendirmektedir. Radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) damar dansitesi ölçümleri olarak tüm imaj damar dansitesi (tiDD), intrapapiller damar dansitesi (İPDD) ve peripapiller damar dansitesi (PPDD) ile

kadransal peripapiller damar dansitesi değerleri kaydedilmiştir. Tüm OKTA parametreleri her hasta için 0., 2. ve 4. yıllara ait ölçümlerden elde edilmiştir.



Şekil 4. OKTA Disk 4,5×4,5 mm Tarama, RPC Damar Yoğunluğu ve Peripapiller RSLT Analizi



Şekil 5. OKTA Maküla 6×6 mm Tarama ve Damar Yoğunluğu Analizi

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS Statistics (Sürüm 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemlerle incelendi. Parametrik olmayan dağılım gösteren değişkenler ortanca (minimum–maksimum) olarak, normal dağılıma yakın değişkenler ise ortalama ± standart sapma biçiminde özetlendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi.

Primer açık açılı glokom, oküler hipertansiyon ve psödoeksfoliatif glokom grupları arasındaki başlangıç dönemi karşılaştırmalarında, normal dağılım varsayımının yeterince karşılanmaması nedeniyle Kruskal-Wallis testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerde gruplar arası ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi.

Longitudinal analizlerde 0., 2. ve 4. yıl ölçümleri birlikte ele alındı. Aynı göze ait tekrarlayan ölçümlerin bağımsızlık varsayımını ihlal etmesi nedeniyle görme alanı, OKTA ve RSLT parametrelerinin her biri için ayrı lineer karma model kuruldu. Modele sabit etkiler olarak zaman, tanı grubu ve zaman × grup etkileşimi dahil edildi; bireysel göz kimliği tekrarlayan ölçüm birimi olarak tanımlandı. Kovaryans yapısı olarak birinci dereceden otoregresif [AR(1)] yapı seçildi. Zaman etkisi kohort genelindeki longitudinal değişimi, grup etkisi gruplar arasındaki genel düzey farklılığını, zaman × grup etkileşimi ise değişim örüntüsünün gruplar arasında farklılaşıp farklılaşmadığını yansıttı. Anlamlı ana etkilerde ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesiyle yapıldı.

Fonksiyonel progresyon, 4. yıl ile başlangıç MD değerleri arasındaki farkın takip süresine bölünmesiyle elde edilen yıllık MD değişim hızının ≤ -1 dB/yıl olması olarak tanımlandı. Yapısal progresyon ise başlangıca göre 4. yılda peripapiller RSLT kalınlığında ≥ 5 µm azalma ve 2. yılda aynı yönde bir azalma eğiliminin birlikte bulunması koşuluyla belirlendi. Bütüncül değerlendirme amacıyla bu iki ölçütten en az birini karşılayan olgular kompozit progresyon, her ikisini birden karşılayanlar ise kesin progresyon olarak sınıflandırıldı. Progresyon oranlarının gruplar arasındaki

dağılımı ki-kare testi ile incelendi; beklenen hücre sıklığının beşin altında kaldığı durumlarda Fisher'in tam olasılık testi kullanıldı.

OKTA parametrelerindeki 4 yıllık değişim, her parametre için 4. yıl değerinden başlangıç değeri çıkarılarak hesaplanan delta değişkenleri aracılığıyla sayısallaştırıldı. MD değişimi ile OKTA ve peripapiller RSLT değişimleri arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon analizi ile değerlendirildi. Progresyon saptanan ve saptanmayan olgular arasındaki OKTA delta farklılıkları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak belirlendi. Çok sayıda OKTA alt parametresinin eş zamanlı değerlendirilmesi nedeniyle alt parametre düzeyindeki bulgular keşifsel nitelikte yorumlandı.

Tablo 4. Progresyon Tanımları ve Değişken Formülleri

Değişken / Ölçüt	Formül / Tanım	Klinik Anlam
MD delta	MD (4. yıl) − MD (başlangıç)	4 yıllık toplam görme alanı değişimi
MD eğimi (dB/yıl)	MD delta ÷ 4	Yıllık MD değişim hızı
Fonksiyonel progresyon	MD eğimi ≤ −1 dB/yıl	Klinik olarak anlamlı görme alanı kaybı
Peripapiller RSLT delta	RSLT (4. yıl) − RSLT (başlangıç)	4 yıllık toplam RSLT değişimi (negatif = incelme)
Yapısal RSLT progresyonu	Peripapiller RSLT kaybı ≥ 5 µm ve 2. yılda aynı yönde azalma	Tutarlı peripapiller RSLT incelmesi
Kompozit progresyon	Fonksiyonel VEYA yapısal progresyon ölçütlerinden en az biri	Herhangi bir progresyon varlığı
Kesin progresyon	Fonksiyonel VE yapısal progresyon ölçütlerinin her ikisi birden	Eş zamanlı yapısal-fonksiyonel kötüleşme
OKTA delta	OKTA parametresi (4. yıl) − OKTA parametresi (başlangıç)	OKTA parametresindeki 4 yıllık değişim

4. BULGULAR

Çalışmaya primer açık açılı glokom (PAAG), oküler hipertansiyon (OHT) ve psödoeksfoliatif glokom (PEG) tanısı almış toplam 60 göz dahil edildi. Her grupta 20'şer göz yer aldı. Tüm gözler başlangıç (0. yıl), 2. yıl ve 4. yıl olmak üzere üç zaman noktasında değerlendirildi.

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışma gruplarına ait demografik ve başlangıç klinik özellikler Tablo 5'te sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 60 gözün ait olduğu hastaların 42'si (%70,0) kadın, 18'i (%30,0) erkekti.

Gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında PAAG grubunda yaş ortalaması 62,20 ± 5,22 yıl, OHT grubunda 55,40 ± 10,81 yıl, PEG grubunda ise 71,40 ± 6,75 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Göz yönü dağılımı PAAG grubunda 10 sağ / 10 sol, OHT grubunda 10 sağ / 10 sol, PEG grubunda ise 11 sağ / 9 sol idi. Gruplar arasında göz yönü dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,935$).

Santral kornea kalınlığı PAAG grubunda 551,80 ± 37,04 µm, OHT grubunda 574,15 ± 25,58 µm, PEG grubunda ise 532,60 ± 47,21 µm olarak bulundu. Gruplar arasında santral kornea kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$).

Tablo 5. Gruplara Göre Demografik ve Klinik Özellikler

Özellik	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
Yaş (yıl), ort ± SS	62,20 ± 5,22	55,40 ± 10,81	71,40 ± 6,75	<0,001*
Göz yönü (Sağ/Sol, n)	10/10	10/10	11/9	0,935
Santral kornea kalınlığı (µm)	551,80 ± 37,04	574,15 ± 25,58	532,60 ± 47,21	0,007*

Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak ifade edilmiştir.

4.2. Başlangıç Görme Alanı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Başlangıç görme alanı (BGA) parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı (Tablo 6). Kruskal-Wallis analizinde görsel alan indeksi (VFI) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,041). Bonferroni düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda bu farkın PEG ile oküler hipertansiyon grupları arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (düzeltilmiş p=0,042). Ortalama sapma (MD) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (H=4,554; p=0,103). Patern standart sapması (PSD) değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (H=8,428; p=0,015); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmada bu fark OHT ile PEG grupları arasındaydı (düzeltilmiş p=0,011).

Tablo 6. Başlangıç Görme Alanı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
VFI (%)	97,00 (64-100)	99,00 (93-100)	97,50 (22-100)	**0,041***
MD (dB)	-1,82 (-13,73-1,83)	-1,21 (-5,57-0,35)	-3,08 (-27,23-0,30)	0,103
PSD (dB)	2,55 (1,19-13,66)	1,82 (1,22-6,21)	3,53 (1,54-12,51)	**0,015***

*Değerler ortanca (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulandı. *p<0,05. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda VFI için PEG-OHT farkı, PSD için OHT–PEG farkı anlamlıydı (düzeltilmiş p=0,011). VFI: görsel alan indeksi; MD: ortalama sapma; PSD: patern standart sapması.*

4.3. Başlangıç OKTA ve RSLT Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Başlangıç yüzeyel maküler OKTA parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 7'de sunulmuştur. Yüzeyel bütünsel damar yoğunluğu (p=0,001), yüzeyel süperior hemisferi (p=0,007), yüzeyel inferior hemisferi (p=0,003), yüzeyel foveal damar yoğunluğu (p=0,006), yüzeyel parafoveal (p=0,017) ve yüzeyel perifoveal (p=0,003) parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda bu farklılıkların büyük bölümü

PEG ile OHT grupları arasından kaynaklanmaktaydı. Yüzeyel foveal damar yoğunluğunda ise PEG grubu hem PAAG (düzeltilmiş p=0,020) hem de OHT (düzeltilmiş p=0,013) grubundan anlamlı biçimde farklıydı.

Tablo 7. Başlangıç Yüzeyel Maküler OKTA Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
Yüzeyel bütünsel VD	46,00 (36,00-52,50)	48,35 (45,20-53,20)	44,45 (37,40-50,30)	**0,001***
Yüzeyel süp. hemisferi VD	45,65 (35,00-53,10)	48,00 (38,20-53,30)	43,85 (36,20-50,30)	**0,007***
Yüzeyel inf. hemisferi VD	46,35 (32,80-56,20)	48,30 (44,30-53,50)	44,20 (37,60-50,40)	**0,003***
Yüzeyel foveal VD	18,60 (6,40-45,90)	20,15 (7,90-33,90)	12,10 (2,90-27,00)	**0,006***
Yüzeyel parafoveal VD	47,95 (29,90-57,00)	49,70 (44,60-56,60)	44,40 (37,90-54,60)	**0,017***
Yüzeyel perifoveal VD	46,45 (37,10-53,50)	49,45 (46,10-53,40)	45,65 (37,90-51,70)	**0,003***

*Değerler ortanca (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulandı. *p<0,05. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesiyle değerlendirildi. VD: damar yoğunluğu.*

Derin maküler OKTA parametreleri incelendiğinde, başlangıç döneminde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8). Derin bütünsel damar yoğunluğu (p=0,641), derin süperior hemisferi (p=0,596), derin inferior hemisferi (p=0,786), derin parafoveal (p=0,894) ve derin perifoveal (p=0,457) parametrelerinin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Derin foveal damar yoğunluğunda genel Kruskal-Wallis testi anlamlı bulundu (p=0,025); ancak Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda hiçbir grup çifti arasında anlamlı fark saptanmadı (PEG–PAAG: düzeltilmiş p=0,057; PEG–OHT: düzeltilmiş p=0,056).

Tablo 8. Başlangıç Derin Maküler OKTA Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
Derin bütünsel VD	45,70 (33,30-52,60)	47,15 (30,10-59,10)	46,70 (36,00-54,90)	0,641
Derin süp. hemisferi VD	45,65 (34,90-54,00)	47,10 (30,70-60,80)	46,25 (38,90-55,10)	0,596
Derin inf. hemisferi VD	46,45 (30,80-51,40)	46,45 (29,50-57,70)	47,00 (33,20-54,70)	0,786
Derin foveal VD	37,95 (22,30-54,80)	38,20 (23,00-52,80)	29,25 (12,00-50,90)	0,025
Derin parafoveal VD	51,80 (40,80-58,40)	51,85 (36,10-61,30)	52,30 (44,80-58,50)	0,894
Derin perifoveal VD	45,80 (35,30-55,40)	47,65 (31,50-60,00)	47,05 (36,00-56,60)	0,457

Değerler ortanca (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulandı. Derin foveal VD için genel test anlamlı olmakla birlikte Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı. VD: damar yoğunluğu.

Disk ve radyal peripapiller kapiller (RPC) parametrelerinde gruplar arasında farklı düzeyde anlamlılıklar saptandı (Tablo 9). RPC bütünsel damar yoğunluğu (p=0,014), RPC inferior disk küçük alan (p=0,003) ve RPC peripapiller bütünsel (p=0,005) parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu; bu farklar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda PEG ile OHT grupları arasında yoğunlaşıyordu. RPC inferior disk bütünsel (p=0,280) ve RPC peripapiller küçük alan (p=0,320) parametrelerinde ise anlamlı fark saptanmadı. Peripapiller RSLT kalınlığı gruplar arasında en belirgin ayrımı sağlayan parametre oldu (p<0,001); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda hem PEG–OHT (düzeltilmiş p<0,001) hem de PAAG–OHT (düzeltilmiş p=0,021) karşılaştırmalarında anlamlı fark saptandı.

Tablo 9. Başlangıç Disk/RPC ve Peripapiller RSLT Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
RPC bütünsel VD	47,65 (37,10-53,10)	49,50 (41,60-55,00)	45,70 (35,90-53,90)	**0,014***
RPC inf. disk küçük VD	53,65 (43,10-59,60)	58,25 (47,00-60,00)	54,70 (34,80-57,00)	**0,003***
RPC inf. disk bütünsel VD	48,10 (32,30-54,60)	48,85 (31,90-56,20)	48,90 (17,30-71,00)	0,280
RPC peripapiller küçük VD	54,75 (38,00-64,30)	58,00 (40,20-64,20)	56,40 (21,00-69,70)	0,320
RPC peripapiller bütünsel VD	49,85 (38,00-56,80)	52,50 (43,90-57,70)	49,00 (32,00-53,50)	**0,005***
Peripapiller RSLT (µm)	95,00 (59,00-121,00)	105,00 (99,00-128,00)	92,00 (45,00-105,00)	**<0,001***

*Değerler ortanca (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulandı. *p<0,05. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırma: RPC inf. disk küçük VD ve RPC peripapiller bütünsel VD için PEG–OHT farkı anlamlı; peripapiller RSLT için PEG–OHT (p<0,001) ve PAAG–OHT (p=0,021) farkları anlamlı. VD: damar yoğunluğu; RPC: radyal peripapiller kapiller; RSLT: retina sinir lifi tabakası.*

FAZ alanı ve foveal kalınlık parametrelerinin başlangıç değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. Foveal kalınlık gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,980). FAZ alanı için Kruskal-Wallis testi sınırda anlamlılık gösterdi (p=0,052); ancak bu değer istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmadı. Foveal kalınlık değerleri PAAG grubunda 249,00 (180,00-351,00), OHT grubunda 241,50 (227,00-293,00), PEG grubunda ise 250,00 (203,00-355,00) olarak bulundu.

Tablo 10. Başlangıç FAZ ve Foveal Kalınlık Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
FAZ alanı (mm²)	0,234 (0,056-0,470)	0,260 (0,057-0,456)	0,369 (0,170-0,646)	0,052
Foveal kalınlık (µm)	249,00 (180,00-351,00)	241,50 (227,00-293,00)	250,00 (203,00-355,00)	0,980

Değerler ortanca (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulandı. FAZ: foveal avasküler zon.

4.4. Görme Alanı Parametrelerinin Longitudinal Analizi

Görme alanı parametrelerinin longitudinal değişimi lineer karma model ile değerlendirildi. Zaman etkisi, tanı grubu etkisi ve zaman × grup etkileşimi Type III sabit etkiler olarak incelendi (Tablo 11). Zaman×grup etkileşimi, ilgili parametrenin 0., 2. ve 4. yıllardaki değişim paterninin gruplar arasında farklı olup olmadığını göstermektedir.

MD değerleri tüm kohort genelinde zaman içinde anlamlı değişim gösterdi (F=4,319; p=0,016). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda 0. yıl ile 4. yıl arasındaki fark anlamlıydı (p=0,012); 0. yıl ile 2. yıl ve 2. yıl ile 4. yıl arasındaki farklar ise anlamlı değildi. Grup etkisi de anlamlı bulundu (F=5,514; p=0,006); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda PEG grubunun MD değerleri PAAG grubundan (p=0,038) ve OHT grubundan (p=0,009) anlamlı olarak daha düşüktü. Zaman × grup etkileşimi anlamlı değildi (F=1,016; p=0,402).

VFI değerlerinde zaman etkisi anlamlı saptanmadı (F=0,862; p=0,425). Grup etkisi anlamlıydı (F=5,881; p=0,005); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda PEG grubunun VFI değerleri PAAG (p=0,041) ve OHT (p=0,005) gruplarına göre anlamlı biçimde daha düşüktü. Zaman × grup etkileşimi anlamlı değildi (F=0,600; p=0,664).

