



T.C
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PYLORİ POZİTİFLİĞİ SAPTANAN
ÇOCUK HASTALARDA GANGLİON HÜCRE ANALİZİ,
RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIĞI VE KOROID KALINLIĞI
DEĞERLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KIYASLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Fatih KOCAMAZ

ANKARA, 2018



T.C
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PYLORİ POZİTİFLİĞİ SAPTANAN ÇOCUK
HASTALARDA GANGLİON HÜCRE ANALİZİ, RETİNA SİNİR
LİFİ KALINLIĞI VE KOROID KALINLIĞI DEĞERLERİNİN
KONTROL GRUBU İLE KIYASLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Fatih KOCAMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pınar ALTIAYLIK ÖZER

ANKARA, 2018



Kendisini Türk hekimlerine emanet edene, ışığa...

TEŞEKKÜR

On yıldan uzun süredir koridorlarında dolaştığım Ufuk Üniversitesi'nden ayrılırken,

İnsanlığı, tecrübesi ve zekasıyla her daim hatırlayacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Şengün'e ,

Hocaların hocası, zeki ve çalışkan insan Prof. Dr. M. Erol Turaçlı'ya,

İyi bir doktor olmanın iyi bir insan olmakla başladığını gördüğüm, hastasını kendi yakını sayan ve karşılaştığı patolojiyi çözene kadar kendini yoran; etiketin kişiyi değil, kişinin etiketini büyütmesi gerektiğini bir kez daha öğreten, ablam ve öğretmenim Doç. Dr. Pınar Altıaylık Özer'e,

İnsanın elinde olmayanlar için şikayet ederek değil, elinde olanları en iyi şekilde kullanarak öne çıkması gerektiğini söyleyen, bize yeni ufuklar açan ablam, en çalışkan oftalmolog Dr. Gülizar Demirok'a,

Cerrahide başarının detaylarda gizli olduğunu gösteren Dr. Sertaş Öztürk'e,

Tecrübesinden ve bilgisinden yararlandığım Dr. Yeşim Altay'a,

Asistanlığımın ilk gününden beri yanyana olduğum ve yanyana kaldığımız meslektaşım Dr. Yasemin Topalak'a,

Her istenileni yapmak için tüm gücünü kullanan, polikliniğimizin gerçek sahipleri tüm yardımcı personellerimize,

Desteğini ve dostluğunu hiçbir zaman benden esirgemeyen, insanın ailesinin her şeyden önde olması gerektiğini her gördüğümde hatırladığım eşim Dr. Nesibe Gökçe Kocamaz'a,

Henüz yeni tanışmış olsak da her zaman içime mutluluk veren, en kötü zamanlarda bile gülüşü ile moralleri düzelten oğlum Aybars Tuna'ya,

Bu günlere kadar beni yetiştiren, gizli destekçilerim annem ve babama sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mehmet Fatih KOCAMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA VE KOROİD	3
2.1.1. Retina ve Koroid Anatomisi	3
2.1.2. Retina ve Koroid Histolojisi	5
2.1.3. Retina ve Koroidin Fizyolojisi	16
2.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ.....	20
2.2.1. Optik Koherens Tomografide Temel Fizik Prensipleri.....	21
2.2.2. Optik Koherens Tomografi Cihazında Ölçüm Modları	22
2.3. HELİKOBAKTER PYLORİ’NİN TARİHÇESİ VE ETKİ MEKANİZMASI	26
2.3.1. Helikobakter Pylori’nin Tarihçesi.....	26
2.3.2. Epidemiyoloji.....	26
2.3.3. Bulaş Yolları	27
2.3.4. Mikrobiyolojik Özellikleri	27
2.3.5. Virulans	28
2.3.6. Patogenezi	29
2.3.7. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Klinik Şekilleri	30
2.4. HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONUNDA TANI YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ.....	30
2.4.1. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri.....	30
2.4.2. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunda Tedavi	33
2.5. HELİKOBAKTER PYLORİ İLİŞKİLİ MİDE DIŞI VE OFTALMOLOJİK PATOLOJİLER	34
2.5.1. Helikobakter Pylori İlişkili Mide Dışı Patolojiler	34

2.5.2. Helikobakter Pylori ve Oftalmolojik Patolojiler	38
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. HASTA ve GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ	45
3.2. HASTA MUAYENESİ.....	46
3.3. SD-OKT ÖLÇÜMLERİ.....	48
3.3.1. OKT ile Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) ölçümü	48
3.3.2. OKT ile Subfoveal Maküla Kalınlığı (SMK) Ölçümü.....	49
3.3.3. OKT ile Ortalama Peripapiller Koroid Kalınlığı (PPKK) Ölçümü.....	51
3.3.4. OKT ile Subfoveal Koroid Kalınlığı (SFKK) Ölçümü	54
3.3.4. OKT ile Ortalama Submaküler Koroid Kalınlığı (OKK) Ölçümü	54
3.3.5. OKT ile Ganglion Hücre Kalınlığı Ölçümü.....	58
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	60
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	82
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

Hp :	Helikobakter pylori (H.pylori)
OKT:	Optik koherens tomografi
SFKK:	Subfoveal koroidal kalınlık
OKK:	Ortalama koroidal kalınlık
PPKK:	Peripapiller koroidal kalınlık
SMK:	Subfoveal maküla kalınlığı
GHT:	Ganglion hücre tabakası kalınlığı
IPT:	İç pleksiform tabaka
OD:	Optik disk
RSLT:	Retina sinir lifi tabakası
PAAG:	Primer açık açılı glokom
PEG:	Psödoeksfolyatif glokom
NTG:	Normotansif glokom
RPE:	Retina pigment epiteli
EİDGK:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
GİB:	Göz içi basıncı
SD-OKT:	Spectral domain optik koherens tomografi
TD-OKT:	Time domain optik koherens tomografi
EDİ:	Enhanced depth imaging

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Maküla anatomisi.....	4
Şekil 2. Koroidin tabakaları,	5
Şekil 3. Koroidin nörovasküler yapısı;	6
Şekil 4. Retinal katmanların şematik görünümü ve histolojik kesiti	8
Şekil 5. Retinal sinir liflerinin anatomik dağılımı	10
Şekil 6. Koroidin arteriyel ve venöz dolaşımı.....	18
Şekil 7. Optik sinir başının vasküler yapısı.....	18
Şekil 8. Optik koherens tomografi cihazının çalışma prensibi	21
Şekil 9. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan birine ait olan RSLT analizi örneği.....	49
Şekil 10. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan birine ait SMK, maküler küp hacmi ve maküler küp ortalama kalınlığı ölçümü örneği.....	50
Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen hastalardan birine ait olan ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümü örneği: temporonazal kesit	52
Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen hastalardan birine ait olan ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümü örneği: inferosuperior kesit	53
Şekil 13. OKT ile subfoveal koroid kalınlığı ve submaküler ortalama koroidal kalınlık (OKK) kalınlığı ölçümü örneği: temporonazal kesit.....	56
Şekil 14. OKT ile subfoveal koroid kalınlığı ve submaküler ortalama koroidal kalınlık (OKK) kalınlığı ölçümü örneği: inferosuperior kesit.....	57
Şekil 15. Ganglion hücre analizine ait OKT çıktısı örneği: ganglion hücre segmentasyonu, GGL+IPT kompleksi sınırlarının belirtilmesi	59
Şekil 16. H.pylori pozitif grup ile H.pylori negatif grup arasında subfoveal koroid kalınlığı değerlerinin sol göz ve ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olduğu görülmekte	72

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	61
Tablo 2. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların GİB ve sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri	62
Tablo 3. Lokalizasyonlara göre gözlemciler arası uyum düzeyleri ve güvenilirlik sonuçları.....	63
Tablo 4. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların RSLT kalınlık ölçümleri	65
Tablo 5. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların santral subfoveal maküla kalınlığı, maküler küp hacmi ve maküler küp ortalama kalınlıkları	67
Tablo 6. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların ortalama GHT+IPT kompleksi ve minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıkları.....	68
Tablo 7. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların sektöriyel bazda GHT+IPT kompleksi ölçümlerinin değerlendirilmesi	71
Tablo 8. H.pylori pozitif grup ile H.pylori negatif gruba ait subfoveal koroid kalınlığı değerleri	72
Tablo 9. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların subfoveal, submaküler ortalama ve peripapiller koroidal kalınlık ölçümleri	74

ÖZET

Mehmet Fatih Kocamaz, Helikobakter Pylori pozitifliği saptanan çocuk hastalarda Ganglion Hücre Analizi, Retina Sinir Lifi Kalınlığı ve Koroid Kalınlığı Değerlerinin Kontrol Grubu ile Kıyaslanması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018

Amaç: Çocukluk çağındaki gastrit hastalarında Hp (Helikobakter pylori) enfeksiyonunun Koroidal kalınlık (KK) değerleri, Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT) ve Ganglion hücre sayısı (GGL) üzerine etkisini araştırmak

Gereç ve yöntem: Bu prospektif çalışmaya Mart 2018-Haziran 2018 arasında gastrit tanısı almış ve göz hastalıkları polikliniğimize refere edilen 52 çocuk olgunun 104 gözü dahil edildi. Olgular; endoskopik olarak alınan biyopside Hp gastriti tespit edilen 27 olgunun 54 gözü (Grup 1) ve Hp dışı gastrit tespit edilen 25 olgunun 50 gözü (Grup 2) olarak sınıflandırıldı. Olguların rutin oftalmolojik muayenelerine ek olarak OKT ile KK, RSLT kalınlığı ve GHT+IPT kompleksi kalınlığı değerleri ölçüldü. Bu ölçümler Cirrus HD-OKT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) optik koherens tomografi cihazında Macular thickness analysis, Optic disc cube ve HD 5 line raster EDİ (Enhanced Depth İmaging) modları kullanılarak oluşturulan radyal B taramalar ile elde edildi. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı ve $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Hp pozitifliği saptanan hastalarda sol gözdeki ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerlerinin ve her iki göz ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerlerinin Hp negatif olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptandı ($p=0,016$ ve $p=0,042$). Grupların sağ göz subfoveal koroidal kalınlık değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Gruplardaki gözlerin ortalama submaküler koroidal kalınlık değerleri ve ortalama peripapiller koroidal kalınlık değerleri kendi aralarından kıyaslandığında Hp pozitif gruptaki olgularda, Hp negatif gruptaki olgulardan daha

yüksek ölçümler bulunmuş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: Helikobakter pylori toplumda asemptomatik taşıyıcılığı yüksek olan bir gastrointestinal enfeksiyon ajanıdır. Bu ajanın erişkin hastalarda oküler patolojilerdeki rolü son dönemdeki pek çok çalışmaya konu olmuştur, ancak çocukluk çağında H.pylori gastriti olgularındaki sekonder oküler bulgular henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada H.pylori tanılı çocuk hastalardaki subfoveal koroidal kalınlığın anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Erişkin olgulardaki bulgulara paralel şekilde, çocukluk çağında da H.pylori enfeksiyonunun, tabloya eşlik ettiği düşünülen vaskulopatiye bağlı olarak koroidal kalınlık artışı için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pylori, Gastrit, Koroid kalınlığı, Ganglion hücre tabakası kalınlığı, Retinal sinir lifi kalınlığı, Optik koherens tomografi