PSD değerlerinde zaman etkisi anlamlı saptanmadı (F=0,202; p=0,818). Grup etkisi anlamlıydı (F=3,940; p=0,025); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda yalnızca PEG ile OHT grupları arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,021). Zaman × grup etkileşimi anlamlı değildi (F=0,215; p=0,930).

Tablo 11. Görme Alanı Parametrelerinin Longitudinal Analizi – Lineer Karma Model Sonuçları

Parametre	F zaman	p zaman	F grup	p grup	F zaman×grup	p zaman×grup
MD (dB)	4,319	**0,016***	5,514	**0,006***	1,016	0,402
VFI (%)	0,862	0,425	5,881	**0,005***	0,600	0,664
PSD (dB)	0,202	0,818	3,940	**0,025***	0,215	0,930

*Lineer karma model; kovaryans yapısı AR(1). *p<0,05. MD: ortalama sapma; VFI: görsel alan indeksi; PSD: patern standart sapması.*

Tablo 12. Görme Alanı Parametrelerinin Gruplara Göre 0., 2. ve 4. Yıl Tahmini Ortalama Değerleri

Parametre	Grup	0. yıl	2. yıl	4. yıl
MD (dB)	PAAG	-2,92	-2,70	-3,41
	OHT	-1,57	-2,16	-2,80
	PEG	-6,03	-7,30	-7,98
VFI (%)	PAAG	94,5	94,8	94,5
	OHT	98,3	97,8	97,7
	PEG	85,0	82,8	81,0
PSD (dB)	PAAG	3,79	3,78	3,69
	OHT	2,18	2,35	2,43
	PEG	4,66	4,67	5,04

Tahmini marjinal ortalamalar (estimated marginal means) sunulmuştur. MD için genel zaman etkisinde 0. yıl ile 4. yıl arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,012).

4.5. OKTA ve RSLT Parametrelerinin Longitudinal Analizi

OKTA ve peripapiller RSLT parametrelerinin longitudinal değişimi lineer karma model ile değerlendirildi. Zaman etkisi, grup etkisi ve zaman × grup etkileşimi Type III sabit etkiler olarak incelendi. Genel sonuçlar Tablo 13'te özetlenmiştir.

Yüzeyel bütünsel damar yoğunluğunda hem zaman (p=0,035) hem de grup (p<0,001) etkisi anlamlı bulundu; zaman × grup etkileşimi anlamlı değildi (p=0,281). Yüzeyel süperior hemisferi damar yoğunluğunda zaman etkisi anlamlı bulunmadı (p=0,114); grup etkisi güçlü biçimde anlamlıydı (p<0,001); etkileşim anlamlı değildi (p=0,143). Yüzeyel inferior hemisferi damar yoğunluğunda zaman etkisi anlamlıydı (p=0,022), grup etkisi güçlüydü (p<0,001); etkileşim anlamlı değildi (p=0,505). Yüzeyel parafoveal (p<0,001) ve perifoveal (p<0,001) damar yoğunluğu parametrelerinde de güçlü grup etkisi izlendi; her iki parametrede etkileşim anlamlı değildi.

Yüzeyel foveal damar yoğunluğunda grup etkisi (p=0,017) ve zaman × grup etkileşimi (p<0,001) anlamlı bulundu. Tahmini marjinal ortalamalar incelendiğinde PAAG grubunda 0. yıldan 2. yıla belirgin düşüş, 4. yılda kısmi toparlanma; OHT ve PEG gruplarında ise artış/stabilizasyon eğilimi izlendi (PAAG: 0. yıl 20,4 – 2. yıl 13,7 – 4. yıl 16,4; OHT: 19,9 – 21,7 – 22,7; PEG: 13,2 – 15,2 – 16,7).

Derin bütünsel damar yoğunluğunda hem zaman (p=0,001) hem de grup (p=0,015) etkisi anlamlı bulundu; etkileşim anlamlı değildi (p=0,253). Derin süperior hemisferi damar yoğunluğunda zaman (p=0,001) ve grup (p=0,005) etkileri anlamlıydı; etkileşim anlamlı değildi (p=0,364). Derin inferior hemisferi damar yoğunluğunda zaman etkisi anlamlıydı (p=0,002); grup etkisi sınırda kaldı (p=0,065); etkileşim anlamlı değildi (p=0,149). Derin parafoveal damar yoğunluğunda yalnızca zaman etkisi anlamlıydı (p=0,006); grup ve etkileşim etkileri anlamlı değildi. Derin perifoveal damar yoğunluğunda tüm etkiler sınırda ya da anlamsız kaldı.

Derin foveal damar yoğunluğunda zaman (p=0,026), grup (p=0,002) ve zaman × grup etkileşimi (p=0,003) anlamlı bulundu. Tahmini marjinal ortalamalar incelendiğinde PEG grubunun başlangıçtan itibaren düşük seyrettiği ve takip boyunca bu düzeyin sürdüğü (0. yıl 29,8 – 2. yıl 28,3 – 4. yıl 28,2), OHT grubunun yüksek ve

stabil kaldığı (36,7 – 38,1 – 38,0), PAAG grubunda ise 2. yılda düşüş ve 4. yılda kısmi toparlanma izlendiği görüldü (36,9 – 29,2 – 33,5).

RPC bütünsel damar yoğunluğunda grup etkisi anlamlıydı (p=0,001); zaman etkisi sınırda kaldı (p=0,075); etkileşim anlamlı değildi (p=0,973). RPC inferior disk küçük ve bütünsel damar yoğunluğu parametrelerinde hem zaman hem grup etkisi anlamlıydı (sırasıyla p=0,045/p<0,001 ve p=0,013/p=0,013); etkileşim her iki parametrede de anlamlı değildi. RPC peripapiller küçük damar yoğunluğunda zaman (p=0,006) ve grup (p=0,036) etkileri anlamlıydı; etkileşim anlamlı değildi (p=0,298). RPC peripapiller bütünsel damar yoğunluğunda güçlü grup etkisi izlendi (p<0,001); zaman ve etkileşim etkileri anlamlı değildi.

Peripapiller RSLT kalınlığında grup etkisi çok güçlü biçimde anlamlıydı (p<0,001); zaman etkisi (p=0,210) ve zaman × grup etkileşimi (p=0,476) anlamlı değildi.

FAZ alanında zaman etkisi (p=0,648) ve zaman × grup etkileşimi (p=0,434) anlamlı bulunmadı; grup etkisi sınırda kaldı (p=0,052). Foveal kalınlıkta zaman (p=0,601), grup (p=0,858) ve etkileşim (p=0,302) etkilerinin hiçbiri anlamlı değildi.

Tablo 13. OKTA ve Peripapiller RSLT Parametrelerinin Longitudinal Analizi – Lineer Karma Model Özeti

Parametre	F zaman	p zaman	F grup	p grup	F zaman×grup	p zaman×grup
Yüzeyel bütünsel VD	3,449	**0,035***	15,839	**<0,001***	1,284	0,281
Yüzeyel süp. hemisferi VD	2,214	0,114	15,427	**<0,001***	1,755	0,143
Yüzeyel inf. hemisferi VD	3,960	**0,022***	12,304	**<0,001***	0,836	0,505
Yüzeyel foveal VD	2,274	0,108	4,406	**0,017***	5,771	**<0,001***
Yüzeyel parafoveal VD	2,319	0,103	9,773	**<0,001***	0,844	0,500
Yüzeyel perifoveal VD	2,885	0,060	16,183	**<0,001***	1,780	0,138
Derin bütünsel VD	7,989	**0,001***	4,485	**0,015***	1,358	0,253
Derin süp. hemisferi VD	7,937	**0,001***	5,601	**0,005***	1,093	0,364
Derin inf. hemisferi VD	6,771	**0,002***	2,852	0,065	1,726	0,149
Derin foveal VD	3,763	**0,026***	7,129	**0,002***	4,213	**0,003***
Derin parafoveal VD	5,364	**0,006***	1,371	0,261	1,338	0,261
Derin perifoveal VD	2,826	0,064	2,799	0,070	0,518	0,722
RPC bütünsel VD	2,652	0,075	8,282	**0,001***	0,125	0,973
RPC inf. disk küçük VD	3,191	**0,045***	10,209	**<0,001***	0,167	0,955
RPC inf. disk bütünsel VD	4,494	**0,013***	4,657	**0,013***	1,653	0,167
RPC peripapiller küçük VD	5,362	**0,006***	3,498	**0,036***	1,242	0,298
RPC peripapiller bütünsel VD	0,956	0,388	9,278	**<0,001***	0,208	0,933
Peripapiller RSLT	1,586	0,210	12,634	**<0,001***	0,884	0,476
FAZ alanı	0,435	0,648	3,130	0,052	0,958	0,434
Foveal kalınlık	0,511	0,601	0,153	0,858	1,230	0,302

*Lineer karma model; kovaryans yapısı AR(1). *p<0,05. VD: damar yoğunluğu; RPC: radyal peripapiller kapiller; RSLT: retina sinir lifi tabakası; FAZ: foveal avasküler zon.*

4.6. Yapısal ve Fonksiyonel Progresyon Analizleri

Yapısal RSLT progresyonu, başlangıçtan 4. yıla peripapiller RSLT kalınlığında ≥5 µm azalma ve 2. yılda aynı yönde azalma eğiliminin birlikte bulunması olarak tanımlandı. Bu kritere göre 60 gözün 17'sinde (%28,3) RSLT progresyonu saptandı (Tablo 14). Gruplar arasında RSLT progresyon oranı açısından anlamlı fark bulunmadı (Pearson ki-kare=0,164; p=0,921). RSLT progresyonu; PAAG grubunda 6/20 gözde (%30), OHT grubunda 5/20 gözde (%25) ve PEG grubunda 6/20 gözde (%30) saptandı.

Fonksiyonel progresyon, yıllık MD değişim hızının ≤ −1 dB/yıl olması olarak tanımlandı. Bu kritere göre 60 gözün 8'inde (%13,3) MD progresyonu saptandı. Gruplar arasında MD progresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Pearson ki-kare=7,212; p=0,027). MD progresyonu; PAAG grubunda 1/20 gözde (%5), OHT grubunda 1/20 gözde (%5) ve PEG grubunda 6/20 gözde (%30) saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplara Göre MD ve RSLT Progresyon Oranları

Progresyon türü	PAAG (n=20)	OHT (n=20)	PEG (n=20)	p değeri
MD progresyonu, n (%)	1 (%5)	1 (%5)	6 (%30)	0,027*
RSLT progresyonu, n (%)	6 (%30)	5 (%25)	6 (%30)	0,921
Kompozit progresyon, n (%)	6 (%30)	5 (%25)	8 (%40)	0,583
Kesin progresyon, n (%)	1 (%5)	1 (%5)	4 (%20)	0,189

*Ki-kare testi uygulandı. *p<0,05. MD progresyonu: yıllık MD değişim hızı ≤ −1 dB/yıl. RSLT progresyonu: peripapiller RSLT kaybı ≥5 µm ve 2. yılda aynı yönde azalma. Kompozit progresyon: MD veya RSLT progresyonundan en az biri.*

MD progresyonu ile RSLT progresyonu arasındaki ilişki çapraz tablo analizi ile değerlendirildi (Tablo 15). MD progresyonu saptanan 8 gözün 6'sında (%75,0) eş zamanlı RSLT progresyonu da mevcuttu. MD progresyonu olmayan 52 gözde ise RSLT progresyon oranı %21,2 (11/52) idi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (Pearson ki-kare=9,900; p=0,002; Fisher exact test p=0,005).

Tablo 15. MD Progresyonu ile RSLT Progresyonu Arasındaki İlişki

MD Progresyonu	RSLT prog. yok	RSLT prog. var	Toplam
Yok	41 (%78,8)	11 (%21,2)	52 (%100)
Var	2 (%25,0)	6 (%75,0)	8 (%100)
Toplam	43 (%71,7)	17 (%28,3)	60 (%100)

Pearson ki-kare=9,900; p=0,002. Fisher exact test p=0,005.

4.7. OKTA/RSLT Değişimleri ile BGA Değişimleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Dört yıllık takip süresindeki değişimi sayısallaştırmak amacıyla her OKTA parametresi için delta değişkeni hesaplandı (4. yıl değeri − başlangıç değeri). Negatif delta değeri ilgili parametrede azalmayı göstermektedir. Başlıca delta değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 16'da sunulmuştur. Yüzeyel bütünsel VD delta ortalaması −1,29 ± 4,38, derin bütünsel VD delta ortalaması −2,11 ± 6,24 olarak hesaplandı. Peripapiller RSLT delta ortalaması −3,83 ± 7,36 µm, MD delta ortalaması ise −1,18 ± 3,17 dB idi.

Tablo 16. Başlıca Delta Değişkenlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Delta değişkeni	N	Min	Maks	Ort.	SS
MD delta (dB)	60	-12,09	5,91	-1,18	3,17
Peripapiller RSLT delta (µm)	60	-33,00	7,00	-3,83	7,36
Yüzeyel bütünsel VD delta	53	-10,40	8,50	-1,29	4,38
Derin bütünsel VD delta	53	-14,10	12,00	-2,11	6,24
RPC bütünsel VD delta	52	-11,40	14,40	-1,28	4,04
RPC peripapiller bütünsel VD delta	50	-12,00	14,60	-0,49	4,33
FAZ alanı delta (mm²)	51	-0,25	1,71	0,03	0,26
Yüzeyel süp. hemisferi VD delta	53	-11,50	13,70	-1,19	4,97
Yüzeyel inf. hemisferi VD delta	53	-11,20	8,30	-1,40	4,43
Derin foveal VD delta	53	-34,80	14,30	-6,93	8,56

Delta = 4. yıl değeri − başlangıç değeri. Negatif değer azalmayı gösterir. Ort.: ortalama; SS: standart sapma; VD: damar yoğunluğu; RSLT: retina sinir lifi tabakası; FAZ: foveal avasküler zon.

MD delta ile OKTA ve peripapiller RSLT delta parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 17). Primer analizde MD delta ile peripapiller RSLT delta (rho=−0,008; p=0,951), yüzeyel bütünsel VD delta (rho=−0,242; p=0,080), derin bütünsel VD delta (rho=0,075; p=0,591), RPC bütünsel VD delta (rho=0,048; p=0,736), RPC peripapiller bütünsel VD delta (rho=0,151; p=0,296) ve FAZ alanı delta (rho=0,059; p=0,682) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Genişletilmiş alt parametre analizinde MD delta ile yüzeyel inferior hemisferi VD delta arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptandı (rho=−0,309; p=0,024; n=53). Yüzeyel süperior hemisferi VD delta ile MD delta arasındaki ilişki sınırda bulundu (rho=−0,271; p=0,050). Diğer tüm alt parametre korelasyonları anlamlı değildi.

OKTA alt parametrelerinin kendi anatomik grupları içindeki korelasyonları incelendiğinde yüksek düzeyde iç tutarlılık saptandı. Yüzeyel bütünsel VD delta ile yüzeyel süperior hemisferi (rho=0,964; p<0,001), inferior hemisferi (rho=0,917; p<0,001) ve perifoveal (rho=0,952; p<0,001) delta değerleri arasında güçlü korelasyonlar izlendi. Benzer şekilde derin bütünsel VD delta ile derin süperior hemisferi (rho=0,912; p<0,001), inferior hemisferi (rho=0,951; p<0,001) ve perifoveal (rho=0,969; p<0,001) delta değerleri arasında da yüksek korelasyonlar bulundu.

Tablo 17. MD Delta ile OKTA/RSLT Delta Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Korelasyon	Spearman rho	p değeri	N
MD delta – Peripapiller RSLT delta	-0,008	0,951	60
MD delta – Yüzeyel bütünsel VD delta	-0,242	0,080	53
MD delta – Derin bütünsel VD delta	0,075	0,591	53
MD delta – RPC bütünsel VD delta	0,048	0,736	52
MD delta – RPC peripapiller bütünsel VD delta	0,151	0,296	50
MD delta – FAZ alanı delta	0,059	0,682	51
MD delta – Yüzeyel inf. hemisferi VD delta	-0,309	**0,024***	53
MD delta – Yüzeyel süp. hemisferi VD delta	-0,271	**0,050**	53
MD delta – Yüzeyel perifoveal VD delta	-0,225	0,106	53
MD delta – Yüzeyel parafoveal VD delta	-0,184	0,187	53

*Spearman sıra korelasyon analizi; pairwise missing yaklaşımı. *p<0,05. Alt parametre analizleri keşifsel niteliktedir. VD: damar yoğunluğu; RSLT: retina sinir lifi tabakası; FAZ: foveal avasküler zon.*

4.8. Progresyon Gruplarına Göre OKTA/RSLT Delta Karşılaştırmaları

Progresyon saptanan ve saptanmayan gözler arasında OKTA delta parametrelerinin farklılık gösterip göstermediği Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. MD progresyonu, RSLT progresyonu ve kompozit progresyon varlığına göre ayrı ayrı analizler yapıldı.

MD progresyonu olan gözlerde (n=8) peripapiller RSLT delta, MD progresyonu olmayan gözlere (n=52) kıyasla anlamlı biçimde daha negatifti (p=0,025). Maküler yüzeyel/derin OKTA parametreleri, RPC parametreleri, FAZ alanı ve foveal kalınlık delta değerleri açısından MD progresyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. RSLT progresyonu olan (n=17) ve olmayan (n=43) gruplar arasında hiçbir OKTA delta parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kompozit progresyon (MD veya RSLT progresyonundan en az biri; n=19 var, n=41 yok) varlığına göre yapılan analizde de hiçbir OKTA delta parametresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hem MD hem RSLT progresyonunun birlikte bulunduğu kesin progresyon grubunda (n=6) yüzeyel süperior hemisferi VD delta, kesin progresyonu olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterdi (Mann-Whitney U=70,0; Z=−1,993; p=0,046). Yüzeyel bütünsel VD delta (p=0,075), yüzeyel inferior hemisferi VD delta (p=0,072), yüzeyel parafoveal VD delta (p=0,077) ve yüzeyel perifoveal VD delta (p=0,060) parametrelerinde sınırda farklılık eğilimi izlendi. Ayrıca kesin progresyon grubunda foveal kalınlık delta değerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,047). Kesin progresyon grubundaki göz sayısının sınırlı olması (n=6) nedeniyle bu bulgular destekleyici ve keşifsel nitelikte değerlendirildi. Tüm sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Progresyon Gruplarına Göre OKTA, RSLT ve Foveal Kalınlık Delta Parametrelerinin Karşılaştırması (Mann-Whitney U Testi)

Parametre	MD prog. p	RSLT prog. p	Kompozit prog. p	Kesin prog. p
Yüzeyel bütünsel VD delta	0,378	0,273	0,600	0,075
Yüzeyel süp. hemisferi VD delta	0,188	0,170	0,326	**0,046***
Yüzeyel inf. hemisferi VD delta	0,326	0,628	1,000	0,072
Yüzeyel parafoveal VD delta	0,258	0,213	0,386	0,077
Yüzeyel perifoveal VD delta	0,274	0,309	0,587	0,060
Derin bütünsel VD delta	0,901	0,534	0,992	0,448
Derin foveal VD delta	0,487	0,737	0,407	0,966
RPC bütünsel VD delta	0,666	0,599	0,613	0,626
RPC peripapiller bütünsel VD delta	0,467	0,723	0,735	0,400
Peripapiller RSLT delta	**0,025***	—	—	—
FAZ alanı delta	0,378	0,788	0,603	0,539
Foveal kalınlık delta	0,066	0,239	0,229	**0,047***

*Mann-Whitney U testi. *p<0,05. MD progresyonu: yıllık MD değişim hızı ≤ −1 dB/yıl (var n=8, yok n=52). RSLT progresyonu: peripapiller RSLT kaybı ≥5 µm ve 2. yılda aynı yönde azalma (var n=17, yok n=43). Kompozit progresyon: MD veya RSLT progresyonundan en az biri (var n=19, yok n=41). Kesin progresyon: her ikisi birden (var n=6, yok n=54). Kesin progresyon bulguları keşifsel niteliktedir. RSLT prog. için peripapiller RSLT delta aynı kriter üzerinden hesaplandığından bu karşılaştırma yapılmadı (—). VD: damar yoğunluğu; RSLT: retina sinir lifi tabakası; FAZ: foveal avasküler zon.*

5. TARTIŞMA

Glokom, retina ganglion hücrelerinin ilerleyici kaybıyla seyreden kronik bir optik nöropati olup, hastalığın erken tanınması ve progresyonun zamanında saptanması kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Literatürde optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) parametrelerinin glokom tanısı ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda kesitsel çalışma bulunmakla birlikte, bu parametrelerin longitudinal değişimini ve görme alanı ile yapısal progresyonla ilişkisini inceleyen uzun dönem takipli çalışmalar hâlâ sınırlıdır.

Bu çalışmada primer açık açılı glokom (PAAG), oküler hipertansiyon (OHT) ve psödoeksfoliatif glokom (PEG) tanılı toplam 60 gözde, 0., 2. ve 4. yıl olmak üzere üç zaman noktasında elde edilen maküler ve peripapiller OKTA parametrelerinin longitudinal değişimi; peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ve görme alanı parametreleriyle birlikte değerlendirilmiştir. Başlangıç dönemine ait kesitsel analizlerde yüzeyel maküler damar yoğunluğu parametreleri, disk/radyal peripapiller kapiller (RPC) damar yoğunluğu ve peripapiller RSLT kalınlığının gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Longitudinal analizlerde bazı yüzeyel ve derin maküler OKTA parametrelerinde ve seçili RPC parametrelerinde zaman içinde anlamlı değişim izlenmiş; MD değerinde ise hem zaman hem de grup etkisi anlamlı bulunmuş ve PEG grubunun takip boyunca daha düşük MD değerleriyle seyrettiği görülmüştür. Progresyon analizlerinde MD progresyon oranının PEG grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, buna karşın RSLT progresyon oranlarının gruplar arasında benzer seyrettiği saptanmıştır. MD progresyonu saptanan gözlerin büyük bölümünde eş zamanlı RSLT progresyonu da bulunmuş; OKTA delta parametrelerinin ise MD veya RSLT progresyonunu tek başına güçlü biçimde ayırt etmediği, anlamlı ilişkilerin daha çok yüzeyel maküler hemisferik parametrelerde ve sınırlı düzeyde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu bulgular, OKTA'nın glokom progresyonunun değerlendirilmesinde tek başına karar verdirici bir yöntem olmaktan çok, görme alanı ve RSLT ölçümleriyle birlikte yorumlandığında klinik izleme katkı sağlayabilecek tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

Başlangıç görme alanı parametreleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda VFI ve PSD değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş, MD değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bonferroni düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda PSD değerinin PEG grubunda OHT grubuna göre anlamlı farklı bulunması, çalışma gruplarının başlangıç fonksiyonel durum açısından tamamen homojen olmadığını göstermektedir. MD daha çok görme alanındaki global duyarlılık kaybını yansıtırken, PSD lokalize görme alanı düzensizliklerini ve fokal fonksiyonel hasarı göstermede daha duyarlı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (120,173). Nitekim OHTS'de başlangıç PSD değerinin oküler hipertansiyonlu olgularda PAAG gelişimini öngören bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu; buna karşılık MD'nin aynı düzeyde prediktif değer taşımadığı bildirilmiştir (120).

MD açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen PSD'nin PEG ve OHT grupları arasında anlamlı farklılık göstermesi, PEG grubunda başlangıç döneminde daha belirgin lokalize fonksiyonel etkilenim olabileceğini düşündürmektedir. OHTS verilerinin güncel analizinde Singh ve ark., klinik olarak belirgin glokomatöz hasar saptanmayan oküler hipertansiyon olgularında dahi bazı okkült görme alanı paternlerinin gelecekte PAAG gelişimi ve hızlı progresyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (173). Bu bulgular, PSD'nin geçerli bir belirteç olmayı sürdürdüğünü, ancak başlangıç görme alanı paternlerinin PSD'ye ek prognostik bilgi sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle OHT grubunda başlangıç parametrelerinin daha korunmuş görünmesi beklenen bir bulgu olmakla birlikte, bu grubun uzun dönem izlemde glokomatöz dönüşüm açısından yakından takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

PEG grubunda PSD'nin OHT grubuna göre anlamlı farklı bulunması, psödoeksfoliatif glokomun klinik doğasıyla da uyumludur. Yüksel ve Yılmaz Tuğan, PEG'nin PAAG'ye kıyasla tanı anında daha yüksek GİB, daha geniş diürnal GİB dalgalanması, daha ciddi görme alanı defektleri, daha belirgin optik sinir başı çukurlaşması ve daha yüksek körlük riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (174). Ayrıca retrobulber kan akımı bozukluğu ve lamina kribrozadaki elastozis gibi GİB-bağımsız mekanizmaların da PEG'de glokomatöz hasarı ilerletebileceği gösterilmiştir

(174); dolayısıyla PEG grubunda saptanan başlangıç PSD farklılığı yalnızca artmış GİB ile tam olarak açıklanamayabilir.

Ayala'nın yeni tanılı PAAG ve eksfoliasyon glokomu olgularını karşılaştırdığı çalışmada başlangıçta MD, PSD ve VFI değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş; ancak üç yıllık takip sonunda eksfoliasyon grubunda MD değişiminin −3,17 dB, VFI değişiminin −%7,65 ile PAAG grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha hızlı kötüleştiği bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda ise başlangıçta PSD açısından PEG ve OHT grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu farklılığın kısmen, Ayala'nın çalışmasında ileri görme alanı hasarı olan olguların dışlanmasına bağlı başlangıç homojenliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki PEG grubunun başlangıçtan itibaren daha yüksek lokalize fonksiyonel hastalık yükü taşıdığı değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, MD değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi grupların global fonksiyonel kayıp açısından başlangıçta kısmen benzer olduğunu düşündürmekte; bu durum longitudinal karşılaştırmalar için görece dengeli bir başlangıç koşulu sağlamaktadır. MD'nin lokalize erken hasarı göstermedeki duyarlılık sınırı ise PSD ve VFI'deki farklılıklarla birlikte değerlendirildiğinde, PEG grubunun başlangıçtan itibaren daha agresif bir fonksiyonel profil taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonraki longitudinal OKTA, RSLT ve progresyon analizleri yorumlanırken grupların başlangıç görme alanı şiddeti ve özellikle PSD farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Başlangıç yüzeyel maküler OKTA parametreleri değerlendirildiğinde, yüzeyel bütünsel, süperior ve inferior hemisfer, foveal, parafoveal ve perifoveal damar yoğunluğu parametrelerinin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda bu farklılıkların büyük bölümü PEG ile OHT grupları arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklanmaktaydı. Bu bulgu, PEG grubunun başlangıçta OHT grubuna kıyasla daha belirgin yüzeyel mikrovasküler etkilenim taşıdığını düşündürmektedir. Köse ve Tekeli, PAAG, PEG, OHT ve sağlıklı kontrol gruplarını aynı anda karşılaştırdıkları çalışmada yüzeyel maküler bütünsel damar yoğunluğunun PEG gözlerinde PAAG'ye

kıyasla anlamlı biçimde düşük olduğunu bildirmiştir (176). Aynı çalışmada OHT grubunda peripapiller VD ve RSLT kalınlığı açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmazken, yüzeyel ve derin maküler bütünsel damar yoğunluğu değerlerinde kontrol grubuna kıyasla azalma bildirilmiştir (176). Bu çalışma, PAAG, PEG ve OHT'yi aynı anda değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olması nedeniyle çalışmamızın tasarımına en yakın referans niteliğini taşımaktadır. Subaşı ve ark. ise benzer görme alanı hasarına sahip PAAG ve PEG gözlerini karşılaştırdıklarında parafoveal yüzeyel maküler damar yoğunluğunun PEG grubunda tüm alt kadranlar dahil olmak üzere anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu; en yüksek tanısal doğruluğun da parafoveal VD parametresine ait olduğunu (ROC eğrisi altında kalan alan: 0,684) bildirmiştir (177). Subaşı ve ark.'nın bulguları, PEG'de benzer fonksiyonel ve yapısal hasar düzeyine rağmen maküler yüzeyel vasküler etkilenimin daha belirgin olabileceğini göstermekte; bu durum psödoeksfoliatif glokomda vasküler patofizyolojinin GİB artışına ek bir rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Yüzeyel foveal damar yoğunluğunun PEG grubunda hem PAAG hem de OHT gruplarına kıyasla anlamlı biçimde düşük bulunması özellikle dikkat çekicidir. Bununla birlikte, foveal bölge ölçümlerinin FAZ ve segmentasyon etkilerine daha açık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu sınırlı bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Bu bulgu, PEG'de mikrovasküler etkilenimin yalnızca parafoveal ve perifoveal alanlarla sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Köse ve Tekeli de PEG grubunda yüzeyel pleksusta foveal VD'nin PAAG grubuna kıyasla anlamlı biçimde düşük olduğunu saptamış olup bu bulguyu PEG'nin yaygın oküler vasküler tutulumunun bir yansıması olarak yorumlamıştır (176). Subaşı ve ark. ise FAZ çevresindeki 300 μm genişliğindeki perifoveal halkada ölçülen damar yoğunluğunun PEG grubunda anlamlı biçimde düşük olduğunu bildirerek foveal bölgeye yakın mikrovasküler etkilenimin bu çalışmada da gözlemlendiğini ortaya koymuştur (177).

Derin maküler OKTA parametrelerinin büyük bölümünde başlangıçta gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması, glokomatöz mikrovasküler hasarın başlangıç döneminde öncelikle yüzeyel retinal pleksusla ilişkili olduğu görüşüyle uyumludur. Retinal ganglion hücreleri ve RSLT, oksijen ihtiyaçlarını öncelikle yüzeyel retinal

vasküler pleksustan karşılamaktadır; bu anatomik ilişki, yüzeyel pleksusun glokomda neden daha erken ve belirgin etkilendiğini açıklayabilir. Köse ve Tekeli, yüzeyel pleksus damar yoğunluğunun RSLT kalınlığı, iç maküler retina kalınlığı ve görme alanı parametreleriyle derin pleksusa kıyasla daha güçlü korelasyon sergilediğini göstermiş; PEG ile PAAG grupları arasında derin pleksus bütünsel damar yoğunluğu açısından anlamlı fark saptamamıştır (176). Benzer biçimde Subaşı ve ark. da PAAG ile PEG grubu arasında RPC VD parametrelerinin büyük bölümünde anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir (177). Derin foveal VD'de genel testin sınırda anlamlı bulunmasına karşın Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda hiçbir grup çifti arasında anlamlılığa ulaşılamaması, bu bulgunun mevcut örneklem büyüklüğünde istatistiksel eşiği aşamayan bir eğilimi yansıtabileceğini düşündürmektedir.

RPC ve peripapiller parametreler incelendiğinde, RPC bütünsel VD, RPC inferior disk küçük alan ve RPC peripapiller bütünsel VD parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır; ikili karşılaştırmalarda bu farklar PEG ile OHT grupları arasında yoğunlaşmaktaydı. Safizadeh ve ark., psödoeksfoliasyon hastalık spektrumunda optik sinir başı vasküler yoğunluğunu değerlendirdikleri çalışmada, glokomatöz olmayan kontralateral gözlerde ortalama peripapiller kapiller yoğunluğun psödoeksfoliasyon sendromu gözlerine kıyasla daha düşük olduğunu; ayrıca bazı sektörel peripapiller kapiller yoğunluk ölçümlerinde kontrol gözlerine göre de azalma saptandığını bildirmiştir (178). Söz konusu çalışmada peripapiller kapiller yoğunluğun glokomatöz olmayan kontralateral gözleri normal gözlerden ayırt etmede peripapiller RSLT kalınlığına kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sergilediği de bildirilmiştir (ROC eğrisi altında kalan alan: 0,78 vs 0,69) (178). Bu bulgu, peripapiller kapiller yoğunluk azalmasının psödoeksfoliasyon spektrumunda yapısal kayıptan önce de ortaya çıkabileceğini ve OKTA'nın erken mikrovasküler değişiklikleri göstermede tamamlayıcı bilgi sağlayabileceğini desteklemektedir.