ABSTRACT

Mehmet Fatih Kocamaz, Comparison of Ganglion Cell Analysis, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Choroidal Thickness values among Helicobacter Pylori positive children with gastritis and Control Group, Medical Speciality Thesis, Ankara, 2018

Purpose: We investigated the influence of Hp (*Helicobacter pylori*) infection on Choroidal thickness, Retinal nerve fiber layer thickness and Ganglion cell layer analysis in children with gastritis

Method: In this prospective study, we examined 52 children's 104 eyes during the period between March 2018-June 2018. All patients underwent endoscopy and biopsy to identify Hp gastritis. 54 eyes of 27 patients were named as group 1 who have Hp positive biopsy results and 50 eyes of 25 patients were named as group 2 who have negative biopsy results. Choroidal thickness, Retinal nerve fiber layer and Ganglion cell layer thickness measurements of all patient were performed with the radial B-scans in the modes of Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) optical coherence tomography device with the tests of Macular thickness analysis, Optic disc cube ve HD 5 line raster EDI (Enhanced Depth Imaging). Statistical analysis of all data was done with IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and $P < 0.05$ was considered as the level of significance.

Results: There was a significant difference in subfoveal choroidal thickness values of left eyes and average subfoveal choroidal thickness measurements of both eyes between the patients who have gastritis with or without Hp ($p=0,016$ ve $p=0,042$). Average submacular choroidal thickness and average peripapillary choroidal thickness values were calculated to be higher in patients with Hp but there were no statistical differences among the groups in terms of these measurements ($p > 0.05$). There were no differences

in retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell layer thickness measurements between the groups, either ($p>0.05$).

Conclusion: Helicobacter pylori is an infective agent who has a high rate of asymptomatic carriage among public. Role of this agent on ocular pathologies in adults were subject of many recent studies but this role has not been investigated yet in pediatric age group. This study demonstrated that children with H.pylori infection were measured to have more central choroidal thickness values. In parallel to the results of adult cases, H.pylori infection in children may be a risk factor for an increase in choroidal thickness, probably due to the associated vasculopathy as supposed to be the leading mechanism in adult cases.

Key words: Helicobacter pylori, Gastritis, Choroidal thickness, Ganglion cell layer thickness, Retinal nerve fiber layer thickness, Optical coherence tomography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pylori (H.pylori), insidansı bölgesel olarak ve sosyoekonomik düzeye göre değişkenlik göstermekle birlikte, dünya nüfusunun yaklaşık %50'sini enfekte etmiş olan, kronik gastrit, peptik ülser ve intestinal metaplazi sonrası oluşan gastrik adenokarsinomlardan sorumlu bir mikroorganizmadır. Bu ajanın neden olduğu gastrit tablosu çocukluk çağından itibaren tanı alabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukların 2/3'ü iki yaşına kadar H.pylori ile enfekte olur ve insidansın çocuk yaş grubunda %3-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹

Enfekte ve kronik gastriti olan çocuklar genellikle asemptomatik iken, bir grup hastada dispeptik şikayetler ve tekrarlayan karın ağrıları olabilmektedir.² Enfeksiyon sıklıkla gastrointestinal yakınmalara neden olmakla birlikte, sistemik enfeksiyon-inflamasyona bağlı bulgular da bildirilmiştir.

H.pylori kronik gastrite neden olmasının yanında, IL-8 ve TNF-alfa gibi bir takım sitokinler aracılığı kronik oksidatif stres yaratarak mide dışı yakınmalara da neden olur. Pek çok çalışmada H. pylori'nin kardiyak patolojiler, solunum yolu patolojileri, merkezi sinir sistemi hastalıkları, cilt hastalıkları, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve göz hastalıkları ile birlikteliği ortaya konmuştur.³ H.pylori'nin göz hastalıklarındaki rolü ilk kez Mindel ve Rosenberg tarafından 1997'de tanımlanmıştır.⁴

Son yıllarda artan ilgi nedeni ile, H.pylori ve oftalmolojik patolojiler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı artmıştır. Birçok çalışmada H.Pylori enfeksiyonunun santral seröz koryoretinopati (SSKR), blefarit, glokom ve anterior üveit ile birlikteliği gösterilmiştir.^{5,6,7,8}

H.pylori ilişkisi şüpheli bulunan veya hastada H.pylori varlığı gösterilemeyen ağır bazı oftalmolojik patolojilerde ise özellikle medikal tedaviye yanıtızsızlık durumunda yapılan bakteri eradikasyonunun oftalmolojik açıdan tedaviye olan yanıtın etkinliğini artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur.⁹

Son yıllarda yapılan çalışmalarda SSKR ve blefarit gibi bazı tablolarda H.pylori (Hp) pozitif olguların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca H.pylori'nin, SSKR gibi bazı tablolarda görülen koroidal kalınlık artışı ile ve kronik oksijen radikali maruziyeti üzerinden oftalmolojik etkilerinin olduğu da yapılan çalışmalarla ortaya

konmuştur. Optik koherens tomografi ile subfoveal koroidal kalınlık artışı, bu çalışmalarda incelenen temel ölçümdür.

Bizim çalışmamızda da çocukluk yaş grubunda sıklığı giderek artmakta olan Hp'ye bağlı gastrit olgularında Hp enfeksiyonunun göz ve dokuları üzerine olan etkilerini anlayabilmek amacı ile Hp gastriti tanısı alan olgular ile Hp dışı gastrit tanısı alan olguların detaylı göz muayenesi ve optik koherens tomografi bulgularını inceleyerek kıyaslamak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA VE KOROID

2.1.1. Retina ve Koroid Anatomisi

2.1.1.1 Koroid Anatomisi

Koroid, ora serratadan başlayıp optik sinire kadar uzanım gösteren, sklera ve retina arasını doldurarak dış retinal katların ve foveanın beslenmesine aracılık eden vasküler bir dokudur. Anatomik olarak koroid dokusunun en kalın olduğu yer arka kutup iken, gözün ön kısmına doğru yaklaştıkça progresif olarak incelik. Ora serratada en incedir.

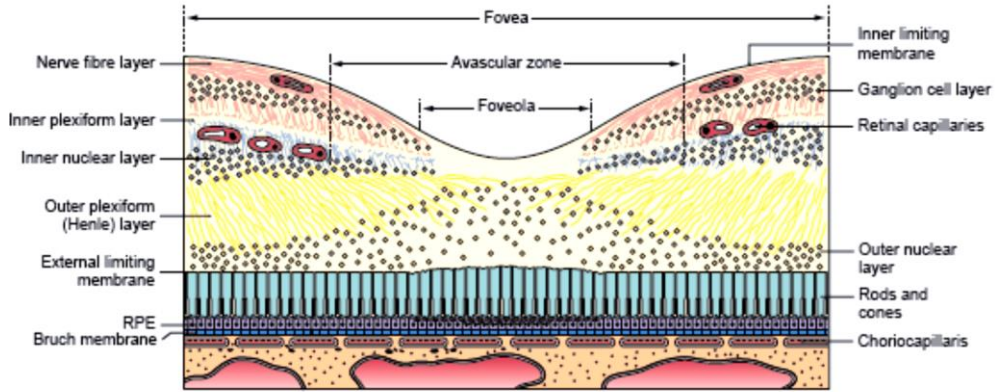
2.1.1.2. Retina Anatomisi

Retina ön beyinin uzantısı olan optik vezikülün iç ve dış katmanlarından farklılaşan, nöroektodermal kökenli bir dokudur.¹⁰ Fotreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve elektriksel sinyallere dönüştürerek optik sinir yoluyla beyine ileten retina, optik sinir başından ora serrataya kadar uzanır. Ora serrata temporalde 2.1 mm, nazalde ise 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Nazal ora serrata temporale göre daha anterior yerleşimlidir. Retinanın kalınlığı her noktasında aynı değildir. En ince olduğu ora serratada yaklaşık olarak 100 mikron, makülada 180 mikron iken optik disk çevresinde 560 mikrona kalınlığa kadar ulaşabilmektedir.¹¹

İç katmanları arka hyaloid ve vitreus korteksi ile dış katmanları retina pigment epiteli ve koroid dokusu ile komşudur. Bir bütün olarak retina çok katlı nörosensöriyel hücreler ve RPE'den oluşan kompleks bir dokudur. Nörosensöriyel tabaka ora serratada siliyer cismin pigmentsiz epitel hücreleri ile, RPE ise aynı düzeydeki pigmentli siliyer cisim hücreleri ile devamlılık gösterir.

Maküla, area santralis veya sarı nokta (macula lutea) olarak da adlandırılan görme fizyolojisinin en önemli bölgesidir. Lutein ve zeaksantinden zengindir. Temporal vasküler arkadların arası olarak kabul edilen bu bölgenin çapı yaklaşık olarak 5.5 mm'dir.

Mikroskopik olarak birkaç alt bölge içerir. Bunlar perifovea, parafovea, fovea, foveal avasküler zon, foveola ve umbodur.



Şekil 1. Maküla anatomisi.¹²

Perifovea, parafoveayı çevreleyen, yapısında birkaç kat ganglion hücre tabakası ve alt kat bipolar hücre tabakası bulunduran, 1.5 mm çapındaki alandır. Bu bölgedeki rod:kon oranı 2:1'dir.¹³

Parafovea, foveayı çevreleyen 4-6 kat ganglion hücre tabakası ve 7-10 kat bipolar hücre tabakası içeren 0,5 mm çapındaki alandır.¹⁴ Bu bölgede rod:kon oranı 1:1'dir.