Peripapiller RSLT kalınlığı ise başlangıç parametreleri arasında gruplar arası en belirgin ayrımı sağlayan ölçüm oldu. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda hem PEG–OHT hem de PAAG–OHT farklarının anlamlı bulunması, OHT grubunun yapısal açıdan her iki glokom grubuna kıyasla belirgin biçimde daha korunmuş olduğunu ortaya koymaktadır. PAAG ve PEG gruplarında RSLT kalınlığının OHT

grubuna göre daha düşük olması ise yapısal hasarın glokom tanılı gruplarda başlangıçtan itibaren daha belirgin olduğunu göstermektedir. PAAG ile PEG grupları arasında peripapiller RSLT kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmaması ise benzer hastalık şiddetine sahip olgularda yapısal kaybın her iki glokom tipi arasında farklılaşmayabileceğini düşündürmektedir. Subaşı ve ark., benzer görme alanı hasarına sahip PAAG ve PEG olgularında RSLT kalınlığının anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir (177). Eslami ve ark. da ileri evre PAAG ve PEG gözlerinde MD için istatistiksel düzeltme uygulandığında RSLT kalınlığındaki grup farkının ortadan kalktığını, buna karşın vasküler parametrelerdeki ayrışmanın sürdüğünü saptamıştır (179). Bu bulgu, yapısal parametrelerin eşleştiği durumlarda dahi PEG'ye özgü vasküler bozulmanın devam ettiğini ve OKTA'nın bu ayrımı saptamada OKT'ye tamamlayıcı bir değer taşıdığını desteklemektedir.

PAAG ile PEG grupları arasında başlangıçta çoğu OKTA parametresinde anlamlı fark saptanmaması, literatürdeki heterojen bulgular göz önünde bulundurulduğunda bir çelişki olarak değil beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Literatürde PAAG ve PEG arasındaki peripapiller ve maküler VD karşılaştırmalarının tutarsız sonuçlar verdiği bilinmektedir (176,177,179). Bu heterojenliğin başlıca nedenleri arasında çalışmalar arasındaki hastalık şiddeti farklılıkları, örneklem büyüklüğü, kullanılan OKTA cihazı ve tarama protokolü, sinyal kalitesi düzeltmesinin uygulanıp uygulanmaması ile yapısal ölçümlerde zemin etkisinin devreye girmesi sayılabilir. Nitekim Eslami ve ark., yaş ve MD için düzeltme uygulandığında PAAG–PEG arasındaki yapısal farkın kaybolduğunu, ancak bazı vasküler parametrelerin PEG grubunda daha düşük kalmayı sürdürdüğünü göstererek metodolojik faktörlerin karşılaştırmalı çalışmaların yorumlanmasında belirleyici bir rol oynadığına dikkat çekmiştir (179).

FAZ alanı ve foveal kalınlık bulguları, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı için dikkatli yorumlanmalıdır. FAZ alanı Kruskal-Wallis testinde sınırda anlamlılık göstermiş (p=0,052), foveal kalınlık ise hiçbir düzeyde anlamlı farklılık sergilememiştir. FAZ parametrelerine ilişkin bulgular literatürde değişkenlik göstermektedir; Subaşı ve ark. benzer hasar düzeyine sahip PAAG ve PEG gruplarında FAZ alanının anlamlı farklılık göstermediğini bildirirken (177), Köse ve Tekeli PEG

grubunda FAZ alanının PAAG grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha geniş olduğunu bildirmiştir (176). Çalışmamızda sınırda anlamlılık gösteren FAZ bulgusunun daha geniş örneklem büyüklükleriyle yürütülecek çalışmalarda istatistiksel eşiği aşıp aşmayacağı henüz belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak başlangıç OKTA ve yapısal parametre analizleri, çalışma gruplarının başlangıçta kısmen heterojen olduğunu ortaya koymaktadır. Saptanan farklılıkların büyük bölümünün PEG ile OHT grupları arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklanması, PEG'nin başlangıçta daha belirgin mikrovasküler ve yapısal etkilenimle prezente olduğunu yansıtmaktadır. Yüzeyel ve derin maküler parametreler arasındaki bu ayrışma, glokomda yüzeyel pleksusun öncelikli etkilendiği görüşünü desteklemektedir. Çalışmanın longitudinal OKTA ve progresyon analizleri yorumlanırken bu başlangıç farklılıklarının göz önünde bulundurulması büyük önem taşımaktadır; aksi takdirde longitudinal değişim olarak yorumlanan bulguların bir kısmı, başlangıçtaki grup farklılıklarının yansıması olabilir.

Çalışmamızda lineer karma model analizi, PEG grubunun takip süresince MD, VFI ve PSD açısından diğer gruplara kıyasla daha kötü fonksiyonel profile sahip olduğunu ortaya koymuştur. MD ve VFI değerleri PEG grubunda PAAG ve oküler hipertansiyon grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük, PSD değerleri ise daha yüksek seyretmiştir. Bu bulgu, PEG grubunun başlangıç değerlendirmesinden itibaren daha ileri fonksiyonel hasar profili taşıdığına ve bu dezavantajlı tablonun takip boyunca sürdüğüne işaret etmektedir. Literatürde bu bulguyla örtüşen çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayala, yeni tanılı eksfoliasyon glokomu olgularında üç yıllık takip sonunda MD ve VFI kötüleşmesinin PAAG grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu bildirmiştir (175). Kocatürk ve ark. ise 15 yıllık takipte PEG grubunda hem ilk hem de son vizitteki MD ve VFI değerlerinin PAAG ve NTG gruplarına göre anlamlı biçimde daha kötü olduğunu raporlamıştır (180).

Tüm çalışma kohortu düzeyinde değerlendirildiğinde, MD değerlerinde 0. yıl ile 4. yıl arasında anlamlı kötüleşme saptanması, dört yıllık takip sürecinde genel fonksiyonel duyarlılıkta ölçülebilir bir gerilemenin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu bulgu, MD'nin glokomatöz hasarın longitudinal takibinde temel fonksiyonel parametre

olma niteliğini destekler niteliktedir. Gordon ve ark. tarafından yürütülen OHTS çalışmasında, görme alanı kriterlerine göre PAAG gelişen gözlerde tanı sonrası ortalama MD değişim hızının −0,54 dB/yıl olduğu bildirilmiş; PAAG gelişmeyen gözlerde ise MD değişim hızının belirgin biçimde daha stabil seyrettiği gösterilmiştir (181). Bu sonuç, glokomatöz sürecin aktif olduğu gözlerde MD'nin longitudinal değişimi yansıtmadaki duyarlılığını ortaya koymaktadır. Kocatürk ve ark. da 15 yıllık takipte MD'nin tüm tanı gruplarında anlamlı değişim gösterdiğini raporlamış olmakla birlikte, tedavi altındaki gözlerde yıllık progresyon hızının düşük düzeyde seyredebildiğini vurgulamıştır (180).

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, gruplar arasında genel MD, VFI ve PSD düzeyi açısından anlamlı fark saptanmasına karşın, bu parametrelerin hiçbirinde zaman × grup etkileşiminin anlamlı olmamasıdır. Bu sonuç, PEG grubunun fonksiyonel olarak daha kötü bir düzeyden başladığını ve bu düzeyin takip boyunca korunduğunu, ancak dört yıllık izlem süresinde kötüleşme hızının gruplar arasında istatistiksel olarak farklılaşmadığını ortaya koymaktadır. Rao ve D'Cruz, cerrahi yoluyla yeterli GİB kontrolü sağlanan ve şiddet açısından eşleştirilmiş PEG ve primer glokom gruplarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ortalama progresyon hızı ile final GİB değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir. Yazarlar, gruplar arası progresyon hızını belirleyen asıl faktörlerin GİB dalgalanması ve retinal ven oklüzyonu olduğunu; başlangıç MD değeri, yaş ve ilaç sayısının ise progresyon hızını etkilemediğini göstermiştir (182). Bu bulgular, GİB kontrolü sağlanan ve hastalık şiddeti benzer olgularda PEG tanısının tek başına progresyon hızını açıklamada yeterli olmayabileceğini düşündürmekte olup çalışmamızın zaman × grup etkileşiminin anlamlı çıkmaması sonucuyla uyum içindedir.

Öte yandan Ayala'nın çalışmasıyla karşılaştırma yapıldığında önemli bir metodolojik ayrımın gözetilmesi gerekmektedir. Ayala'nın çalışmasında olgular yeni tanılı olup başlangıçtan itibaren üç yıl izlenmişken, çalışmamızda olgular mevcut tedavi ve takip süreci içinde değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmada başlangıçta MD, PSD ve VFI değerleri iki grup arasında farklı değilken, üç yıllık takip sonunda eksfoliasyon grubunda MD ve VFI kötüleşmesi PAAG grubuna kıyasla belirgin biçimde daha fazla olmuştur (175). Çalışmamızda ise olguların başlangıçtan itibaren

tedavi altında bulunması, iki grup arasındaki kötüleşme hızı farkının istatistiksel olarak belirginleşmesini sınırlamış olabilir. Nitekim Kocatürk ve ark. da tedavi altındaki PAAG ve PEG olgularında VFI progresyon hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiş; bu bulgu çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmektedir (180).

VFI ve PSD parametreleri incelendiğinde, her iki değişkenin de zaman etkisi açısından anlamlı değişim göstermediği, ancak gruplar arası genel düzeyde anlamlı farklılık sergilediği görülmektedir. VFI'nın PEG grubunda daha düşük seyretmesi, bu grupta genel görme alanı fonksiyonunun daha fazla etkilenmiş olduğunu desteklerken; longitudinal değişimin anlamlı çıkmaması, VFI'nın kısa-orta vadeli takiplerde progresyon hızındaki nüanslı farklılıkları yansıtma kapasitesinin sınırlı kalabileceğine işaret etmektedir. Kocatürk ve ark. tedavi altındaki PAAG, PEG ve NTG olgularında VFI progresyon hızlarını sırasıyla −%0,3, −%0,43 ve −%0,2/yıl olarak bildirmiş; PEG ile PAAG arasındaki bu fark istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmamıştır (180). Bu bulgu, çalışmamızda saptanan grup farkının varlığına karşın progresyon hız farkının gösterilememesi sonucuyla uyum içindedir. PSD açısından ise PEG grubunun oküler hipertansiyon grubuna kıyasla daha yüksek değerler göstermesi, PEG'de lokalize görme alanı defektinin daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte PSD'nin zaman içinde anlamlı değişmemesi, bu parametrenin ileri ve heterojen defektlerin varlığında veya görece küçük örneklemlerde longitudinal değişimi saptamadaki duyarlılığının kısıtlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, PEG grubunun daha kötü fonksiyonel düzeyde seyretmesinin her zaman daha hızlı bir kötüleşme sürecine işaret etmediği anlaşılmaktadır. Tedavi koşullarında GİB kontrolünün sağlandığı olgularda fonksiyonel progresyon hızının gruplar arasında yakınsayabileceği; buna karşın başlangıçtaki hasar yükünün daha ağır olması nedeniyle PEG grubunun mutlak fonksiyonel düzeyde dezavantajlı konumunu koruyabileceği söylenebilir. Rao ve D'Cruz'un da vurguladığı üzere GİB dalgalanmasının kontrol altına alınması ve GİB bağımsız progresyon mekanizmalarının gözetilmesi bu hasta grubunda klinik yönetimin temel bileşenleri olmaya devam etmektedir (182). Gordon ve ark.'nın OHTS verilerinde de PAAG sonrası MD değişim hızı ile en güçlü ilişkiyi gösteren faktörler

arasında takipteki ortalama GİB ve GİB standart sapmasının yer aldığı gösterilmiş olması bu görüşü desteklemektedir (181).

Görme alanı parametrelerinde özellikle MD düzeyinde zaman içinde anlamlı kötüleşme saptanmasına karşın, zaman × grup etkileşiminin anlamlı olmaması ve VFI ile PSD'nin longitudinal değişimde sınırlı duyarlılık göstermesi, fonksiyonel testlerin tek başına erken veya gruplar arası progresyon farklarını ortaya koymada yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda OKTA ve RSLT parametrelerinin longitudinal değişimi yapısal progresyon göstergeleri olarak ayrıca incelenmiş olup bu bulgular sonraki bölümde ele alınacaktır.

Çalışmamızda gerçekleştirilen lineer karma model analizinde OKTA ve RSLT parametrelerinin büyük çoğunluğunda anlamlı grup etkisi saptanmıştır. Yüzeyel maküler damar yoğunluğu parametrelerinin tamamında, derin maküler parametrelerin bir bölümünde, RPC ve peripapiller ölçümlerde ve RSLT'de PEG grubu genel olarak PAAG ve OHT gruplarına kıyasla daha düşük değerlerde seyretmiş; anlamlı farklılıklar özellikle PEG ile OHT arasındaki karşılaştırmalarda belirginleşmiştir. Bu bulgular, OKTA ve RSLT ölçümlerinin üç tanı grubu arasındaki mikrovasküler ve yapısal hastalık yükünü yansıtabildiğini göstermektedir. Wu ve ark., sağlıklı, glokom şüphesi ve PAAG gözlerini takip sürecinde karşılaştırdıkları çalışmalarında, PAAG grubunda maküler bütünsel damar yoğunluğunun ve optik sinir başı kapiller yoğunluğunun diğer tanı gruplarına kıyasla en düşük düzeylerde seyrettiğini bildirmiş; bu bulgu glokom spektrumunda ilerledikçe mikrovasküler hasarın belirginleştiğini ortaya koymuştur (183). Pradhan ve ark. ise açık açılı glokomlu olguların analizinde, PEG varlığının daha hızlı RSLT incelmesiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptamış; bu sonuç PEG grubunun yapısal progresyon açısından dezavantajlı bir konumda olabileceğini desteklemektedir (184).

Yüzeyel ve derin maküler parametrelerin bir bölümünde, RPC/peripapiller ölçümlerin bir kısmında zaman etkisinin anlamlı olması, takip sürecinde OKTA ölçümlerinde ölçülebilir değişimlerin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu bulgu, Wu ve ark.'nın çalışmasıyla uyum içindedir; söz konusu çalışmada tüm tanı gruplarında maküler damar yoğunluğu ve optik sinir başı kapiller yoğunluğu değişim hızlarının

sıfırdan anlamlı biçimde farklı olduğu gösterilmiştir (183). Bununla birlikte çalışmamızda zaman etkisi saptanan parametrelerde değişimlerin lineer ve sürekli azalma şeklinde seyretmediği; aksine pek çok parametrede 0–2. yıllar arasında azalma, 2–4. yıllar arasında ise kısmi toparlanma paterni izlendiği görülmüştür. Bu nedenle her anlamlı zaman etkisinin doğrudan glokomatöz progresyon olarak yorumlanmaması gerekmektedir. OKTA ölçümlerinin sinyal kalitesi, segmentasyon değişkenliği ve biyolojik dalgalanmalardan etkilenebildiği göz önünde bulundurulduğunda, saptanan zaman etkilerinin klinik progresyonun yanı sıra ölçüm değişkenliğinden de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, OKTA ve RSLT parametrelerinin büyük çoğunluğunda zaman × grup etkileşiminin anlamlı olmamasıdır. Bu sonuç, söz konusu parametrelerin gruplar arasındaki hastalık düzeyini ortaya koymada yararlı olmakla birlikte, dört yıllık takipte gruplar arası progresyon hızını çoğunlukla ayırt etmede sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Kamalipour ve ark., OKT ve OKTA verilerini birleştiren makine öğrenmesi modellerinin görme alanı progresyonunu saptamadaki performansını değerlendirdikleri çalışmalarında, yalnızca başlangıç genel ve hemisferik OKT/OKTA ölçümlerine dayalı modelde ROC eğrisi altında kalan alanın 0,63 olduğunu; değişim hızlarının eklenmesiyle global ve hemisferik OKT+OKTA birleşik modelinde bu değerin 0,89'a yükseldiğini bildirmiştir (6). Bu bulgu, tekil parametrelerin gruba özgü progresyon hızını ayırt etmede yetersiz kalabileceğini ve yapısal ile vasküler verilerin birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı bilgi sunduğunu ortaya koymaktadır. Pradhan ve ark.'nın çalışmasında ise başlangıç OKTA damar yoğunluğu parametrelerinin RSLT değişim hızı ile ilişkili bulunmadığı; buna karşın PEG varlığı ve disk hemorajisinin bağımsız progresyon risk faktörleri olmayı sürdürdüğü gösterilmiştir (184). Bu bulgu, başlangıç OKTA damar yoğunluğu ölçümlerinin RSLT değişim hızını tek başına açıklamada sınırlı kalabileceğini düşündürmekte; klinik değerlendirmenin vazgeçilmez önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Yüzeyel maküler damar yoğunluğu parametrelerinin derin pleksus parametrelerine kıyasla gruplar arasında daha tutarlı ve belirgin grup etkisi göstermesi dikkat çekici bir bulgudur. Yüzeyel bütünsel, üst hemisferik, alt hemisferik, parafoveal

ve perifoveal damar yoğunluğu parametrelerinin tamamında anlamlı grup etkisi saptanmış ve PEG grubu en düşük değerlerde seyretmiştir. Yoon ve ark., hafif-orta evre açık açılı glokomda santral görme alanı hasarlı olgular üzerinde gerçekleştirdikleri OKTA analizinde hem yüzeyel hem de derin maküler damar yoğunluğu azalma hızlarının görme alanı progresyonu gösteren gözlerde daha yüksek olduğunu; ancak progresyon ve daha hızlı MD kötüleşmesiyle bağımsız ilişkili parametrelerin esas olarak yüzeyel parafoveal ve perifoveal damar yoğunluğu değişimleri olduğunu bildirmiştir. Derin tabaka parametreleri ise aynı düzeyde anlamlı ilişki göstermemiştir (185). Yazarlar bu bulguyu, yüzeyel vasküler pleksusun retinal ganglion hücreleri ve RSLT ile anatomik yakınlığı ve bu yapıların glokomatöz hasar tarafından tercihli olarak etkilenmesiyle açıklamıştır. Çalışmamızda yüzeyel maküler parametrelerin derin pleksus parametrelerine göre daha tutarlı grup etkisi göstermesi bu yorumla uyumludur.