Fovea, maküla merkezindeki 1.5 mm çaplı çukurlaşmadır ve fundoskopide halka benzeri yansıma şeklinde görülür. Anatomik yerleşimi optik disk merkezinden yaklaşık olarak 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıdadır. Bu çukurluğun yapısında bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücre nükleusları bulunur. Retina pigment epiteli bazal membranı bu bölgede en kalın halini alır. Foveada bulunan sirküler kapiller sistem iç nükleer tabakada bulunmaktadır.¹⁵

Foveal avasküler zon (FAZ), makülanın kapillerlerden yoksun bölgesidir. Foveolayı kapsar. Net sınırı floresein anjiyografi ile saptanabilir. Ortalama boyutu 300 - 600 mikrondur, fakat yaşa ve hastalığa göre değişiklik gösterir.

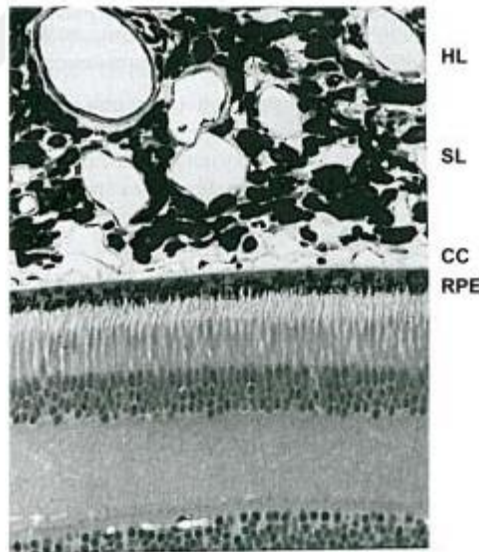
Fovea merkezine foveola adı verilir. Çapı 350 mikron, kalınlığı 150 mikrondur. Kon fotoreseptörlerince zengindir. Bu bölgede konlar dışında, internal limitan membran, dış pleksiform tabaka, dış limitan membran, ve retina pigment epiteli hücreleri bulunur.

Maküla merkezini ise umbo temsil eder. Bu nokta kon fotoreseptörlerinin en yoğun olduğu yerdir. Fotoreseptör iç segmentleri dış limitan membran ile, aksonları ise dış pleksiform tabaka ile bağlantı halindedir. Kon fotoreseptörlerinin dış segmentleri Müller hücreleri tarafından çevrenmiştir.¹⁶

2.1.2. Retina ve Koroid Histolojisi

2.1.2.1. Koroid Histolojisi

Koroid mezoderm ve nöral krest hücreleri olmak üzere iki embriyolojik dokudan köken alır. Histolojik olarak 5 tabakadan oluşur. Bu tabakalar skleradan retinaya doğru sırası ile suprakoroidal tabaka, büyük damarların olduğu 'Haller tabakası', orta boy damarların olduğu 'Sattler tabakası', daha küçük damarların olduğu koryokapillaris tabaka ve Bruch membranıdır.



Şekil 2. Koroidin tabakaları. HL: Haller tabakası, SL: Sattler tabakası, CC: Koryokapillaris, RPE: Retina pigment epiteli.¹⁷

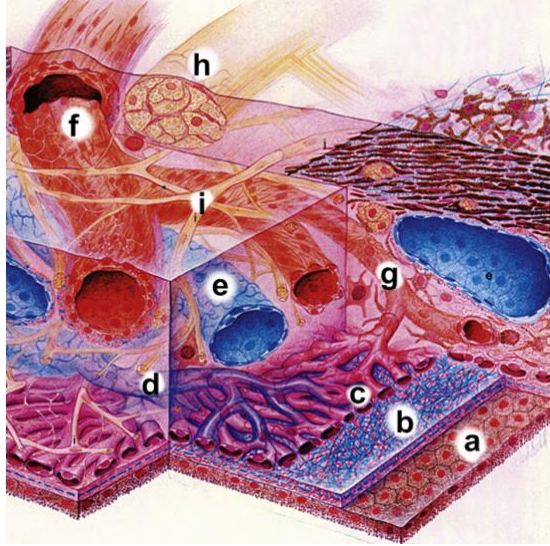
Suprakoroidal tabaka

Lamina fusca olarak da isimlendirilen suprakoroidal tabaka koroidal stromaya ait

melanositler ile skleraya ait kollajen bantların ve fibroblastların oluşturduğu bir bağ dokusudur. Bu doku sklera ile büyük koroidal damarları arasında potansiyel bir boşluk oluşturmaktadır. Yapısının gevşek olması sayesinde koroidal damarlar skleradan ayrılmadan rahatça kanlanabilmektedir. Yine bu tabakada globun önüne doğru uzanan sinir lifleri ve arkasına uzanan siliyer arter yer alır.¹⁸

Koroidal stroma

Koroid stroması fibroblastları, melanositleri ve bağışıklık sistemine ait hücreleri içeren vaskülarize gevşek bağ dokusudur. Stroma içerisinde kollajen lifler ile çevrili arka kısa siliyer arter bulunur. Sıra halinde dizilmiş geniş lümenli bu damarlar dış damar tabakasını oluşturmaktadır. Haller tabakası olarak isimlendirilen bu tabaka orta boy damarların oluşturduğu Sattler tabakası ile devamlılık gösterir. Sonuç olarak vasküler incelmede süreklilik kapiller yatak oluşumu ile noktalanır.¹⁸ Koroidal stromadaki venüllerin birleşmesiyle de venler oluşur. Koroidden uzanarak oluşan 4 adet vorteks veni, gözün her bir kadranından drene olarak venöz sisteme akışı sağlar.



Şekil 3. Koroidin nörovasküler yapısı;

a. Retina pigment epiteli, b. Bruch membranı, c.Koriyokapillaris, d. Koriyokapillaris vorteks venlerine drene eden venüller, e.Vorteks venleri, f. Kısa siliyer arter, g. Kısa siliyer arteri koriyokapillarisine bağlayan arteriyoller, h. Kısa siliyer sinir, i. Kısa siliyer sinir dalları ¹⁸

Koroid stroması içinde yer alan otonom sinirlerin sempatik uyarımı ile vazokonstrüksiyon olur. Koroidal kan akımı azalır. Parasempatik uyarı ise nitröz oksit aracılı vazodilatasyona aracılık eder.¹⁸

Koryokapillaris

Bu özelleşmiş koroidal kapiller yatak, geniş lümenleriyle anastomoz yapan tek katlı damar tabakasından oluşur. Koroidal kapillerler vücudun herhangi başka bir bölgesindeki kapillerlere göre 3-4 kat daha geniştir, öyle ki koroidal kapillerlerden aynı anda birkaç sıra eritrosit geçişi olabilmektedir. Ayrıca koroidal kapillerlerde açıklığı retinaya doğru olan tek kat membranla kaplı fenestrasyonlar mevcuttur.

Kapillerler etrafındaki perisitler lokal kan akımı ayarlanmasında hayati role sahiptirler. Koryokapillaris tabakası maküla etrafında yoğunlaşmaktadır, koroide özgüdür. Koryokapillaris siliyer cisimde devamlılık göstermez.

Koryokapillaris oluşturulan kapiller ağ, gözün arka kutbunda lobül gibi davranırken, ekvatora doğru bu özellik azalır, periferde ise bu lobüler yapı azalarak çizgisel özellik alır. Bu anatomik farklılığın koroidal kan akımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir.¹⁹

Bruch membranı

İçten dışa doğru retina pigment epiteli bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olmak üzere 5 tabakadan oluşan çok katmanlı bir yapıdır. Bruch membranı optik sinir başından başlayarak ora serrataya kadar uzanır. Retina pigment epitelinden uzanan koroid ile RPE arasında sıkı adezyonlar oluşmasını sağlar. RPE bazal membranı siliyer cisim pigment epitelinin bazal membranı ile devamlılık gösterirken, koryokapillaris bazal membranı da siliyer cisim bazal membranı ile devamlılık gösterir. Kollajen ve elastik tabakalar ise siliyer cisim stroması haline gelir.¹⁸

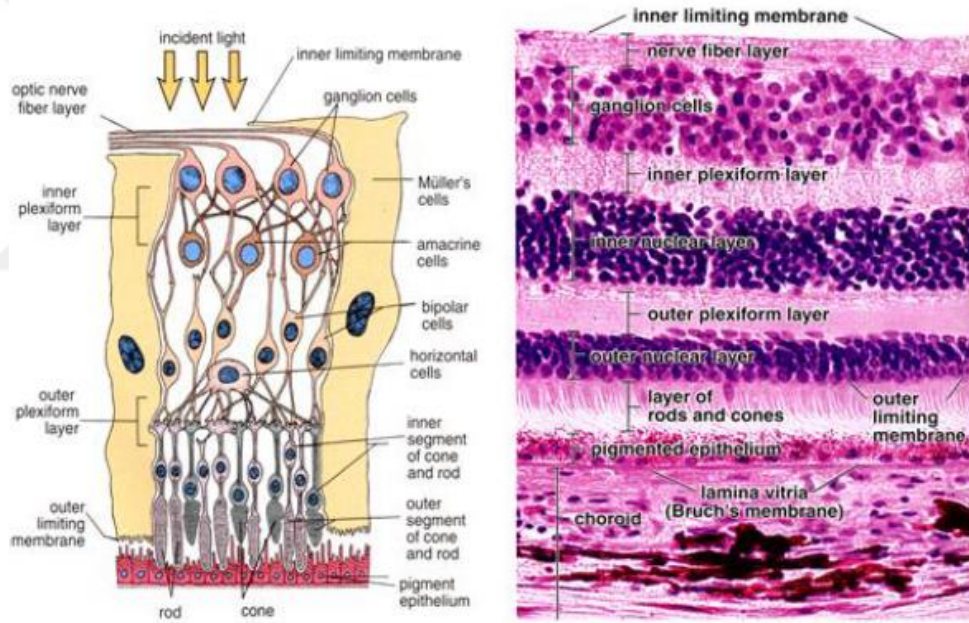
2.1.2.2. Retina Histolojisi

Retina temelde dört tip hücre grubunda oluşur. Bunlar glial hücreler, nöronlar, retina

pigment epiteli ve vasküler hücrelerdir.

Sensöriyel retina ise histolojik olarak 9 katmandan oluşur:

1. İnternal limitan membrane (ILM)
2. Retina sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan mebran
9. Fotoresptör tabakası (Rod ve Kon hücreleri)



Şekil 4. Retinal katmanların şematik görünümü ve histolojik kesiti

İnternal limitan membran (ILM)

Retina iç yüzeyini kaplayan laminin, fibronektin, tip I ve tip IV kollajen içeriği zengin olan gerçek bir bazal membrandır. Vitreus yüzeyindeki tip II kollajen demetleri ve retinal yüzeydeki Müller hücrelerinin psödopodları arasında komşuluk mevcuttur.

ILM optik disk kenarında astroglial hücrelerin bazal membranı olarak devam eder, Elschnig membranı adını alır. ILM kalınlığı her noktada değişkenlik gösterir. Ora serratada 50 nanometre, ekvatorunda 300 nanometre, arka kutupta 900 nanometre, foveada 15 nanometredir.²⁰

Retina sinir lifi tabakası (RSLT)

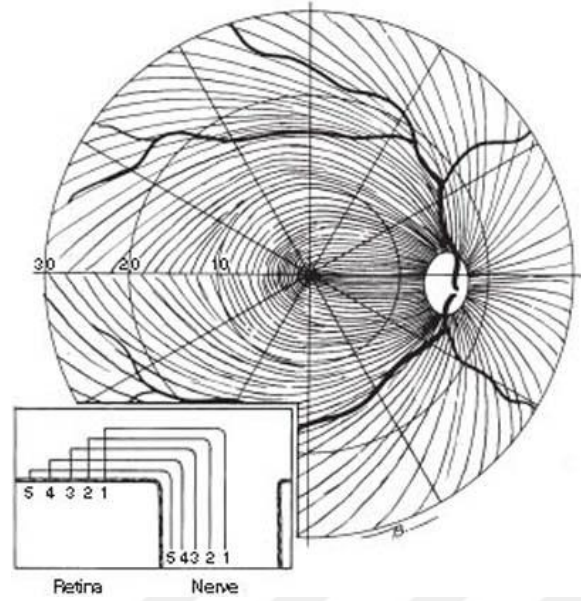
Retinanın en iç katmanı olan sinir lifi tabakası, yaklaşık 1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntıları tarafından oluşturulur.²¹

Bu tabakanın beslenmesi temelde santral retinal arterden dallanan rekürren arteriollerden olur. Fakat silioretinal arter mevcutsa, bu oluşum da retinal sinir lifi tabakasının beslenmesine katkı sağlar.

Aksonlar optik diskteki lamina kribrosayı geçene kadar myelin içermezler. Bu yapıya Müller hücre uzantıları, retinal damarlar ve astrositler de katkı sağlar. Aksonlar ile kan damarlar arasında bulunan astrositler gerek köprü vazifesi görerek gerekse glikojen depolayarak bu yapıyı beslerken, depolarizasyon sırasında açığa çıkan fazla potasyumu absorbe ederek nöronal iletiyi de desteklerler.²²

Retinada üst ve alt yarıdaki lifler horizontal hattı geçmezler. Maküladan gelen lifler horizontal hatta uzanarak optik sinir temporalinden giren papilomakuler demeti oluşturur. Disk temporalinden giren papilomaküler demet çevresindeki lifler arkuat lifler olarak adlandırılırlar. Disk nazalindeki lifler ise doğrudan diske uzanım gösterir.²²

Retina sinir lifi tabakasının yapısına periferik retinadan katılan uzun aksonlar disk kenarına daha yakın ve daha derin yerleşimli iken, peripapiller bölgeden gelen kısa aksonlar disk santraline daha yakın ve daha yüzeysel seyrederekler.



Şekil 5. Retinal sinir liflerinin anatomik dağılımı²³

Retinada çeşitli noktalardan uzanım gösteren sinir lifleri optik siniri oluşturduktan sonra globu skleral kanaldan geçerek terk eder. Skleral kanal 1.75 mm büyüklükte olup vertikal ekseninde oval yapıya sahiptir. Kanal çapı optik disk çapı ile direkt ilişkilidir. Miyopik gözlerde skleral kanal büyük olduğu için optik disk çapı büyük, hipermetropik gözlerde ise küçüktür. Kanal içinde lamina cribrosa adı verilen, yapısında 200-400 por barındıran bağ dokusu katmanı mevcuttur. Bu porlardan retinal sinir lifi demetleri geçer. Glokomatöz hasar varlığın sinir lifi demetlerinin kaybına bağlı olarak porlar yarık şeklinde gözlenmektedir.²⁴

Optik diskte ortası sinir dokusu ile doldurulamayan bir de çukurluk vardır. Bu fizyolojik çukurluğun boyutu skleral kanal büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Normalde çukurluğun disk çapına oranı (C/D oranı) 0.3 veya daha küçük olmalıdır. Fakat nadiren fizyolojik olarak da 0.7 ve üzeri olabileceği de akılda tutulmalıdır. C/D oranının artması glokomatöz hasarın göstergesidir.²⁵

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı alt ve üst kadranlarda daha fazladır. Nazal ve temporalde ise daha incedir. Ayrıca RSLT kalınlığı optik diskten uzaklaştıkça azalır. Foveada ise RSLT, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka gözlenmez.²⁶

Ganglion hücre tabakası

Ganglion hücreleri iç pleksiform tabakaya uzanan dendritleri ve sinir lifi tabakasına uzanan aksonları aracılığı ile iletimi sağlayan özelleşmiş hücrelerdir. Ganglion hücre gövdelerini barındıran bu tabaka retinal sinir lifi tabakasının hemen altında bulunur. Bu tabakanın yaklaşık 1-1.2 milyon retinal ganglion hücresi barındırdığı düşünülmektedir. Ganglion hücresi:fotoreseptör oranı santralde 1:1 iken, perifere gidildikçe bu oran 1:4'e kadar düşer. Area centralis dışında tek sıra hücre barındıran bu tabaka, area centralis'te çok katlı bir yapı kazanır. Parafoveal alanda ise en kalın haline ulaşarak yaklaşık 10 katlı hücre tabakası şeklinde kendini gösterir.²² Ganglion hücreleri fotoreseptörlerden gelen elektriksel uyarı olmadığı durumlarda spontan uyarı oluşturarak bazal elektriksel aktiviteyi oluştururlar.²⁷

İnsanda bilinen 3 tip ganglion hücre grubu mevcuttur.

W Hücreleri: Küçük çaplı, yavaş ileti yapan ganglion hücre grubudur. Karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri iletirler.

X Hücreleri: P hücre grubu olarak da bilinen bu hücreler, lateral genikulat nukleusta parvoselüler tabakada sonlanırlar. Orta boyutlu olup, W hücrelerine göre daha hızlı sinir iletimi yaparlar. Renkli görme ve şekil görmeden sorumludurlar.

Y Hücreleri: M hücreleri de denilen bu hücre grubu magnoselüler tabakada sinaps yaparlar. Büyük boyutludurlar ve en hızlı iletim yapan hücre grubunu oluştururlar. Görsel uyarınlardaki hızlı değişimlere, ışık şiddetindeki değişimlere ve hareket algısına ait mesajları taşırlar.²⁸

İç pleksiform tabaka

İç nükleer tabakada bulunan amakrin hücreleri ve bipolar hücreler ile ganglion hücreleri bu tabakada sinaps yaparlar. Bu tabaka S1, S2, S3, S4, S5 adı verilen beş alt tabakadan oluşur. Işık varlığında aktive olan 'on' hücreleri S3-S4-S5 alt tabakalarında, karanlıkta aktive olan 'off' hücreleri S1-S2 de bulunur.²⁹

İç nükleer tabaka

Bu katmanda dıştan içe doğru sırası ile horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve amakrin hücreler bulunmaktadır.

Horizontal hücreler: Horizontal hücreler fotoretör-bipolar hücre bağlantılarındaki elektriksel iletiyi işlerler. Üç tip horizontal hücre tanımlanmıştır. H1 hücreleri büyük gövdelidirler. Hem L (uzun dalga boyu – kırmızı) hem de M (orta dalga boyu – yeşil) konlardan elektriksel iletim alırlar. H2 hücreleri Hem L hem M hem de S (kısa dalga boyu – mavi) konları ile ilişkisi vardır. H3 tipi horizontal hücreler sadece insan retinaında bulunurlar, H1 hücrelerinden daha geniş alandan veri toplarlar.

Bipolar hücreler: Bu hücre grubu rod ve konlardan aldıkları iletiyi iç pleksiform tabakadaki ganglion hücrelerine iletirler. Rodlar için tek tip bipolar hücre grubu mevcuttur ve her bir rod bipolar hücresi retina santralinde 40-50 periferde ise 15-20 rod sferülü ile bağlantılıdır. Rod bipolar hücrelerinin tamamı ‘on’ ileti hücreleridir. Kon bipolar hücreleri ise ‘on’ ve ‘off’ iletimi yapan iki tip hücre grubundan oluşur. ‘On’ tipi kon bipolar hücreleri iç pleksiform tabakanın iç katmanlarında; ‘off’ tipi kon bipolar hücreleri ise iç pleksiform tabakanın dış katmanlarında ganglion hücreleri ile sinaps halinde bulunur. Kon bipolar hücreleri yapısal olarak diffüz ve cüce bipolar hücreler olarak iki gruba ayrılır. Diffüz hücreler birden fazla kon ile ilişkide iken cüce hücreler sadece bir kon ile bağlantı kurarlar.

Müller hücreleri: Çekirdekleri iç nükleer tabakada bulunan müller hücreleri glial kökenli hücrelerdir.

Amakrin hücreler: İç nükleer tabakadaki amakrin hücre grubu bipolar hücrelerin sinaptik bağlantılarına uzanan çıkıntılara sahip sentrifugal şekilli hücrelerdir. Farklı nörotransmitterler bulduran alt tipleri mevcuttur. Lateral bağlantıları ile diğer amakrin hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri ile iletişim sağlarlar. Ayrıca horizontal hücreler gibi sinaptik bileşkelere etki ederek elektriksel iletinin düzenlenmesinde rol alırlar.³⁰

Dış pleksiform tabaka

Fotoreseptörlerin terminal uçları ile horizontal ve bipolar hücrelerin yaptığı sinaptik bağlantılar bu tabakadadır. Makülada daha kalın bir hal alır, ‘Henle tabakası’ olarak

adlandırılır.

Rod ve konların terminal uçları yapısal olarak birbirinden farklıdır. Rod terminal uçlarına oval yapıları nedeni ile 'sferül'; kon terminal uçlarına ise ayaksız uzanımları nedeni ile 'pedikül' denir.