Derin maküler parametreler değerlendirildiğinde, bu ölçümlerin yüzeyel parametrelere kıyasla daha değişken bir patern sergilediği görülmektedir. Derin bütünsel ve derin hemisferik damar yoğunluğu parametrelerinde zaman ve grup etkileri saptanmakla birlikte, etkileşim anlamlı değildir ve değişim paterni lineer bir seyir izlememektedir. Yoon ve ark.'nın çalışmasında da derin tabaka parametrelerinin görme alanı progresyonu ve kötüleşme hızıyla anlamlı ilişki göstermediği bildirilmiştir (185). Bu bulgu, derin pleksus ölçümlerinin glokomatöz hasarı yüzeyel parametreler kadar duyarlı biçimde yansıtmada daha değişken kalabileceğini düşündürmekte olup çalışmamızın derin maküler parametreler için saptadığı tutarsız paternle örtüşmektedir.

Çalışmamızda yüzeyel foveal ve derin foveal damar yoğunluğu parametrelerinde zaman × grup etkileşiminin anlamlı olması, bu ölçümlerin gruba özgü patern gösterebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte PAAG grubunda 2. yılda izlenen belirgin düşüş ve 4. yılda gözlemlenen kısmi toparlanma, OHT ve PEG gruplarında ise görece stabil seyir, bu değişimlerin klasik tek yönlü progresif azalma şeklinde olmadığını ortaya koymaktadır. Foveal alanın küçük ölçüm alanı, FAZ komşuluğu, segmentasyon hataları ve sinyal kalitesi değişkenliğine özellikle duyarlı olduğu bilinmektedir. Nitekim Kamalipour ve ark.'nın OKT/OKTA çalışmasında da

düşük kalite, hareket artefaktı, lokal zayıf sinyal, santralizasyon hatası ve düzeltilemeyen segmentasyon hatası içeren görüntüler analiz dışı bırakılmıştır (6). Bu nedenle yüzeyel foveal ve derin foveal damar yoğunluğu etkileşim bulguları doğrudan progresyon göstergesi olarak değil, gruba özgü foveal OKTA patern farkı olarak yorumlanmalıdır.

RPC ve peripapiller parametreler değerlendirildiğinde, RSLT dahil bu ölçümlerde güçlü grup etkisinin varlığı gruplar arasındaki yapısal-vasküler hastalık yükünü yansıtmaktadır. Özellikle peripapiller ölçümde çok güçlü grup etkisi saptanmış; ancak zaman etkisi ve etkileşim anlamlı bulunmamıştır. Pradhan ve ark.'nın çalışmasında başlangıç peripapiller damar yoğunluğunun RSLT değişim hızı ile ilişkisiz kalması, başlangıç OKTA damar yoğunluğu ölçümlerinin RSLT değişim hızını tek başına açıklamada sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir (184). Bu bağlamda vurgulanması gereken önemli bir metodolojik nokta şudur: grup ortalaması düzeyinde RSLT zaman etkisinin anlamlı olmaması, bireysel düzeyde RSLT progresyonu olmadığı anlamına gelmemektedir. Lineer karma model grup düzeyinde ortalama değişimi test etmektedir; bireysel RSLT progresyonu ise ayrıca olay-temelli yaklaşımlarla değerlendirilmelidir. Kamalipour ve ark.'nın çalışmasında alt hemisferik RSLT değişim hızının görme alanı progresyonunu saptamada en yüksek göreceli etkiye sahip parametre olarak öne çıkması, global ortalama yerine bölgesel ve bireysel yapısal değerlendirmenin önemini desteklemektedir (6).

FAZ ve foveal kalınlık parametrelerinin takip sürecinde güçlü progresyon göstergeleri olarak öne çıkmadığı görülmektedir. Foveal kalınlıkta anlamlı zaman, grup ya da etkileşim etkisinin saptanmaması, OKTA damar yoğunluğu farklılıklarının belirgin foveal kalınlık değişimiyle açıklanamayacağını destekleyen önemli bir kontrol bulgusudur.

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, OKTA ve RSLT parametrelerinin PEG grubundaki daha belirgin mikrovasküler ve yapısal etkilenmeyi ortaya koymada değerli olduğu; ancak tek bir parametrenin ya da grup ortalamasına dayalı lineer karma model analizinin gruplar arası progresyon hızını net biçimde ayırt etmede sınırlı kalabileceği anlaşılmaktadır. Kamalipour ve ark.'nın vurguladığı üzere,

yapısal ve vasküler verilerin birlikte ve bölgesel düzeyde değerlendirilmesi glokomatöz progresyonu saptamada daha güçlü bir yaklaşım sunmaktadır (6). Bu nedenle, grup ortalamasına dayalı lineer karma model analizini tamamlamak üzere RSLT ve OKTA parametrelerinde bireysel düzeyde progresyon kriterleri ayrıca incelenmiş olup bu bulgular sonraki bölümde ele alınacaktır.

Çalışmamızda fonksiyonel progresyon, MD yıllık değişim hızının ≤−1 dB/yıl olması şeklinde tanımlanmış; MD değişimi, 4. yıl ile başlangıç MD değerleri arasındaki fark olarak hesaplanmış ve yıllık MD değişim hızı bu farkın dört yıla bölünmesiyle elde edilmiştir. Yapısal progresyon ise başlangıca göre 4. yılda peripapiller RSLT kalınlığında ≥5 µm azalma izlenmesi ve bu azalmanın 2. yılda da aynı yönde doğrulanması koşuluna dayanan konservatif bir kriterle belirlenmiştir.

MD progresyonu PEG grubunda PAAG grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu bulgu, yeni tanılı eksfoliasyon ve primer açık açılı glokom hastalarında üç yıllık görme alanı takibini değerlendiren Ayala'nın çalışmasıyla uyumludur. Söz konusu çalışmada MD kaybı eksfoliasyon grubunda ortalama −3,17 dB, PAAG grubunda ise −1,25 dB olarak bildirilmiş; rehberli progresyon analizi (GPA) ile progresyon oranı eksfoliasyon grubunda %58, PAAG grubunda %13 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki kohortun aksine Ayala'nın serisi yeni tanılı olgulardan oluşmakla birlikte, eksfoliasyon glokomunda fonksiyonel progresyonun hem daha sık hem de daha hızlı olduğuna dair temel çıkarım kendi bulgularımızla örtüşmektedir (175).

Buna karşın peripapiller RSLT progresyon oranı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonuç, ilk bakışta Wy ve ark.'nın bulguları ile çelişkili görünmektedir. Wy ve ark., OKT-GPA ile RSLT ve ganglion hücre–iç pleksiform tabaka incelmesi paternlerini karşılaştırdıkları çalışmada, progresif RSLT incelmesinin PEG'de PAAG'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (%47,9'a karşı %26,3; p=0,005). Aynı çalışmada ortalama peripapiller RSLT incelme hızı da PEG'de daha yüksek bulunmuştur (−2,0 ± 1,7 µm/yıl ve −1,2 ± 0,9 µm/yıl) (186). Ancak bu iki çalışma arasındaki metodolojik farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Wy ve ark. OKT cihazının yerleşik GPA yazılımını kullanmış;

peripapiller RSLT'ye ek olarak maküler ganglion hücre–iç pleksiform tabaka kalınlık haritalarını da değerlendirmiştir. Çalışmamızda ise RSLT progresyonu için 4. yılda ≥5 µm kayba ek olarak 2. yılda da aynı yönde azalma şartı aranması, tek zaman noktasına dayalı ölçüm değişkenliğini azaltmaya yönelik konservatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Öte yandan Pradhan ve ark., hafif-orta şiddetli açık açılı glokomda RSLT değişim hızını etkileyen faktörleri inceledikleri prospektif çalışmada, psödoeksfoliasyon varlığının daha hızlı RSLT kaybıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada psödoeksfoliasyon için katsayı −0,78 ± 0,34 olarak bildirilmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,025). Buna karşılık başlangıç OKTA damar yoğunluğu parametreleri RSLT değişim hızıyla ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu, PEG'nin yapısal progresyon açısından riskli bir glokom tipi olabileceğini; ancak başlangıç OKTA damar yoğunluğu ölçümlerinin RSLT kaybı hızını tek başına yeterince açıklamadığını göstermektedir (184).

MD progresyonu ile peripapiller RSLT progresyonu arasındaki anlamlı ilişki, yapı-fonksiyon birlikteliğini desteklemektedir. Bununla birlikte bu iki progresyon tipinin her zaman eş zamanlı ortaya çıkmaması literatürle uyumlu bir bulgudur. Manik ve ark., açık açılı glokomda yapısal ve fonksiyonel testlerin aynı vizitte progresyon saptama uyumunu değerlendirdikleri çalışmada, RSLT kalınlığı ile görme alanı testinin aynı vizitte progresyon saptama oranının yalnızca %8,3 olduğunu; 3 boyutlu OKT ile ölçülen nöroretinal rim kalınlığı ile görme alanı arasındaki uyumun ise %16,1 düzeyinde kaldığını göstermiştir. Aynı çalışmada progresyonun büyük çoğunlukla yalnızca bir ya da iki test tarafından saptandığı; gözlem süresi boyunca dört testin tamamında progresyon saptanan göz oranının ise yalnızca %6,5 olduğu vurgulanmıştır. Bu çerçevede değerlendirildiğinde, çalışmamızda MD progresyon oranının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi ve peripapiller RSLT progresyon oranının ise anlamlı farklılık göstermemesi, iki test modalitesinin birbirini tamamlayıcı ancak özdeş olmayan bilgi sunduğunun bir yansımasıdır (187).

Glokom evresinin yapı-fonksiyon uyumunu etkilediği de ayrıca belirtilmelidir. Erken evrede yapısal değişimler fonksiyonel kayıptan önce gelebilirken, ileri evrede

RSLT kalınlığı ölçüm tabanı etkisi nedeniyle stabil kalabilir ve buna karşın görme alanı progresyonu sürebilir. Bu nedenle yapısal ve fonksiyonel progresyonun aynı anda ve aynı duyarlılıkla saptanması beklenmemelidir. Manik ve ark.'nın sonuçları da bu yaklaşımı desteklemekte; glokom progresyonunun çoğu zaman tek bir testle değil, farklı yapısal ve fonksiyonel testlerin birlikte yorumlanmasıyla daha doğru değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, MD progresyonunun PEG grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunması, eksfoliasyon glokomunun daha agresif bir fonksiyonel seyir izleyebileceğini desteklemektedir. Buna karşılık peripapiller RSLT progresyonundaki grup farkının anlamlı düzeye ulaşmaması; kullanılan konservatif progresyon kriteri, kohortun tedavi altındaki yapısı ve global/peripapiller ortalama yaklaşımının lokal RSLT değişimini maskeleme potansiyeli ile açıklanabilir. Bu bulgular, glokom progresyonunun yalnızca fonksiyonel ya da yalnızca yapısal parametrelerle değil, görme alanı, RSLT ve OKTA değişimlerinin birlikte değerlendirilmesiyle daha güvenilir biçimde yorumlanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda OKTA ve RSLT delta değişkenleri ile fonksiyonel değişim arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Primer analizde MD değişimi ile peripapiller RSLT, yüzeyel bütünsel maküler damar yoğunluğu, derin bütünsel maküler damar yoğunluğu, RPC bütünsel damar yoğunluğu, RPC peripapiller bütünsel damar yoğunluğu ve FAZ değişimleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, MD ile temsil edilen genel fonksiyonel değişimin, geniş alanlı OKTA ve RSLT değişimleriyle aynı zaman aralığında doğrudan ve güçlü bir paralellik göstermediğini düşündürmektedir.

Bu sonuç, OKTA ve OKT'nin glokom progresyonunda farklı ve tamamlayıcı bilgi sunduğunu gösteren literatürle uyumludur. Wu ve ark., olay-temelli progresyon analizinde OKT ve OKTA'nın progresyon saptama uyumunun sınırlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmada OKTA progresyonu %22, OKT progresyonu %17 oranında saptanmış; ancak yalnızca %5 gözde hem OKT hem de OKTA ile progresyon saptanmıştır ve OKT–OKTA uyumu çok düşük bulunmuştur (kappa katsayısı [κ]=0,06). Ayrıca OKT ile görme alanı progresyonu arasındaki uyumun OKTA'ya

kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (κ=0,26'ya karşı κ=0,08). Bu bulgular, OKTA, OKT ve görme alanı değişimlerinin aynı gözlerde ve aynı zaman diliminde bire bir örtüşmeyebileceğini, ancak birlikte değerlendirildiklerinde glokom progresyonuna dair daha geniş bir klinik bakış sağlayabileceğini göstermektedir (188).

Benzer şekilde Wu ve ark.'nın 2025 tarihli çalışmasında sağlıklı, glokom şüphesi ve PAAG gözlerinde maküler damar yoğunluğu ve optik sinir başı kapiller yoğunluğu değişimleri uzunlamasına olarak incelenmiştir. Çalışmada tüm tanı gruplarında hem maküler damar yoğunluğu hem de optik sinir başı kapiller yoğunluğu kaybı zaman içinde anlamlı bulunmuş; ancak başlangıç MD değeri ile OKTA değişim hızları arasındaki ilişki yalnızca sınırlı düzeyde saptanmıştır. Bu ilişki optik sinir başı kapiller yoğunluğu için R^2=0,27, maküler damar yoğunluğu için ise R^2=0,16 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, OKTA değişimlerinin fonksiyonel durumla ilişkili olabileceğini, ancak bu ilişkinin güçlü ve doğrusal bir yapı göstermeyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamızda geniş alanlı OKTA delta parametreleri ile MD değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmaması, literatürle çelişen bir bulgu olmaktan çok, mikrovasküler ve fonksiyonel değişimlerin farklı zamanlamalarla ve farklı duyarlılıklarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (183).

Genişletilmiş alt-parametre analizinde yalnızca inferior yüzeyel maküler damar yoğunluğu değişimi ile MD değişimi arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (rho=−0,309, p=0,024). Bu bulgu, yüzeyel maküler mikrovasküler değişimlerin fonksiyonel değişimle ilişkili olabileceğine dair sınırlı ancak dikkat çekici bir sinyal olarak değerlendirilebilir. Yoon ve ark., hafif-orta evre açık açılı glokomda yüzeyel maküler damar yoğunluğu değişimlerinin görme alanı progresyonu ve MD kötüleşme hızıyla ilişkili olduğunu; buna karşın derin maküler damar yoğunluğu parametrelerinin aynı düzeyde bağımsız ilişki göstermediğini bildirmiştir (185). Bu açıdan çalışmamızda inferior yüzeyel maküler damar yoğunluğu değişiminin MD değişimiyle ilişkili bulunması, yüzeyel maküler pleksusun glokomatöz fonksiyonel etkilenmeyle daha yakın ilişkili olabileceği görüşüyle uyumludur. Ancak korelasyon katsayısının sınırlı düzeyde olması ve çok sayıda

OKTA alt parametresinin test edilmiş olması nedeniyle bu bulgu doğrulayıcı değil, keşifsel nitelikte yorumlanmalıdır.