Fotoreseptörlerin oluşturduğu sinapslarda bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurulduğundan bu yapılara triad adı verilir. Rodlarda tek triad varken konlarda birden fazla triad bulunur.³¹

Dış nükleer tabaka

Rod ve kon hücre gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Tüm retinada beş katlı olan bu tabaka parafoveal alanda kalınlaşarak on katlı bir görünüm alır.

Dış limitan membran

Işık mikroskopunda görülebilen bu yapı potansiyel metabolik bariyer fonksiyonu olmasına rağmen aslında gerçek bir membran değildir. Fotoreseptör hücrelerinin iç segmentlerinin segmentleri ile Müller hücreleri arasındaki bağlantılardan oluşmaktadır. Fovea düzeyinde dış segmentlerin uzamış yapısı nedeniyle retina içine doğru elevasyon gösterir. Bu fenomene fovea eksterna denilir.¹⁵

Fotoreseptör hücreler

Tüm omurgalılarda rod ve kon olmak üzere iki tip retinal fotoreseptör hücre grubu bulunmaktadır. Bu fotoreseptörler sentez organelleri ve nükleusu barındıran iç segment ile ışığa duyarlı pigmentler içeren dış segmentlerden oluşurlar.

Sayısı 120 milyon civarında olan rod hücrelerinde bulunan rodopsin pigmenti 500 nanometre dalga boyuna duyarlıdır ve bu fotoreseptör grubunun karanlıkta uyarılabilmesinden sorumludur. Her bir rod hücresinin dış segmentlerinde ortalama 600-1000 adet yatay yerleşimli sıkıştırılmış diskler mevcuttur. Diskler fotoreseptör iç segmentlerine siliumlar ile bağlıdır.

Diskler yapısında rodopsin denilen ışığa duyarlı pigmentlerin yoğunlaştığı bölgelerdir.

Rodopsin yapısında opsin denilen bir protein ve bir A vitamini türevi olan 11-cis retinalaldehiti içerir.

Kon hücrelerinin ise foveada yoğunluğu artmakla birlikte, sayısı ortalama 6,5 milyon civarındadır. Bu hücre grubu 3 farklı dalga boyunda uyarıyı algılamamızı sağlayan 3 farklı opsin türevi içerir. Bunlardan 564 nanometre ışığa duyarlı pigment içeren hücreler L kon hücreleri, 533 nanometre dalga boyuna duyarlı olanlara M kon hücreleri ve 437 dalga boyuna duyarlı olanlara S kon hücreleri denir. Santral foveada sadece L ve M tipi konlar bulunur. Bu bölgede S tipi kon ve rod hücreleri bulunmaz. Rod hücreleri perifoveal alanda yoğunken kon hücrelerinin en yoğun olduğu bölge foveadır. Tüm retinada yaklaşık 6 milyon kon hücresi ve 120 milyon rod hücresi olduğu tahmin edilmektedir.

Retina pigment epiteli

RPE, bruch membranı ve sensöriyel retina arasında bulunan nöroektodermal kökenli hücre grubudur. Nörosensöriyel retinanın üzerine oturduğu retina pigment epiteli hücreleri tek katlı hegzagonal yapıdadırlar. Zonula adherens ve zonula okludens denilen sıkı bağlantılar sayesinde dış kan retina bariyerine katkıda bulunurlar. Apikal yüzeydeki mikrovilluslar sayesinde dökülen fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozuna aracılık ederler. RPE hücreleri ışık saçılmalarının absorpsiyonunda, fotoreseptör dış segmentlerindeki A vitamini metabolizmasında, interfotoreseptör matriksin düzenlenmesinde ve koryokapillaristen gelen maddelerin içeriğinin düzenlenerek retinaya iletilmesinde rol alırlar. Ayrıca RPE hücreleri subretinal sıvının koryokapillarisine doğru yönlendirilmesinde de aktif rol alırlar.

Retina ile RPE hücreleri optik disk kenarında ve ora serratada sıkıca bağlanmışlardır. Ora serratada siliyer cismin pigment epiteli olarak devam ederler. Maküladaki RPE hücreleri daha kübik ve yoğun melanin içerirlerken periferal hücreler daha yassı ve daha az pigment içerirler. Retinada ortalama olarak 45 fotoreseptöre bir RPE hücresi düşmektedir.³²

Yaşa bağlı maküla dejeneresansında makülada bulunan RPE hücrelerinde lipofuksin konsantrasyonunda artış olduğu saptanmıştır.³³

Retinanın vasküler yapısı

Koroid retinanın dış 1/3'ünün beslenmesinden sorumlu iken, retinal kan damarları retinanın iç 2/3'ünün beslenmesini sağlarlar. Santral retinal arter retinal kanlanmanın temel görevlisidir, papilomakuler demetin kanlanması ise ağırlıklı olarak silioretinal arter aracılığı ile olur.

Arter ve venler retinada sinir lifi tabakası içinde seyrederek. Retinal arterler üç kapiller ağına yapısına katılırlar; RSLT'nin kanlanmasından sorumlu olan radial peripapiller ağ, ganglion hücre tabakasının beslenmesini sağlayan iç kapiller ağ, iç nükleer tabakanın beslenmesine aracılık eden dış kapiller ağ. Büyük retinal damarların çevresinde, FAZ'da ve ora serratada kapiller ağ bulunmaz.

Retinal venler genelde retinal arteriollerini takip ederler. Retinal venüller iç retina tabakalarında yerleşmişlerdir. Arter-ven çaprazlaşmalarının olduğu noktalarda arter genelde önde yer alır, damarlar ortak adventisyal kılıfla sarılıdır. Retinal venler santral retinal vene doğru drene olurlar.³⁴

Kan-retina bariyeri

Retinada iki adet kan-retina bariyeri mevcuttur. İç kan-retina bariyeri vasküler endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Metabolizma artıklarının vasküler lümen ve retina arasındaki geçişini kontrol eder. Kapiller endotelindeki bu bariyere rağmen glial hücreler, retina kapillerleri ve nöral retina arasındaki madde geçişine aktif transport ile aracılık edebilmektedirler.³⁴

Dış kan-retina bariyeri, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Polarize proteinler içeren membranlarla kaplı bu bariyer koryokapillarisini nöral retinadan izole eder. RPE ayrıca fotoreseptörler için glukozun ve görmede önemli rolü olan retinolun sağlanmasında görevlidir.³⁴

2.1.3. Retina ve Koroidin Fizyolojisi

2.1.3.1. Koroid Fizyolojisi

Koroid ilk bakışta vasküler ağdan oluşan basit bir doku gibi görünse de içerdiği sinir yapıları ve kan akışını ayarlayabilme özelliği ile termoregülasyon, büyüme faktörlerinin salgılanması ve kalınlık değişimi aracılığı ile kırma kusurunun düzeltilmeye çalışılması gibi fonksiyonlara sahiptir. Özellikle büyüme faktörlerinin salgılanması emetropizasyon sürecinde hayati öneme sahiptir.¹⁷

Koroidal dolaşım

Koroid insan vücudunda milimetre karede kan akımının en yoğun olduğu dokudur. Yoğun kan akışı olması nedeniyle koroidal kan akışında arteriovenöz oksijen farkı %3 civarındadır. Bu fark oküler kanlanmanın ancak %5'ini oluşturan retinal damarlarda ise %40 civarındadır. Yüksek kan akımı sayesinde retinal oksijenizasyon ve glukoz gereksiniminin %65-75'i koroid tarafından sağlanmaktadır.³⁵

Koroidal kan akımı otonomik göstermez. Kan akımının kontrolü sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile olur. Koroidal damarlarda sempatik uyarının baskın olması ve otonomik kontrolün yavaş olması nedeniyle ani basınç değişimlerinde koroidal kan basıncı ve göz içi basıncı arasındaki denge bozularak uveal efüzyona ve suprakoroidal hemorajiye neden olabilir.³⁵ Koroidal kan akımının otonomik olarak düzenlenmesi, sistemik kan basıncı artışından kısmen korunmayı sağlar.

Sistemik sempatik uyarımın koroidal dolaşıma etkisi her zaman düşünüldüğü gibi değildir. Örneğin sistemik kan basıncı artışı sağlayan epinefrin salınımı vazokonstriksiyona neden olur, koroidal periferik direnci artırır. Fakat bu durum koroidal kan akımının azalmasına değil, net olarak artışına neden olur. Servikal sempatik zincirin uyarılması koroidal kan akımını artırır. Sempatik kontrolün kaybı ise retinal ödeme sonuçlanır.³⁶

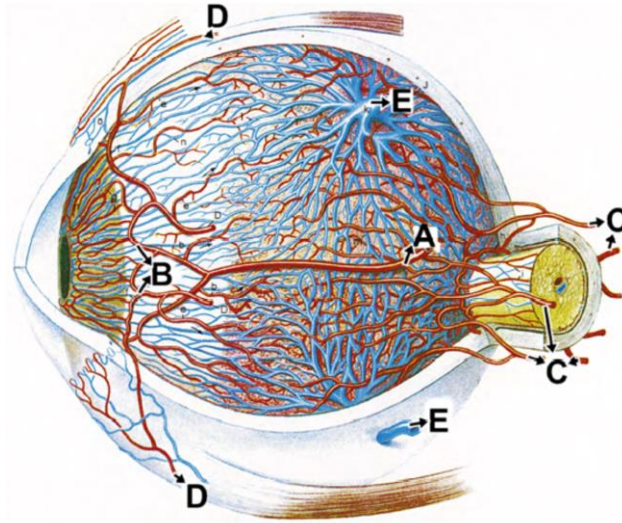
Koroidal makrodolaşım

İnternal karotis arter, durayı deldikten sonra ilk dalı olan oftalmik arteri verir. Oftalmik arterden santral retinal arter, arka siliyer arterler ve ekstraoküler kaslara uzanan dallar ayrılır. Medial ve lateral arka siliyer arterler koroidal kanlanmayı sağlarlar. Bu iki damar grubunun suladığı alanların arasında kalan alanlara koroidal havza (watershed alanlar) denilir. Arka siliyer arter iki uzun ve birçok kısa siliyer arter dallarına ayrılır. Kısa arka siliyer arterler peripapiller, submaküler bölgeyi ve koroidin orta-arka kısmını beslerken, uzun arka siliyer arterin rekürren dalları koroidin ön kısmını besler.³⁵

Ön optik sinirin arteriyel dolaşımı oftalmik arterde gelen arka siliyer arterler yolu ile olur. Kısa arka siliyer arterler dallanmadan önce, medial ve lateral gruplara ayrılırlar. Bu arterler ön optik sinirin beslenmesinde primer role sahip olmalarının yanı sıra peripapiller koroidi beslemek için posterior globun perinöral sklerasını penetre ederler. Perinöral sklera içinde bulunan ve sıklıkla devamlılık göstermeyen Zinn-Haller halkasının yapısına katılırlar. Arka uveanın kanlanmasının yanı sıra lamina kribrosa ve sinir lifi tabakasının beslenmesine aracılık eder.

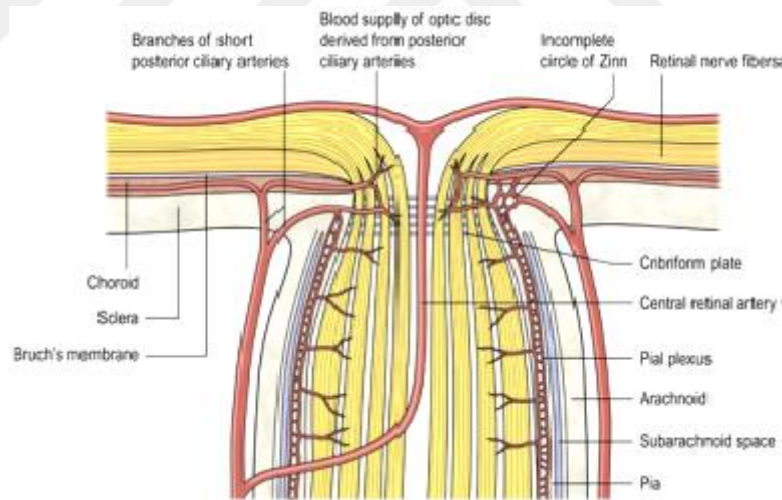
Oftalmik arterin posterior orbital dalı olan santral retinal arter, globun yaklaşık 10-15 mm posteriorundan optik sinire girer²³

Koroidal venöz dolaşım, venüllerin birleşmesi ile oluşan vortex venleri aracılığı ile olur. Her bir glob kadranından 1 veya 2 vorteks veni çıkar. Ekvator çevresinden çıkan vortex venleri orbital venlere drene olarak, üst ve alt oftalmik venler aracılığı ile kavernöz sinüs ve pterygoid venöz pleksusa akar.



Şekil 6. Koroidin arteriyel ve venöz dolaşımı.

A. Uzun arka siliyer arter, B. Uzun arka siliyer arterin dalları, C. Kısa arka siliyer arterler, D. Ön siliyer arterler, E. Vorteks venleri ³⁷



Şekil 7. Optik sinir başının vasküler yapısı ³⁸

Koroidal mikrodolaşım

Vücutta milimetrekaire başına en fazla kanlanma gösteren doku olan koroid, fotoreseptör tabakasının beslenmesinin yanı sıra, metabolizma sonucu oluşan artıkların ve ısının düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. Koroid, her bir bağımsız poligonal

koryokapiller segmentin tek bir koroidal arter tarafından beslendiği segmental (lobüler) dolaşım ağına sahiptir. Bu nedenle Haller ve Sattler tabakasındaki arterler end arter özelliği gösterirler. Koryokapiller segmentlerin (lobüllerin) her biri ayrı venüller tarafından drene edilirler. Arteriollerden venüllere geçiş kesinti gösterir. Koryokapiller segmentin oluşturduğu lobüller arka kutupta ortalama 300 mikrometre boyutunda iken periferde gidildikçe lobüler patern sayıca azalarak ve genişleyerek 1500 mikrometreye kadar çıkmaktadır.³⁵

2.1.3.2. Retina Fizyolojisi

Maküla keskin ve renkli görmeden sorumlu olan temel bölgedir. Bu bölge esas olarak kon fotoreseptörlerince zengindir. Santral foveada kon fotoreseptörleri ile ganglion hücreleri arasında birebir ilişki mevcuttur. Böylece keskin görme sağlanır. Retinada bulunan 1 milyon kon fotoreseptörü içerisinde özellikle foveada mevcut olan koniler yoğunlukları sebebiyle sıkışık, küçük ve hegzagonal yapıdadırlar. Foveadan uzaklaştıkça kon fotoreseptör sayısı azalır, fotoreseptör büyüklüğü artar ve aralarındaki boşluklara rod fotoreseptörleri yerleşir. Foveal koni hücrelerinin yoğunluğunun yüksek olmasına rağmen fovea bölgesinin küçüklüğü nedeni ile tüm kon hücrelerinin ancak %1'i bu bölgededir. Rod ve kon fotoreseptörleri retinanın dış tabakasinda yer alır. Görme sinyalinin başlaması için gerekli olan kimyasal reaksiyonlar bu hücreler tarafından gerçekleştirilir.

Her bir rod fotoreseptörü opsin protein moleküllerinin 11-cis retinal ile birleşmesinden oluşmuş ışığa duyarlı rodopsini içerir. Rodopsin yaklaşık 500 nanometrede ışık absorpsiyon piki gösterir. Bu bölge ışık spektrumunda mavi yeşil bölgesi olarak adlandırılır.

Kon hücrelerinde ise farklı opsin proteinlerine bağlanmış 11-cis retinalden oluşan pigmentler mevcuttur. Kırmızı ışığa duyarlı kon hücrelerinde 570 nm dalga boyuna duyarlı eritrolab fotopigmenti, yeşil ışığa duyarlı kon hücrelerinde 540 nm dalga boyuna duyarlı klorolab fotopigmentleri mevcuttur. Mavi ışığa duyarlı kon hücrelerinde 440 nm ışığa duyarlı siyanolab pigmenti mevcuttur.

Retinaya düşen bir görüntünün algılanması ve değerlendirilmesi için gerekli parametreler renk, doygunluk ve parlaklıktır. Renk ışığın dalga boyuna bağlıdır.

Doygunluk ise renge beyaz eklenmesi ile azalan bir parametredir. Renk parlaklığa bağlı olarak da değişir. Bir rengin parlaklığının azalması ile renk tonları daha da koyulaşır. Rod fotoreseptörleri gece görmeden sorumludur. Karanlığa adapte durumda görme grinin tonları şeklinde algılanır, ancak renkler seçilemez.³⁹

2.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Optik koherens tomografi (OKT), dokuların optik özelliklerini kullanarak gerçek zamanlı doku kesiti sunan non-invaziv bir tanı aracıdır. Time domain OKT (TD-OKT) tekniği ilk defa 1991'de Huang ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır.⁴⁰ OKT'nin oftalmolojideki kullanımı ise cihazın biyomikroskop üzerine monte edilerek oluşturulan prototipin Dr.Puliafito ve Dr.Shauman tarafından retina, ön segment ve optik sinirin incelenmesi ile başlamıştır.⁴¹ Bu çalışmalarda kullanılan teknik ilk olarak 1996'da Carl Zeiss firması tarafından geliştirilip ticari OKT cihazı olarak piyasaya sürülmüştür.

Zamanla teknolojiye paralel olarak hızlanan ve yaygınlaşan optik koherens tomografi, günümüzde vitreoretinal yüzeyin, retina katlarının detaylı incelenmesinde, retinal sinir lifinin, maküla ve koroid katlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

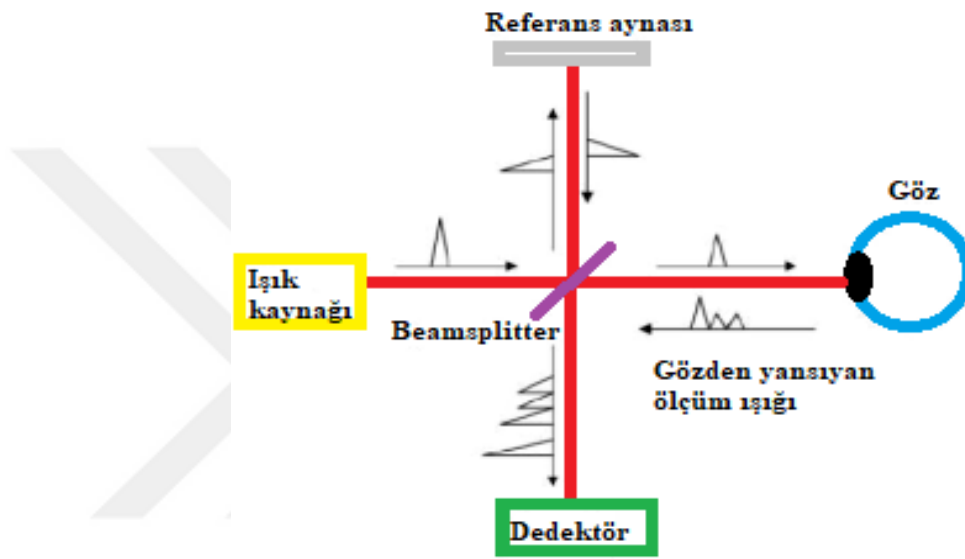
OKT çalışma prensibi ultrasonografiye benzer; farkı ses dalgalarının yansımaları yerine ışık dalgaları kullanmasıdır. Cihaz ışık dalgalarının farklı doku katlarından aşarken oluşan gecikmeyi standart ışık yansıma süresi ile kıyaslayarak 'in vivo optik biyopsi' almaya yarar.

İlk çıkan TD-OKT cihazlarında rezolüsyon düşükken, günümüzde kullanılan spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) cihazları ile retina katları daha iyi ayrılabilen ve 2-8 mikron büyüklüğe kadar rezolüsyon elde edilebilmektedir.⁴² SD-OKT ile dokunun detaylı yapısı, segmentasyonu, dokunun üç boyutlu veya en face incelemesi daha iyi yapılabilmektedir. Ayrıca SD-OKT sistemlerinin daha hızlı çalışması nedeniyle hareket artefaktları da daha az olmaktadır.

Ultra yüksek çözünürlüklü OKT (ultrahigh resolution-UHR-OKT) cihazları ise femtosaniye lazer ışını kullanarak SD-OKT'den 100 kat daha hızlı ve daha yüksek çözünürlüklü görüntü alınmasına olanak sağlarlar. Fotoreseptör detaylarının seçilmesine olanak sağlarlar^{43,44}

2.2.1. Optik Koherens Tomografide Temel Fizik Prensipleri

OKT ultrasonografide kullanılan yüksek dalga boylu ses dalgaları yerine düşük dalga boylu ışık ile doku kesiti alır. Bilinen uzaklıktaki referans aynaya gönderilen ışın ile gözdeki dokulardan yansıtılarak gelen ışın karşılaştırılır. Geri yansıyan ışınlar arasındaki fark interferometre ile ölçülerek sonuçlar elde edilir. OKT cihazlarında en sık kullanılan interferometre Michelson interferometresidir.