Kamalipour ve ark.'nın çalışması, tek başına geniş alanlı OKT veya OKTA ölçümlerinin görme alanı progresyonunu açıklamada sınırlı kalabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Yazarlar, yalnızca başlangıç OKT/OKTA ölçümlerine dayanan modelin görme alanı progresyonunu ayırt etmede sınırlı performans gösterdiğini bildirmiştir. Buna karşılık, takip sürecindeki değişim hızları modele eklendiğinde ve OKT ile OKTA parametreleri birlikte değerlendirildiğinde modelin ayırt ediciliği belirgin biçimde artmıştır; ROC eğrisi altında kalan alan 0,63'ten 0,89'a yükselmiştir. Bu sonuç, glokom progresyonunun tek bir OKTA delta parametresiyle açıklanmasının güç olduğunu; bunun yerine OKT ve OKTA değişimlerinin birlikte, özellikle de bölgesel düzeyde değerlendirilmesinin daha anlamlı bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yalnızca inferior yüzeyel maküler damar yoğunluğu değişiminin MD değişimiyle ilişkili bulunması, genel OKTA ölçümlerinden ziyade bölgesel mikrovasküler değişimlerin fonksiyonel kayıpla daha yakın ilişki gösterebileceğini düşündüren keşifsel bir bulgu olarak değerlendirilebilir (6).

Peripapiller RSLT değişimi ile primer OKTA delta parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmaması, RSLT'deki yapısal incelme ile OKTA'da izlenen mikrovasküler değişimlerin aynı zaman aralığında bire bir paralel seyretmeyebileceğini düşündürmektedir. Pradhan ve ark.'nın hafif-orta evre açık açılı glokom olgularında yaptığı çalışmada da başlangıç OKTA damar yoğunluğu parametreleri RSLT değişim hızı ile ilişkili bulunmamış; buna karşın psödoeksfoliasyon varlığı ve disk hemorajisi daha hızlı RSLT kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, başlangıç veya global OKTA parametrelerinin bireysel yapısal progresyon hızını tek başına açıklamada sınırlı kalabileceğini desteklemektedir (184). Dolayısıyla çalışmamızda peripapiller RSLT değişimi ile OKTA delta parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmaması, OKTA'nın klinik değerini dışlamaz; yapısal ve vasküler değişimlerin aynı biyolojik sürecin farklı ve zaman zaman ayrışabilen bileşenleri olduğunu düşündürmektedir.

OKTA alt parametrelerinin kendi anatomik grupları içinde yüksek korelasyon göstermesi, yüzeyel, derin ve RPC ölçümlerinin kendi içlerinde tutarlı değişim paternleri sergilediğini düşündürmektedir. Ancak bu anatomik iç tutarlılık, OKTA değişimlerinin MD ile temsil edilen genel fonksiyonel değişimle doğrudan örtüşeceği anlamına gelmemektedir. Miguel ve ark.'nın longitudinal OKTA çalışmalarını değerlendiren sistematik derlemesinde, OKTA'nın glokomda mikrovasküler değişimleri saptayabildiği; ancak çalışmalar arasında cihaz, ölçüm bölgesi, retinal tabaka/pleksus seçimi, takip süresi ve analiz yöntemleri açısından belirgin heterojenlik bulunduğu vurgulanmıştır. Aynı derlemede bu metodolojik heterojenlik nedeniyle meta-analiz yapılamadığı ve OKTA'nın glokom takibinde daha güvenilir kullanılabilmesi için ölçüm ve raporlama yöntemlerinin standardize edilmesi gerektiği belirtilmiştir (159).

Sonuç olarak, geniş alanlı OKTA delta parametreleri MD değişimiyle güçlü bir korelasyon göstermemiştir. İnferior yüzeyel maküler damar yoğunluğu değişimi ile MD değişimi arasındaki zayıf-orta düzeyde ilişki ise yüzeyel maküler kapiller pleksusun fonksiyonel değişimle daha yakın ilişkili olabileceğine dair keşifsel bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçlar, OKTA değişimlerinin tek başına genel görme alanı değişiminin yerine geçemeyeceğini; ancak RSLT ve görme alanı bulgularıyla birlikte yorumlandığında tamamlayıcı mikrovasküler bilgi sağlayabileceğini göstermektedir.

Progresyon sınıflamalarına göre yapılan ek analizlerde, OKTA delta parametrelerinin MD, RSLT ve kompozit progresyonu ayırt etme gücü değerlendirilmiştir.

MD progresyonu veya RSLT progresyonundan en az birinin varlığı ile tanımlanan kompozit progresyon çalışma kohortunun %31,7'sinde saptanmıştır; grup dağılımı PAAG'de %30,0, OHT'de %25,0 ve PEG'de %40,0 olarak izlenmiştir. Kompozit progresyon varlığına göre yapılan karşılaştırmada hiçbir OKTA delta parametresi progresyon olan ve olmayan gözler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. MD progresyonuna göre ayrı ayrı değerlendirilen OKTA delta parametreleri de gruplar arasında anlamlı fark ortaya koymamıştır; maküler yüzeyel

ve derin OKTA, RPC, FAZ ve foveal kalınlık delta değerleri MD progresyon varlığını ayırt edememiştir. RSLT progresyonu olan (n=17) ve olmayan (n=43) gruplar arasında da hiçbir OKTA delta parametresi açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Öte yandan MD progresyonu olan gözlerde (n=8) peripapiller RSLT delta, MD progresyonu olmayan gözlere (n=52) kıyasla anlamlı biçimde daha negatif bulunmuştur (p=0,025). MD progresyonu saptanan 8 gözün 6'sında (%75,0) eş zamanlı RSLT progresyonu da mevcutken, MD progresyonu olmayanlarda bu oran %21,2 olarak izlenmiş ve iki progresyon türü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Bu bulgu, MD ve RSLT progresyonunun klinik olarak aynı yönde bilgi sunduğunu; buna karşın OKTA delta parametrelerinin bu progresyon türlerini aynı tutarlılıkla yansıtmadığını düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, önceki korelasyon analizinde de tartışıldığı gibi, OKT, OKTA ve görme alanı testlerinin progresyonun farklı boyutlarını değerlendirdiğini ve bu nedenle aynı gözlerde her zaman örtüşmesinin beklenmemesi gerektiğini desteklemektedir (188). Pradhan ve ark.'nın bulguları da OKTA parametrelerinin RSLT değişim hızını tek başına açıklamada sınırlı kalabileceğini desteklemektedir (184). Kancheva ve ark. da farklı bir çalışma tasarımında, altı aylık kısa dönem takipte OKTA parametrelerinde saptanan küçük değişimlerin test-tekrar test değişkenliği ve fizyolojik dalgalanma sınırında kalabileceğini; bu nedenle tekil delta değişimlerinin gerçek progresyon kanıtı olarak yorumlanmaması gerektiğini vurgulamıştır. Yazarlar peripapiller damar yoğunluğunun en tutarlı OKTA parametresi olduğunu belirtmekle birlikte, iki zaman noktalı ölçümlerde gerçek glokomatöz değişimin ölçüm kaynaklı varyasyondan ayrıştırılamayacağına dikkat çekmiştir (189). Bu bağlamda, OKTA delta parametrelerinin MD, RSLT ve kompozit progresyonu genel olarak ayırt edememesi, bu parametrelerin tek başına progresyon sınıflandırıcısı olarak sınırlı kaldığını düşündürmektedir.

Ek keşifsel analizde hem MD hem de peripapiller RSLT progresyonunun birlikte karşılandığı kesin progresyon grubu tanımlanmış ve bu grupta altı göz yer almıştır. Kesin progresyonu olan ve olmayan gözler karşılaştırıldığında yüzeyel superior hemisferik maküler damar yoğunluğu değişimi progresyon var grubunda anlamlı biçimde daha belirgin bulunmuştur (Mann-Whitney U=70,0; Z=−1,993;

p=0,046). Yüzeyel bütünsel maküler damar yoğunluğu (p=0,075), inferior yüzeyel hemisferik damar yoğunluğu (p=0,072), parafoveal yüzeyel damar yoğunluğu (p=0,077) ve perifoveal yüzeyel damar yoğunluğu (p=0,060) delta parametrelerinde de sınırda farklılık eğilimi izlenmiştir. Foveal kalınlık delta değerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047); ancak bu parametrenin glokom progresyonu değerlendirmesinde primer vasküler gösterge niteliği taşımaması ve örneklem büyüklüğünün kısıtlılığı göz önünde bulundurulduğunda bu bulgu dikkatli değerlendirilmelidir. Bu sonuçlar bir bütün olarak ele alındığında, daha katı bir progresyon tanımıyla oluşturulan grupta yüzeyel maküler OKTA değişimlerinin daha belirgin hale gelebildiği görülmektedir. Kamalipour ve ark.'nın bulguları, takip sürecindeki bölgesel OKT/OKTA değişimlerinin birlikte değerlendirilmesinin progresyonu saptamada daha güçlü olabileceğini göstermektedir (6).

Kesin progresyon grubundaki göz sayısının düşük olması (n=6) bu analizin istatistiksel gücünü önemli ölçüde kısıtlamakta ve sonuçların ana kanıt olarak değil destekleyici ve keşifsel nitelikte yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte çalışmanın genel bulguları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, OKTA parametrelerinin glokom progresyon izleminde yapısal ve fonksiyonel testlere tamamlayıcı bir boyut sunabileceği; özellikle hemisferik ve bölgesel yüzeyel maküler OKTA değişimlerinin kombine progresyon varlığında daha anlamlı sinyal üretebileceği görülmektedir. Bu ilişkinin daha büyük örneklemli, çok merkezli ve uzun dönemli prospektif çalışmalarla doğrulanması, OKTA'nın glokom takibindeki klinik konumunu netleştirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada PAAG, OHT ve PEG tanılı gözlerde dört yıllık takip süresince görme alanı, peripapiller RSLT ve OKTA parametrelerinin longitudinal değişimi ile bu değişimlerin progresyonu gösterme gücü ve gruplar arası farklılıkları değerlendirilmiştir. Başlangıç analizlerinde PEG grubunun, özellikle OHT grubuna kıyasla daha belirgin fonksiyonel, yapısal ve mikrovasküler etkilenme gösterdiği saptanmıştır. Longitudinal değerlendirmede MD değerlerinde zaman içinde anlamlı kötüleşme izlenmiş ve fonksiyonel progresyon oranı PEG grubunda daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın RSLT progresyon oranları gruplar arasında benzer seyretmiş; OKTA parametrelerinin çoğunda ise progresyonu doğrudan yansıtan tutarlı bir zaman × grup etkileşimi gösterilememiştir.

OKTA parametreleri glokomlu gözlerde mikrovasküler etkilenimi göstermede değerli bilgiler sağlamış, özellikle yüzeyel maküler ve peripapiller damar yoğunluğu ölçümleri gruplar arası farklılıkları ortaya koymuştur. Bununla birlikte çalışmamızda OKTA delta parametreleri MD veya RSLT progresyonunu tek başına güçlü biçimde ayırt etmemiştir. MD progresyonu ile RSLT progresyonu arasındaki anlamlı ilişki, glokom takibinde yapısal ve fonksiyonel değerlendirmenin birlikte kullanılmasının önemini desteklemektedir.

Bu nedenle OKTA, progresyonu doğrudan ve tek başına gösteren bir yöntem olarak değil; görme alanı, RSLT ölçümleri ve klinik değerlendirme ile birlikte kullanıldığında tamamlayıcı bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. JAMA. 14 Mayıs 2014;311(18):1901. doi:10.1001/jama.2014.3192

2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. Ophthalmology. Kasım 2014;121(11):2081-90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013

3. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, vd. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. Ophthalmology. Temmuz 2014;121(7):1322-32. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.021

4. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, vd. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. Investigative Opthalmology & Visual Science. 13 Temmuz 2016;57(9):OCT451. doi:10.1167/iovs.15-18944

5. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. Surv Ophthalmol. Ocak 2001;45(4):265-315. doi:10.1016/S0039-6257(00)00196-X

6. Kamalipour A, Moghimi S, Khosravi P, Mohammadzadeh V, Nishida T, Micheletti E, vd. Combining Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Longitudinal Data for the Detection of Visual Field Progression in Glaucoma. Am J Ophthalmol. Şubat 2023;246:141-54. doi:10.1016/j.ajo.2022.10.016

7. Rao HL, Srinivasan T, Pradhan ZS, Sreenivasaiah S, Rao DAS, Puttaiah NK, vd. Optical Coherence Tomography Angiography and Visual Field Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. J Glaucoma. Mart 2021;30(3):e61-7. doi:10.1097/IJG.0000000000001745

8. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. Clin Exp Ophthalmol. 05 Mayıs 2012;40(4):341-9. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x

9. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, vd. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. Lancet Glob Health. Aralık 2013;1(6):e339-49. doi:10.1016/S2214-109X(13)70113-X

10. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. British Journal of Ophthalmology. 01 Mart 2006;90(3):262-7. doi:10.1136/bjo.2005.081224

11. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. Cureus. 24 Kasım 2020. doi:10.7759/cureus.11686

12. Kelly E, Wen Q, Haddad D, O'Banion J. Effects of an Aging Population and Racial Demographics on Eye Disease Prevalence: Projections for Georgia Through 2050. Am J Ophthalmol. Şubat 2020;210:35-40. doi:10.1016/j.ajo.2019.10.028

13. Cheong AJY, Wang SKX, Woon CY, Yap KH, Ng KJY, Xu FWX, vd. Obstructive sleep apnoea and glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Eye. 28 Ekim 2023;37(15):3065-83. doi:10.1038/s41433-023-02471-6

14. Traverso CE. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. British Journal of Ophthalmology. 01 Ekim 2005;89(10):1245-9. doi:10.1136/bjo.2005.067355

15. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. British Journal of Ophthalmology. 21 Haziran 2021;105(Suppl 1):1-169. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines

16. Gedde SJ, Chen PP, Muir KW, Vinod K, Lind JT, Wright MM, vd. Primary Angle-Closure Disease Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. Ocak 2021;128(1):P30-70. doi:10.1016/j.ophtha.2020.10.021 PubMed PMID: 34933744.

17. Kaushik S, Pandav S, Ram J. Neuroprotection in glaucoma. J Postgrad Med. 2003;49(1):90. doi:10.4103/0022-3859.917

18. Rossetti L. Randomized Clinical Trials on Medical Treatment of Glaucoma. Archives of Ophthalmology. 01 Ocak 1993;111(1):96. doi:10.1001/archopht.1993.01090010100034

19. Chauhan BC, Drance SM. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. Ekim 1992;230(6):521-6. doi:10.1007/BF00181772

20. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nisan 1995;36(5):774-86. PubMed PMID: 7706025.

21. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Mart 2000;41(3):764-74. PubMed PMID: 10711692.

22. Farkas RH, Grosskreutz CL. Apoptosis, neuroprotection, and retinal ganglion cell death: an overview. Int Ophthalmol Clin. 2001;41(1):111-30. doi:10.1097/00004397-200101000-00011 PubMed PMID: 11198138.

23. BIEN A, SEIDENBECHER CI, BÖCKERS TM, SABEL BA, KREUTZ MR. Apoptotic Versus Necrotic Characteristics of Retinal Ganglion Cell Death After Partial Optic Nerve Injury. J Neurotrauma. Şubat 1999;16(2):153-63. doi:10.1089/neu.1999.16.153

24. Guerin MB, Mckernan DP, O'brien CJ, Cotter TG. Retinal ganglion cells: dying to survive. Int J Dev Biol. 2006;50(8):665-74. doi:10.1387/ijdb.062159mg

25. Kermer P, Klöcker N, Labes M, Bähr M. Inhibition of CPP32-Like Proteases Rescues Axotomized Retinal Ganglion Cells from Secondary Cell Death *In Vivo*. The Journal of Neuroscience. 15 Haziran 1998;18(12):4656-62. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-12-04656.1998

26. Spalding KL, Dharmarajan AM, Harvey AR. Caspase-independent retinal ganglion cell death after target ablation in the neonatal rat. European Journal of Neuroscience. 10 Ocak 2005;21(1):33-45. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03826.x

27. Agarwal R, Gupta S, Agarwal P, Saxena R, Agrawal S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2009;57(4):257. doi:10.4103/0301-4738.53049

28. Nickells RW. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. J Glaucoma. Ekim 1996;5(5):345-56. PubMed PMID: 8897235.

29. Clark AF, Miggans ST, Wilson K, Browder S, McCartney MD. Cytoskeletal changes in cultured human glaucoma trabecular meshwork cells. J Glaucoma. Haziran 1995;4(3):183-8. PubMed PMID: 19920666.

30. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular Meshwork Cellularity in Primary Open-angle Glaucoma and Nonglaucomatous Normals. Ophthalmology. Haziran 1984;91(6):564-79. doi:10.1016/S0161-6420(84)34248-8

31. Grierson I. What is open angle glaucoma? Eye. Ocak 1987;1(1):15-28. doi:10.1038/eye.1987.3

32. Knepper PA, Goossens W, Hvizd M, Palmberg PF. Glycosaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Haziran 1996;37(7):1360-7. PubMed PMID: 8641839.

33. Gong H, Tripathi RC, Tripathi BJ. Morphology of the aqueous outflow pathway. Microsc Res Tech. 01 Mart 1996;33(4):336-67. doi:10.1002/(SICI)1097-0029(19960301)33:4<336::AID-JEMT4>3.0.CO;2-N

34. Chauhan BC, Pan J, Archibald ML, LeVatte TL, Kelly MEM, Tremblay F. Effect of intraocular pressure on optic disc topography, electroretinography, and axonal loss in a chronic pressure-induced rat model of optic nerve damage. Invest Ophthalmol Vis Sci. Eylül 2002;43(9):2969-76. PubMed PMID: 12202517.

35. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KRG, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. Şubat 2002;43(2):402-10. PubMed PMID: 11818384.

36. Pena JDO, Taylor AW, Ricard CS, Vidal I, Hernandez MR. Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads. British Journal of Ophthalmology. 01 Şubat 1999;83(2):209-18. doi:10.1136/bjo.83.2.209

37. Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-β and wound healing. Prog Retin Eye Res. Ocak 2002;21(1):75-89. doi:10.1016/S1350-9462(01)00021-0

38. Werb Z. ECM and Cell Surface Proteolysis: Regulating Cellular Ecology. Cell. Kasım 1997;91(4):439-42. doi:10.1016/S0092-8674(00)80429-8

39. Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Kainic Acid–Mediated Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 Promotes Retinal Degeneration. Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Temmuz 2004;45(7):2374. doi:10.1167/iovs.03-1239

40. Yan X. Matrix Metalloproteinases and Tumor Necrosis Factor α in Glaucomatous Optic Nerve Head. Archives of Ophthalmology. 01 Mayıs 2000;118(5):666. doi:10.1001/archopht.118.5.666

41. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. Glia. Mart 2001;33(3):205-16. doi:10.1002/1098-1136(200103)33:3<205::AID-GLIA1019>3.0.CO;2-D

42. Hayreh S, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of Nocturnal Arterial Hypotension in Optic Nerve Head Ischemic Disorders. Ophthalmologica. 1999;213(2):76-96. doi:10.1159/000027399

43. Gass A, Flammer J, Linder L, Romerio SC, Gasser P, Haefeli WE. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. Ekim 1997;235(10):634-8. doi:10.1007/BF00946939

44. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is There an Association between Migraine Headache and Open-angle Glaucoma? Ophthalmology. Ekim 1997;104(10):1714-9. doi:10.1016/S0161-6420(97)30075-X

45. Lin CC, Hu CC, Ho JD, Chiu HW, Lin HC. Obstructive Sleep Apnea and Increased Risk of Glaucoma. Ophthalmology. Ağustos 2013;120(8):1559-64. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.006

46. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Becker B, Wax MB. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. J Glaucoma. Nisan 1997;6(2):83-9. PubMed PMID: 9098815.

47. Holló G, Lakatos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. J Glaucoma. Nisan 1998;7(2):105-10. PubMed PMID: 9559496.

48. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. British Journal of Ophthalmology. 01 Nisan 1999;83(4):466-9. doi:10.1136/bjo.83.4.466

49. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. Am J Ophthalmol. Mayıs 1999;127(5):516-22. doi:10.1016/S0002-9394(99)00028-8

50. Bonomi L. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma The Egna-Neumarkt Study. Ophthalmology. Temmuz 2000;107(7):1287-93. doi:10.1016/S0161-6420(00)00138-X

51. Neal MJ, Cunningham JR, Hutson PH, Hogg J. Effects of Ischaemia on Neurotransmitter Release from the Isolated Retina. J Neurochem. 28 Mart 1994;62(3):1025-33. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.62031025.x

52. LUCAS DR, NEWHOUSE JP. The Toxic Effect of Sodium L-Glutamate on the Inner Layers of the Retina. Archives of Ophthalmology. 01 Ağustos 1957;58(2):193-201. doi:10.1001/archopht.1957.00940010205006

53. OLNEY JW. GLUTAMATE—INDUCED RETINAL DEGENERATION IN NEONATAL MICE. ELECTRON MICROSCOPY OF THE ACUTELY EVOLVING LESION. J Neuropathol Exp Neurol. Temmuz 1969;28(3):455-74. doi:10.1097/00005072-196907000-00007

54. Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, Hyman BT, Sabel BA, Dreyer EB. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. Invest Ophthalmol Vis Sci. Temmuz 1996;37(8):1618-24. PubMed PMID: 8675405.

55. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. Vision Res. Aralık 1997;37(24):3483-93. doi:10.1016/S0042-6989(97)00047-3

56. Guo L, Salt TE, Maass A, Luong V, Moss SE, Fitzke FW, vd. Assessment of Neuroprotective Effects of Glutamate Modulation on Glaucoma-Related Retinal Ganglion Cell Apoptosis In Vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci. 01 Şubat 2006;47(2):626. doi:10.1167/iovs.05-0754

57. Dkhissi O, Chanut E, Wasowicz M, Savoldelli M, Nguyen-Legros J, Minvielle F, vd. Retinal TUNEL-positive cells and high glutamate levels in vitreous humor of mutant quail with a glaucoma-like disorder. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nisan 1999;40(5):990-5. PubMed PMID: 10102297.

58. Kim TW. Elevated Glutamate Levels in the Vitreous Body of an In Vivo Model of Optic Nerve Ischemia. Archives of Ophthalmology. 01 Nisan 2000;118(4):533. doi:10.1001/archopht.118.4.533

59. Dreyer EB. Elevated Glutamate Levels in the Vitreous Body of Humans and Monkeys With Glaucoma. Archives of Ophthalmology. 01 Mart 1996;114(3):299. doi:10.1001/archopht.1996.01100130295012

60. WAKABAYASHI Y, YAGIHASHI T, KEZUKA J, MURAMATSU D, USUI M, IWASAKI T. GLUTAMATE LEVELS IN AQUEOUS HUMOR OF PATIENTS WITH RETINAL ARTERY OCCLUSION. Retina. Nisan 2006;26(4):432-6. doi:10.1097/00006982-200604000-00009

61. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, de Vincentiis M. Emerging Concepts in Glaucoma and Review of the Literature. Am J Med. Eylül 2016;129(9):1000.e7-1000.e13. doi:10.1016/j.amjmed.2016.03.038

62. Moreno MC, Sande P, Marcos HA, De Zavalía N, Sarmiento MIK, Rosenstein RE. Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. The FASEB Journal. 02 Temmuz 2005;19(9):1161-2. doi:10.1096/fj.04-3313fje

63. Naskar R, Vorwerk CK, Dreyer EB. Concurrent downregulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Haziran 2000;41(7):1940-4. PubMed PMID: 10845620.

64. Epstein FH, Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. New England Journal of Medicine. 30 Aralık 1993;329(27):2002-12. doi:10.1056/NEJM199312303292706

65. Neufeld AH. Nitric Oxide. Surv Ophthalmol. Haziran 1999;43:S129-35. doi:10.1016/S0039-6257(99)00010-7

66. Liu J, Zhao ML, Brosnan CF, Lee SC. Expression of type II nitric oxide synthase in primary human astrocytes and microglia: role of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist. J Immunol. 15 Ekim 1996;157(8):3569-76. PubMed PMID: 8871657.

67. Yuan L, Neufeld AH. Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head. J Neurosci Res. 30 Haziran 2001;64(5):523-32. doi:10.1002/jnr.1104

68. Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. Glia. Nisan 2000;30(2):178-86. doi:10.1002/(SICI)1098-1136(200004)30:2<178::AID-GLIA7>3.0.CO;2-C

69. Tsai DC, Hsu WM, Chou CK, Chen SJ, Peng CH, Chi CW, vd. Significant Variation of the Elevated Nitric Oxide Levels in Aqueous Humor from Patients with Different Types of Glaucoma. Ophthalmologica. 2002;216(5):346-50. doi:10.1159/000066187

70. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. Physiol Rev. Ocak 2007;87(1):315-424. doi:10.1152/physrev.00029.2006

71. Nathanson JA, McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Ağustos 1995;36(9):1774-84. PubMed PMID: 7543463.

72. Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma. Brain Res Bull. Şubat 2004;62(6):455-9. doi:10.1016/j.brainresbull.2003.07.005

73. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric Oxide Signaling in the Central Nervous System. Annu Rev Physiol. Ekim 1995;57(1):683-706. doi:10.1146/annurev.ph.57.030195.003343

74. Giblin FJ, McCready JP, Kodama T, Reddy VN. A direct correlation between the levels of ascorbic acid and H2O2 in aqueous humor. Exp Eye Res. Ocak 1984;38(1):87-93. doi:10.1016/0014-4835(84)90142-8

75. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. Am J Ophthalmol. Ocak 2004;137(1):62-9. doi:10.1016/S0002-9394(03)00788-8

76. Yıldırım Ö, Ateş NA, Ercan B, Muşlu N, Ünlü A, Tamer L, vd. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. Eye. 27 Mayıs 2005;19(5):580-3. doi:10.1038/sj.eye.6701565

77. Zhou L, Li Y, Yue BYJT. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: The trabecular meshwork. J Cell Physiol. Ağustos 1999;180(2):182-9. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<182::AID-JCP6>3.0.CO;2-X

78. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. Am J Med. Haziran 2003;114(8):638-46. doi:10.1016/S0002-9343(03)00114-1

79. Ko ML, Hu DN, Ritch R, Sharma SC. The combined effect of brain-derived neurotrophic factor and a free radical scavenger in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Eylül 2000;41(10):2967-71. PubMed PMID: 10967052.

80. Sofroniew M V., Vinters H V. Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathol. 10 Ocak 2010;119(1):7-35. doi:10.1007/s00401-009-0619-8

81. Wax MB, Tezel G, Saito I, Gupta RS, Harley JB, Li Z, vd. Anti-Ro/SS-a positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol. Şubat 1998;125(2):145-57. doi:10.1016/S0002-9394(99)80084-1

82. Luo C, Yang X, Kain AD, Powell DW, Kuehn MH, Tezel G. Glaucomatous Tissue Stress and the Regulation of Immune Response through Glial Toll-like Receptor Signaling. Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Kasım 2010;51(11):5697. doi:10.1167/iovs.10-5407

83. Yano T, Yamada K, Kimura A, Takeshita T, Minohara M, Kira J ichi, vd. Autoimmunity against neurofilament protein and its possible association with HLA-DRB1*1502 allele in glaucoma. Immunol Lett. Eylül 2005;100(2):164-9. doi:10.1016/j.imlet.2005.03.017

84. Kremmer S, Kreuzfelder E, Klein R, Bontke N, Henneberg-Quester KB, Steuhl KP, vd. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. Clin Exp Immunol. 20 Aralık 2001;125(2):211-5. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01578.x

85. Tezel G, Yang X, Cai J. Proteomic Identification of Oxidatively Modified Retinal Proteins in a Chronic Pressure-Induced Rat Model of Glaucoma. Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Eylül 2005;46(9):3177. doi:10.1167/iovs.05-0208

86. Tezel G. The Role of Glia, Mitochondria, and the Immune System in Glaucoma. Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Mart 2009;50(3):1001. doi:10.1167/iovs.08-2717

87. Tirendi S, Domenicotti C, Bassi AM, Vernazza S. Genetics and Glaucoma: the state of the art. Front Med (Lausanne). 12 Aralık 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1289952

88. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. Hum Mol Genet. 01 Ağustos 2017;26(R1):R21-7. doi:10.1093/hmg/ddx184

89. Wiggs JL. Glaucoma Genes and Mechanisms. Içinde. 2015. s. 315-42. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.04.008

90. Bailey JNC, Loomis SJ, Kang JH, Allingham RR, Gharahkhani P, Khor CC, vd. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. Nat Genet. 11 Şubat 2016;48(2):189-94. doi:10.1038/ng.3482

91. Khor CC, Do T, Jia H, Nakano M, George R, Abu-Amero K, vd. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. Nat Genet. 04 Mayıs 2016;48(5):556-62. doi:10.1038/ng.3540

92. Gharahkhani P, Burdon KP, Fogarty R, Sharma S, Hewitt AW, Martin S, vd. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. Nat Genet. 31 Ekim 2014;46(10):1120-5. doi:10.1038/ng.3079

93. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, Allingham RR, Li Z, Haripriya A, vd. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. Nat Genet. 23 Nisan 2015;47(4):387-92. doi:10.1038/ng.3226

94. Shah M, Bouhenni R, Benmerzouga I. Geographical Variability in CYP1B1 Mutations in Primary Congenital Glaucoma. J Clin Med. 06 Nisan 2022;11(7):2048. doi:10.3390/jcm11072048

95. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic Relationship between Lamina Cribrosa, Intraocular Space, and Cerebrospinal Fluid Space. Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Aralık 2003;44(12):5189. doi:10.1167/iovs.03-0174

96. Killer HE. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. British Journal of Ophthalmology. 01 Haziran 2003;87(6):777-81. doi:10.1136/bjo.87.6.777

97. Promelle V, Daouk J, Bouzerar R, Jany B, Milazzo S, Balédent O. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. Acta Radiol Open. 01 Şubat 2016;5(2). doi:10.1177/2058460115624275

98. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal Fluid Pressure Is Decreased in Primary Open-angle Glaucoma. Ophthalmology. Mayıs 2008;115(5):763-8. doi:10.1016/j.ophtha.2008.01.013

99. Jonas JB, Wang NL, Wang YX, You QS, Xie X Bin, Yang DY, vd. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference versus intraocular pressure as biomarker for open-angle glaucoma. The <scp>B</scp> eijing Eye Study 2011. Acta Ophthalmol. 24 Şubat 2015;93(1). doi:10.1111/aos.12480

100. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, vd. Cerebrospinal Fluid Pressure in Glaucoma. Ophthalmology. Şubat 2010;117(2):259-66. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.058

101. Hoffmann J, Schmidt C, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, vd. Volumetric Assessment of Optic Nerve Sheath and Hypophysis in Idiopathic Intracranial Hypertension. American Journal of Neuroradiology. Mart 2014;35(3):513-8. doi:10.3174/ajnr.A3694

102. Wang N, Xie X, Yang D, Xian J, Li Y, Ren R, vd. Orbital Cerebrospinal Fluid Space in Glaucoma: The Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) Study. Ophthalmology. Ekim 2012;119(10):2065-2073.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.054

103. Morgan WH, Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Cooper RL, House PH, vd. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. Temmuz 1998;39(8):1419-28. PubMed PMID: 9660490.