Şekil 8. Optik koherens tomografi cihazının çalışma prensibi

OKT temelde bir parsiyel koherens interferometresidir. Koherens terimi lazer ışını gibi aynı dalga boylu ışınların aynı fazda olması veya aralarında sabit bir faz olmasıdır. Parsiyel koherens ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini ifade eder. Klinikte kullanılan OKT cihazları 830 nm dalga boylu kızılötesi diyot lazer (superluminescent diode-SLD) kullanmaktadır. SLD'den çıkan lazer ışını, ışın ayırıcı (beamsplitter) adı verilen yarı saydam bir aynadan geçerek iki ışın demeti haline getirilir. İki ışın demetinden bir tanesi referans aynaya (R), diğeri örnek aynası (S) aracılığı ile göze yönlendirilir yönlendirilir. Her iki aynadan geri yansıyan ışınlar ışık ayırıcı tarafından alıcıya geri yönlendirilir.

Sistem ışık hızının çok yüksek olması ve ölçülememesi nedeniyle, yansıyan ışık ile referans ışığın gecikme süreleri arasındaki farklı ölçer.⁴⁵ Derin doku katlarından

yansıyan ışık, yüzeyden yansıyan ışığa göre daha fazla gecikir. Yansıyan ışığın amplitüdlerindeki gecikme zamanına göre oluşan dağılım aksiyel A mod tarama olarak gösterilmektedir. Dokudan yansıyan ışığın reflektivitesi ışığın şiddetini belirlemektedir. OKT örnek boyunca yaptığı ölçümlerden elde ettiği A mod taramaları birleştirerek, sonuçları gri veya renkli skalalar ile gösterir⁴⁵

2.2.2. Optik Koherens Tomografi Cihazında Ölçüm Modları

2.2.2.1. Retina Sinir Lifi Görüntülenmesinde OKT Cihazı Kullanımı

OKT cihazı ile RSLT ölçümünde optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta ve alınan kesit iki boyutlu düzleme yansıtılmaktadır. Yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında en güvenilir sonuçlar 3.4 mm çaplı dairesel kesitler ile alındığından, standart ölçümlerde 3.4 mm'lik dairesel kesitler kullanılır.⁴⁶ Toplumda optik disk çapı 0.8–2.8 mm arasında değişir. Disk çevresindeki 3.4 mm'lik bir dairesel alandan ölçüm yapılması ile peripapiller atrofi ve optik diske yakın pigmentasyon alanlarının yanıtıcı etkisi en aza düşürülmeye çalışılmıştır.⁴⁷

OKT cihazları ile yapılan RSLT ölçümlerinde otomatik bilgisayar algoritması kullanılır. Yapılan ölçümlerle, RSLT'nin optik disk çevresindeki ortalama kalınlığı, 4 saat kadranına göre RSLT kalınlığı ve 12 saat kadranına göre RSLT kalınlığı değerleri elde edilir. Güvenilir sonuçlar elde etmek için ölçüm alınırken 3.4 mm çaplı dairenin optik diskin video görüntüsü üzerinde doğru bir şekilde yerleştirilmesi önemlidir.

Elde edilen sonuçlar SD-OKT cihazında mevcut olan yaşa ve ırka göre belirlenmiş normotif hasta veritabanı ile karşılaştırılarak ve renklendirilerek değerlendirilir. Normal populasyonda RSLT anatomik yapıyla uyumlu olarak çift hörgüç dağılımı gösterir. RSLT kalınlığı alt ve üst kadranlarda daha fazladır. Sağlıklı kişilerde rim kalınlığı, kalından inceye doğru sırası ile alt kadran, üst kadran, nazal kadran, temporal kadran şeklinde sıralanır.⁴⁸ Peripapiller RSLT kalınlığı yaşlanma ile, optik diskten uzaklaştıkça ve retinal damarlar üzerinden alınan ölçümlerde daha ince saptanır.⁴⁹

2.2.2.3. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı Ölçümü İçin OKT Cihazı Kullanımı

Retinal ganglion hücre sayımı foveadan geçen altı sektörün oluşturduğu üst, alt, üst nazal, alt nazal, üst temporal ve alt temporal kadranlardan yapılır. Yeni model OKT cihazlarında maküla katlarının segmentasyonu otomatik olarak yapılır. Cihazın kullandığı programa bağlı olarak ganglion hücre tabakası kalınlığı (GHT) veya ganglion hücre kalınlığı + iç pleksiform tabaka kompleksi kalınlığı (GHT+IPT) ölçülebilmektedir. GHT, ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası, hücre gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası ve hücre dendritlerinin oluşturduğu iç pleksiform tabaka olmak üzere üç alt tabakadan oluşur.

Günümüzde OKT cihazlarının GHT ölçümü yapabilmesi ile optik disk varyasyonlarına bağlı olarak C/D oranında görülen değişiklikler, tilted disk anomalileri, papilödem ve peripapiller atrofi durumlara bağlı olarak ortaya çıkan RSLT kalınlığının değerlendirilmesindeki güçlüklerin üzerinden gelinebilmektedir. Çünkü sağlıklı bireylerdeki maküla şekli, sağlıklı bireylerde optik disk başı varyasyonlarına ve RSLT'ye göre daha stabildir.^{44,50}

2.2.2.2. Koroidal Görüntülemeye OKT Cihazı Kullanımı

OKT sistemlerinin kullandığı 830 nm dalga boylu lazer ışığı fotoreseptör ve retina pigment epitelinin yüksek yansıtıcılığı nedeniyle koroid ve skleraya düşük miktarda ulaşır. Bu nedenle koroid ve sklera görüntülenmesi mevcut OKT sistemleri ile zordur.⁵¹

Nidek şirketinin geliştirdiği yüksek penetrasyonlu OKT (HP-OCT) cihazları 1060 nm ışık kaynağı kullanarak daha derin dokulara ve koroide penetre olabilmektedir.⁵² Bunun yanı sıra Heidelberg firmasının ürünü olan Spectralis ve Zeiss firmasının ürünü olan Cirrus HD-OKT ile koroid kalınlığı ölçülebildiğine dair bilgiler vardır.

SD-OKT sisteminde koroid kalınlığını görüntülemek için EDİ mod terimi ortaya çıkmıştır.⁵³ EDİ mod çalışma prensibi OKT cihazının göze yaklaştırılması ile elde edilen ters ayna görüntüsünün düzeltilerek koroid dokusu hakkında daha detaylı bilgi edinilmeye çalışılmasıdır.⁵¹

EDİ-OKT görüntülemeye prensip sıfır erteleme çizgisinin ayarlanmasıdır. Bu çizgi (Zero-delay), cihaz yazılımı arafından en net görüntüyü elde etmek için kullanılan referans noktasıdır. Standart cihazlarda yeri vitreus – iç retina bileşkesidir. Çizgiye yakın

olan yapılar üstte uzak olan yapılar altta yer almaktadır. Üstte yer alan görüntüler daha net, alttaki görüntüler daha flu olarak izlenir. Bu nedenle koroid içi yapıların çözünürlüğü daha düşük saptanır.⁵³ OKT ölçümü esnasında normal görüntü izlenirken cihaz göze yaklaştırılınca görüntü ters dönmekte ve ayna görüntüsü oluşmaktadır. Bu durumda koroid üstte, retina katları aşağıda yer alır. Bu etki sıfır ertleme çizgisinin arkadaki retina pigment epitelyum bileşkesine yaklaşmasından kaynaklanır. Oluşan görüntüde koroid yapıları daha detaylı seçilebilmektedir. Cirrus HD-OKT cihazında EDİ mod butonu kullanılarak sıfır ertleme çizgisi otomatik olarak ayarlanabilmektedir.

Fakat SD-OKT cihazında otomatik koroidal kalınlık ölçümü olmadığından ölçümler manuel olarak yapılmaktadır. Koroidal kalınlık retina pigment epitelinin dış sınırı ve sklera arasında kalan alan olarak hesaplanır.⁵⁴ Hesaplamalar çekilen görüntü üzerinden manuel olarak yapıldığından, tekrarlanabilirliğin ve güvenilirliğin optimum değerlendirilmesi için, birden çok noktadan ve farklı gözlemciler tarafından ölçülen değerler daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

Sağlıklı bireylerde koroid kalınlığı;

Margolis ve arkadaşlarının sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, koroidal kalınlık EDİ mod ile elde edilen OKT cihazı görüntülerinde foveadan uzaklaştıkça giderek azalmakta iken, nazalde daha ince ve görüntünün son noktasında en ince saptanmıştır. Subfoveal koroidal kalınlık ortalama 287 (standart sapma ± 76) mikrometre iken, foveanın 3 mm nazalinde 145 ± 57 mikrometre'ye foveanın 3 mm temporalinde ise 261 ± 88 mikrona düştüğü saptanmıştır. Foveanın yüksek metabolik aktivitesine rağmen, retinal dolaşımdan direk olarak kan akışı olmaması, subfoveal koroid kalınlığının daha fazla olmasını açıklamaktadır. Yine bu çalışmada koroid kalınlığının her noktada yaşlanma ile azaldığı saptanmıştır ($r = -0,424$; $p = 0,01$). Yapılan analizlerde subfoveal koroid kalınlığında her yıl için 1.56 mikrometre düşüş saptanmıştır.⁵⁵

Patolojik durumlarda koroid kalınlığı;

a. Üveit

İnflamasyon varlığının koroid kalınlığında artışa neden olduğu literatürde birçok çalışma ile incelenmiştir. Hastalarda tedavi ile koroid kalınlığında azalma olduğu da gösterilmiştir.⁵⁶

b. Yaşa bağlı koroidal atrofi

Koroid kalınlığı yaşlanma ile azalma eğilimindedir. Bazı kişilerde bu süreç daha belirgin ve şiddetli seyretmektedir. Bu hastalarda arka kutupta belirgin koroidal incelme gözlenir. Hastada peripepiller atrofi ve pigmenter retinal granülasyon ile karakterize miyopik fundus görünümü ortaya çıkar. Tablo yaşa bağlı koroidal atrofi olarak tanımlanır.⁵⁷

c. Yüksek miyopi

Fujiwara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 59,7 ve ortalama kırma kusuru $-11,9 \pm 3,7$ D sferik eşdeğere sahip olan 31 hastanın 55 gözü EDİ-OKT ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda fovea altı ortalama koroid kalınlığı $93,2 \pm 62,5$ mikrometre saptanmıştır. Koroidal kalınlığın rekraktif kusur ve yaş ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Yine aynı hasta grubunda koroidal kalınlığın hasta popülasyonunda temporal bölgede en yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalarda her yaş için 1,27 mikrometre, her diyoptri için ise 8,7 mikrometrelilik bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁵⁸

d. Santral seröz koryoretinopati (SSKR)

SSKR hastalarında koroidal kalınlıkta artış olduğu Imamura ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca hastalara uygulanan fotodinamik tedavi veya fokal lazer sonrasında koroidal kalınlıktaki değişim incelenmiştir. Fotodinamik tedavi sonrası koroidal kalınlıkta azalma olduğu saptanmıştır. Fokal lazer tedavisi sonrası koroidal kalınlıkta azalma olmamasının ise uygulamanın tek noktadan yapılması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.⁵⁹

2.3. HELİKOBAKTER PYLORİ'NİN TARİHÇESİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Helikobakter pylori (H.pylori), dünya nüfusunun yaklaşık %50'sini enfekte etmiş olan, kronik gastrit, peptik ülser ve intestinal metaplazi sonrası oluşan gastrik adenokarsinomlardan sorumlu bir mikroorganizmadır.