104. Killer HE. Compartment Syndromes of the Optic Nerve and Open-Angle Glaucoma. J Glaucoma. 2013;22:S19-20. doi:10.1097/IJG.0b013e3182934a0f

105. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous Humor Dynamics: A Review. Open Ophthalmol J. 03 Eylül 2010;4(1):52-9. doi:10.2174/1874364101004010052

106. Brubaker RF. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. Exp Eye Res. Mart 2004;78(3):633-7. doi:10.1016/j.exer.2003.07.002

107. Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous Humor Outflow: What Do We Know? Where Will It Lead Us? Investigative Opthalmology & Visual Science. 01 Ekim 2006;47(10):4181. doi:10.1167/iovs.06-0830

108. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Eylül 2015;95:173-81. doi:10.1016/j.ejpb.2015.04.029

109. Lewczuk K, Jabłońska J, Konopińska J, Mariak Z, Rękas M. Schlemm's canal: the outflow 'vessel'. Acta Ophthalmol. 13 Haziran 2022;100(4). doi:10.1111/aos.15027

110. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. Exp Eye Res. Nisan 2009;88(4):648-55. doi:10.1016/j.exer.2009.02.007

111. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. Surv Ophthalmol. Ocak 1999;43(4):293-320. doi:10.1016/S0039-6257(98)00049-6

112. Quigley HA, Addicks EM. Regional Differences in the Structure of the Lamina Cribrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. Archives of Ophthalmology. 01 Ocak 1981;99(1):137-43. doi:10.1001/archopht.1981.03930010139020

113. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. Exp Eye Res. Ağustos 2011;93(2):120-32. doi:10.1016/j.exer.2010.09.005

114. DOWNS JC, ROBERTS MD, BURGOYNE CF. Mechanical Environment of the Optic Nerve Head in Glaucoma. Optometry and Vision Science. 01 Haziran 2008;85(6). doi:10.1097/OPX.0b013e31817841cb

115. Leung CKS, Yu M, Weinreb RN, Lai G, Xu G, Lam DSC. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-domain Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. Eylül 2012;119(9):1858-66. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.044

116. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V., Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. Prog Retin Eye Res. Ocak 2013;32:1-21. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003

117. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR. Ability of Cirrus HD-OCT Optic Nerve Head Parameters to Discriminate Normal from Glaucomatous Eyes. Ophthalmology. Şubat 2011;118(2):241-248.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.06.036

118. Quigley HA. Glaucoma. The Lancet. Nisan 2011;377(9774):1367-77. doi:10.1016/S0140-6736(10)61423-7

119. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, vd. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res. Temmuz 2002;21(4):359-93. doi:10.1016/S1350-9462(02)00008-3

120. Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study. Archives of Ophthalmology. 01 Haziran 2002;120(6):714. doi:10.1001/archopht.120.6.714

121. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Jin Wang J. The relationship between glaucoma and myopia. Ophthalmology. Ekim 1999;106(10):2010-5. doi:10.1016/S0161-6420(99)90416-5

122. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. Kasım 1999;106(11):2144-53. doi:10.1016/S0161-6420(99)90497-9

123. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do Findings on Routine Examination Identify Patients at Risk for Primary Open-Angle Glaucoma? JAMA. 15 Mayıs 2013;309(19):2035. doi:10.1001/jama.2013.5099

124. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The Structure and Function Relationship in Glaucoma: Implications for Detection of Progression and Measurement of Rates of Change. Investigative Opthalmology & Visual Science. 05 Ekim 2012;53(11):6939. doi:10.1167/iovs.12-10345

125. Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study. Archives of Ophthalmology. 01 Haziran 2002;120(6):701. doi:10.1001/archopht.120.6.701

126. Heijl A. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression. Archives of Ophthalmology. 01 Ekim 2002;120(10):1268. doi:10.1001/archopht.120.10.1268

127. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO. Management of Ocular Hypertension: A Cost-effectiveness Approach From the Ocular Hypertension Treatment Study. Am J Ophthalmol. Haziran 2006;141(6):997-1008.e3. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.019

128. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. J Glaucoma. 1994;3(2):176-7. PubMed PMID: 19920577.

129. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and Systemic Pseudoexfoliation Syndrome. Am J Ophthalmol. Mayıs 2006;141(5):921-937.e2. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.047

130. Konstas AGP. Diurnal Intraocular Pressure in Untreated Exfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. Archives of Ophthalmology. 01 Şubat 1997;115(2):182. doi:10.1001/archopht.1997.01100150184006

131. AASVED H. THE GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF FIBRILLOPATHIA EPITHELIOCAPSULARIS. Acta Ophthalmol. 27 Haziran 1969;47(3):792-810. doi:10.1111/j.1755-3768.1969.tb08170.x

132. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Järvelä I, vd. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. Acta Ophthalmol Scand. Ağustos 2007;85(5):500-7. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00978.x

133. Jiwani AZ, Pasquale LR. Exfoliation Syndrome and Solar Exposure: New Epidemiological Insights Into the Pathophysiology of the Disease. Int Ophthalmol Clin. 2015;55(4):13-22. doi:10.1097/IIO.0000000000000092 PubMed PMID: 26322422.

134. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its association with ocular and systemic diseases in Eskisehir, Turkey. Int J Ophthalmol. 18 Ocak 2017. doi:10.18240/ijo.2017.01.21

135. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, vd. Common Sequence Variants in the *LOXL1* Gene Confer Susceptibility to Exfoliation Glaucoma. Science (1979). 07 Eylül 2007;317(5843):1397-400. doi:10.1126/science.1146554

136. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma – New insights from LOXL1 gene associations. Exp Eye Res. Nisan 2009;88(4):776-85. doi:10.1016/j.exer.2008.08.012

137. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A Histopathologic Study of Zonular Instability in Pseudoexfoliation Syndrome. Am J Ophthalmol. Aralık 1994;118(6):730-43. doi:10.1016/S0002-9394(14)72552-8

138. Djordjević-Jocić J, Zlatanović G, Veselinović D, Jovanović P, Djordjević V, Zvezdanović L, vd. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in

patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. Vojnosanit Pregl. Mart 2012;69(3):231-6. PubMed PMID: 22624408.

139. Naumann G. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist Intraocular and systemic manifestationsHistorical image. Ophthalmology. 01 Haziran 1998;105(6):951-68. doi:10.1016/S0161-6420(98)96020-1

140. Moghimi S, Zangwill LM, Penteado RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, vd. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. Ophthalmology. Kasım 2018;125(11):1720-8. doi:10.1016/j.ophtha.2018.05.006

141. Friedman DS, He M. Anterior Chamber Angle Assessment Techniques. Surv Ophthalmol. Mayıs 2008;53(3):250-73. doi:10.1016/j.survophthal.2007.10.012

142. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 26 Ağustos 1998;76(4):431-7. doi:10.1034/j.1600-0420.1998.760408.x

143. Artes PH, Iwase A, Ohno Y, Kitazawa Y, Chauhan BC. Properties of perimetric threshold estimates from Full Threshold, SITA Standard, and SITA Fast strategies. Invest Ophthalmol Vis Sci. Ağustos 2002;43(8):2654-9. PubMed PMID: 12147599.

144. Ma J, Fan N, Wang N. Normal Visual Field. Içinde. 2019. s. 43-8. doi:10.1007/978-981-13-2502-1_9

145. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, vd. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. British Journal of Ophthalmology. 01 Nisan 2008;92(4):569-73. doi:10.1136/bjo.2007.135012

146. Leung CKS. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. Curr Opin Ophthalmol. Mart 2014;25(2):104-11. doi:10.1097/ICU.0000000000000024

147. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, vd. Optical Coherence Tomography. Science (1979). 22 Kasım 1991;254(5035):1178-81. doi:10.1126/science.1957169

148. Leung CKS, Lam S, Weinreb RN, Liu S, Ye C, Liu L, vd. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. Eylül 2010;117(9):1684-91. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.026

149. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA, Belghith A. Estimating Optical Coherence Tomography Structural Measurement Floors to Improve Detection of Progression in Advanced Glaucoma. Am J Ophthalmol. Mart 2017;175:37-44. doi:10.1016/j.ajo.2016.11.010

150. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia Affects Retinal Nerve Fiber Layer Measurements as Determined by Optical Coherence Tomography. J Glaucoma. Eylül 2009;18(7):501-5. doi:10.1097/IJG.0b013e318193c2be

151. Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, vd. Enhanced Detection of Open-angle Glaucoma with an Anatomically Accurate Optical Coherence Tomography–Derived Neuroretinal Rim Parameter. Ophthalmology. Mart 2013;120(3):535-43. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.055

152. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. Investigative Opthalmology & Visual Science. 21 Ekim 2011;52(11):8323. doi:10.1167/iovs.11-7962

153. WuDunn D, Takusagawa HL, Sit AJ, Rosdahl JA, Radhakrishnan S, Hoguet A, vd. OCT Angiography for the Diagnosis of Glaucoma. Ophthalmology. Ağustos 2021;128(8):1222-35. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.027

154. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. Prog Retin Eye Res. Mayıs 2018;64:1-55. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.003

155. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, vd. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. Ophthalmology. Aralık 2016;123(12):2498-508. doi:10.1016/j.ophtha.2016.08.041

156. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, vd. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Opt Express. 13 Şubat 2012;20(4):4710. doi:10.1364/OE.20.004710

157. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. JAMA Ophthalmol. 01 Ocak 2015;133(1):45. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3616

158. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, vd. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 11 Eylül 2015;253(9):1557-64. doi:10.1007/s00417-015-3095-y

159. Miguel A, Silva A, Barbosa-Breda J, Azevedo L, Abdulrahman A, Hereth E, vd. OCT-angiography detects longitudinal microvascular changes in glaucoma: a systematic review. British Journal of Ophthalmology. Mayıs 2022;106(5):667-75. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318166

160. Holló G. Vessel Density Calculated from OCT Angiography in 3 Peripapillary Sectors in Normal, Ocular Hypertensive, and Glaucoma Eyes. Eur J Ophthalmol. 04 Mayıs 2016;26(3):e42-5. doi:10.5301/ejo.5000717

161. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, vd. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. Am J Ophthalmol. Ocak 2006;141(1):24-30. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.044

162. Hodapp E PRADR. Clinical decisions in glaucoma. 1993.

163. Pazos M, Traverso CE, Viswanathan A. European Glaucoma Society – Terminology and guidelines for glaucoma, 6th Edition. British Journal of Ophthalmology. Eylül 2025;109(Suppl 1):1-212. doi:10.1136/bjophthalmol-2025-egsguidelines

164. Zhou L, Zhan W, Wei X. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of prostaglandin analogues in glaucoma. Front Pharmacol. 12 Ekim 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.1015338

165. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. J Ophthalmol. 21 Temmuz 2020;2020:1-14. doi:10.1155/2020/6138132

166. Rolim de Moura CR, Paranhos Jr A, Wormald R. Laser trabeculoplasty for open angle glaucoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 17 Ekim 2007;2010(1). doi:10.1002/14651858.CD003919.pub2

167. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, vd. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. Nisan 2019;393(10180):1505-16. doi:10.1016/S0140-6736(18)32213-X

168. Chen MF, Kim CH, Coleman AL. Cyclodestructive procedures for refractory glaucoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 10 Mart 2019;2019(3). doi:10.1002/14651858.CD012223.pub2

169. Souissi S, Le Mer Y, Metge F, Portmann A, Baudouin C, Labbé A, vd. An update on continuous-wave cyclophotocoagulation (CW-CPC) and micropulse transscleral laser treatment (MP-TLT) for adult and paediatric refractory glaucoma. Acta Ophthalmol. 22 Ağustos 2021;99(5). doi:10.1111/aos.14661

170. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed IIK, vd. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 3 Years of Follow-up. Ophthalmology. Mart 2020;127(3):333-45. doi:10.1016/j.ophtha.2019.10.002

171. Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, vd. The Ahmed Versus Baerveldt Study. Ophthalmology. Ekim 2016;123(10):2093-102. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.035

172. Saheb H, Ahmed IIK. Micro-invasive glaucoma surgery. Curr Opin Ophthalmol. Mart 2012;23(2):96-104. doi:10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7

173. Singh RK, Smith S, Fingert J, Gordon M, Kass M, Scheetz T, vd. Machine Learning–Derived Baseline Visual Field Patterns Predict Future Glaucoma Onset in the Ocular Hypertension Treatment Study. Investigative Opthalmology & Visual Science. 23 Şubat 2024;65(2):35. doi:10.1167/iovs.65.2.35

174. Yüksel N, Yılmaz Tuğan B. Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options. Turk J Ophthalmol. 01 Ağustos 2023;53(4):247-56. doi:10.4274/tjo.galenos.2023.76300

175. Ayala M. Comparison of visual field progression in new-diagnosed primary open-angle and exfoliation glaucoma patients in Sweden. BMC Ophthalmol. 05 Aralık 2020;20(1):322. doi:10.1186/s12886-020-01592-w

176. Kose HC. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. Int J Ophthalmol. 18 Mayıs 2020;13(5):744-54. doi:10.18240/ijo.2020.05.08

177. Subaşı S, Yuksel N, Basaran E, Pirhan D. Comparison of vessel density in macular and peripapillary regions between primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma using OCTA. Int Ophthalmol. 26 Ocak 2021;41(1):173-84. doi:10.1007/s10792-020-01564-5

178. Safizadeh M, Shaabani A, Kamalipour A, Fard MA, Yeh K, Yaseri M, vd. Optic nerve head vessel density in different stages of pseudoexfoliation disease. British Journal of Ophthalmology. Şubat 2022;106(2):223-8. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317605

179. Eslami Y, Hosseinikhah-Manshadi H, Gholamhoseinpour-Omran S, Ghods S, Ghasemi S, Tabatabaei SM. Comparing structural and vascular parameters between advanced pseudoexfoliation glaucoma and primary open angle glaucoma using optical coherence tomography angiography. BMC Ophthalmol. 27 Ocak 2025;25(1):48. doi:10.1186/s12886-025-03883-6

180. Kocatürk T, Bekmez S, Katrancı M, Çakmak H, Dayanır V. Long Term Results of Visual Field Progression Analysis in Open Angle Glaucoma Patients Under Treatment. Open Ophthalmol J. 26 Haziran 2015;9(1):116-20. doi:10.2174/1874364101509010116

181. Gordon MO, Heuer DK, Higginbotham EJ, Parrish RK, Liu L, Brandt JD, vd. Visual Field Progression in the Ocular Hypertension Treatment Study. Am J Ophthalmol. Mart 2025;271:360-70. doi:10.1016/j.ajo.2024.11.017

182. Rao A, D'Cruz R. Visual Field Progression After Glaucoma Surgery in Pseudoexfoliation versus Primary Glaucoma. Clinical Ophthalmology. Ekim 2023;Volume 17:3037-45. doi:10.2147/OPTH.S431723

183. Wu JH, Moghimi S, Nishida T, Adelpour M, Kamalipour A, Gunasegaran G, vd. Longitudinal OCTA vessel density loss in macula and optic nerve head in healthy, glaucoma suspect and established glaucoma eyes. British Journal of Ophthalmology. Nisan 2025;109(4):490-6. doi:10.1136/bjo-2024-325746

184. Pradhan ZS, Srinivasan T, Sreenivasaiah S, Rao DA, Shroff S, Devi S, vd. Optical coherence tomography angiography and progressive retinal nerve fiber layer loss in mild to moderate open-angle glaucoma. PLoS One. 25 Mart 2025;20(3):e0319903. doi:10.1371/journal.pone.0319903

185. Yoon J, Lee A, Song WK, Kim KE, Kook MS. Association of superficial macular vessel density with visual field progression in open-angle glaucoma with central visual field damage. Sci Rep. 03 Mayıs 2023;13(1):7190. doi:10.1038/s41598-023-34000-6

186. Wy S, Lee YJ, Sun S, Bak E, Kim YK, Park KH, vd. Comparison of Patterns of Structural Progression in Primary Open Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma. J Glaucoma. Mart 2024;33(3):155-61. doi:10.1097/IJG.0000000000002348

187. Manik D, Ratanawongphaibul K, Kim J, Tsikata E, Lee H, Margeta MA, vd. Frequency of Agreement Between Structural and Functional Glaucoma Testing: A Longitudinal Study of 3D OCT and Current Clinical Tests. Am J Ophthalmol. Ekim 2024;266:196-205. doi:10.1016/j.ajo.2024.05.018

188. Wu JH, Moghimi S, Nishida T, Mahmoudinezhad G, Zangwill LM, Weinreb RN. Detection and agreement of event-based OCT and OCTA analysis for glaucoma progression. Eye. 11 Nisan 2024;38(5):973-9. doi:10.1038/s41433-023-02817-0

189. Kancheva K, Radeva M, Resnick IB, Zlatarova Z. Evaluation of OCT Angiography Parameters as Biomarkers for Glaucoma Progression. Diagnostics. 23 Aralık 2025;16(1):35. doi:10.3390/diagnostics16010035