Enfekte ve kronik gastriti olan çocuklarda genellikle asemptomatikken, bir grup hastada dispeptik şikayetler ve tekrarlayan karın ağrıları olabilmektedir.² Enfeksiyon gastrointestinal yakınmalara neden olmakla birlikte, sistemik enfeksiyon-inflamasyona bağlı bulgular da bildirilmiştir.

2.3.1. Helikobakter Pylori'nin Tarihçesi

İlk olarak 1906'da Krenitz tarafından insanda gastrik adenokarsinom ile spiral şekilli bir bakterinin ilişkisi olabileceği düşüncesi ortaya atılmış, bundan yaklaşık 32 yıl sonra ise Doenges tarafından otopsi materyalleri üzerinde yapılan incelemelerde %43 oranında midede benzer yapıya sahip bakteriler olduğu raporlanmıştır. 1940'da peptik ülserlerde oral bizmut preparatları kullanılmaya başlanmıştır. Takip eden yıllarda bakteriye olan ilgi giderek azalmıştır. Bakteri, 1975'de Steer ve Collin-Jones, mide ülserli hastaların biyopsi materyallerinde, mukus tabakası altında yerleşmiş halde gösterilmesi ve mukozal hasar yolu ile ülsera sebep olabileceği fikrinin ortaya atılması ile yeniden dikkatleri üzerinde çekmiştir. 1982'de Marshall ve Warren, biyopsi materyallerinde saptadıkları yeni bir bakteri türünün benzerliği nedeniyle Campylobakter ailesinden olduğunu düşünerek, ona Campylobakter pylori adını vermişlerdir.⁶⁰ 1989'da ise bu bakterinin yeni bir tür olmadığı tespit edilerek, helikal görünümü nedeniyle adı Helicobacter pylori'ye değiştirilmiştir.⁶¹

2.3.2. Epidemiyoloji

Helikobakter pylori enfeksiyonu dünyada sık görülmekle birlikte, prevalansı ülkeler, bölgeler ve aynı bölgede yaşayan etnik gruplar arasında farklılık gösterir.⁶²

Gelişmekte olan birçok ülkede orta yaş erişkinlerde Hp prevalansı %80'in üzerindeyken, gelişmiş ülkelerde prevalans %20-50 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde özellikle çocuk yaş grubunda prevalans daha düşüktür.⁶³ Ülkemizde yapılan, tüm yaş gruplarını içeren bir çalışmada ise prevalans %70 olarak saptanmıştır.⁶²

Çocukluk yaş grubunda yapılan farklı çalışmalarda ise seroprevalans %44 ile %73 arasında değişmektedir.^{62,64} Gelişmekte olan ülkelerde çocukların 2/3'ü iki yaşına kadar H.pylori ile enfekte olur ve insidansın %3-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹ Düşük eğitim düzeyi, kalabalık aile, aile içi enfeksiyon varlığı, sosyoekonomik durumdaki bozulmalar ve endemik bölgede bulunma H.pylori enfeksiyonu için risk faktörleridir.⁶⁵ Bakteri, duodenal ülserli hastaların %95'inde, gastrik ülserlilerin ise %75'inde saptanmıştır. Non-ülser dispepsi hastalarında ise oran %50 dir. H.Pylori taşıyan hastalarda peptik ülser, mide kanseri ve lenfoma riski belirgin artmıştır.

2.3.3. Bulaş Yolları

İnsan Hp enfeksiyonu için primer doğal rezervuardır. Enfeksiyonda ana bulaş yolu oral alımdır. Gelişmiş ülkelerde genelde gastrointestinal sisteme ait tükürük, gaita gibi salgıların alımı ile bulaş olurken, gelişmekte olan ülkelerde içme suyu ile bulaş olabileceği de bilinmektedir. Ebeveynlerde, özellikle annede enfeksiyon varlığı çocuk için büyük bir risk faktörüdür.¹ Hp seropozitifliği saptanan anneye sahip bebeklerde Hp immunglobulin G'nin transplasental geçişi gösterilmiş olup, bu maternal antikor varlığını 3-6 ay korumaktadır. Genç erişkinlerde seroprevalansın yüksek olduğu gelişmemiş populasyonlarda infant seropozitifliği %7.5 iken, gelişmiş toplumlarda infant seropozitifliğinin %1'den az olduğu gösterilmiştir.⁶⁶

2.3.4. Mikrobiyolojik Özellikleri

Helikobakter pylori 0.5-1 mikrometre genişliğinde, 2.5-4 mikrometre boyunda, gram negatif, kıvrımlı veya spiral şekilli, hareketli, unipolar flagellaya sahip, mikroaerofilik bir bakteridir. İn vivo ortamda spiral şekillidir. Campylobakterlerin

tersine uç şişkinlikler ve disklere sahiptir. Üremeye elverişsiz durumlarda ise yuvarlak ve düzensiz çubuklar şeklinde görülür. Bakteri dış membranı glikokaliks benzeri bir yapı ile kaplıdır.

Bakteri, virulansı üzerine etkin rol oynayan bir çok enzim sentezlemektedir. Bakterinin 1500 civarı protein kodlayan geni arasında, özellikle üreaz, katalaz, süperoksit dismutaz, vakuolleştirici protein (VacA) ve sitotoksin ilişkili gen (CagA) gibi enzimleri kodlayan bölgeleri önem teşkil etmektedir.⁶⁷ Hp suşları birlikte bulunduğu diğer suşlarla DNA alışverişi yaparak virulansını artırabilir.

2.3.5. Virulans

Oral yolla alınan Hp çeşitli mekanizmalar ile gastrik asiditenin bakterisidal etkisinden kurtularak mukus tabaka içerisinde stabil bir ortamda yaşamını idame ettirir. Bu basamak bakterinin üretmiş olduğu üreaz ve motilite yeteneği sayesinde geçilir. Üreaz, ürenin karbondioksit ve amonyağa hidrolizini sağlayarak asidik ortamın nötralizasyonunda rol alır. Ayrıca bazik ortam mide asit salgılamında negatif feedback etkiyi inhibe ettiğinden, gastrik G hücrelerinden gastrin hormonu salgılamasını uyarır ve artan asit sekresyonu ile gastrit tablosu oluşumuna katkıda bulunur.⁶⁸

Motilite ise flegella ve spiral yapı ile sağlanır, en önemli virulans faktörüdür. Katalaz, bakteriyi nötrofilik reaktif oksijen metabolitlerinden korur. Ayrıca musinaz, lipaz, fosfolipaz ve hemolizinler de diğer virulans faktörleridir.

Mikroorganizma, O kan grubuna sahip kişilerde saptanan LewisX antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşelerde kolonize olabilir.⁶⁹

Bakterinin tüm suşları tarafından salgılanan VacA sitotoksik bir proteindir. Epitelyum hücre membranından geçerek voltaj bağımlı bir kanal oluşturur ve gastrik hücre membranını zayıflatır. Bu kanal yolu ile bikarbonat ve organik anyon alışverişi yapılır. VacA ayrıca mitokondri membran hasarına da neden olarak apoptoze neden olabilir.

Diğer bir toksin olan CagA ise hücrede sitokin yapımını uyararak dokuda inflamasyona neden olur. Bu toksine sahip olan suşlarda interlökin-8 (IL-8) yanıtları daha şiddetlidir, nötrofil yanıtı daha belirgindir. CagA pozitif saptanan suşlarla enfekte kişilerde gastrik atrofi, ülser ve gastrik kanser riski artmışlar.⁷⁰

2.3.6. Patogenez

Helikobakter pylori gastrik epitel hücrelerinin klas II major histokompatibilite kompleksi (MHC II) moleküllerine bağlanır.⁷¹

Helikobakter pylori'nin oluşturduğu klinik tablolar incelendiğinde ise mikroorganizmaya ait bir proteini tanıyan mukozal T hücrelerinin, Hp ile gastrik hücreler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyon nedeniyle gastrik epitelde hasara neden olabileceği de görülmektedir.

Bu ve benzeri mekanizmalarla varlığını yaşam boyu idame ettiren Hp, hem humoral hem de hücrel immun yanıtı neden olur. Hp antijenlerine karşı hem sistemik dolaşımda hem de mukozada antikorlar oluşur. Mukozal antikorlar Hp infeksiyonunun daha duyarlı göstergeleridir.

Hp infeksiyonu konakta sistemik spesifik ve nonspesifik yanıtlar oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı başlıca nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve sindirim sisteminin antimikrobiyal komponentleridir.

Hp ile kolonizasyonu takiben, bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerin de etkisi ile çok sayıda nötrofil ve lenfosit enfeksiyon odağına toplanır. Mononükleer hücreler interlökin (IL-2, IL-6, IL8), tümör nekroz faktör (TNF) ve serbest oksijen radikalleri salgılar.⁷²

Nötrofillerden sekrete edilen serbest oksijen radikalleri ancak bakterinin sahip olduğu süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitesi ile yok edilir.

Enfekte konakta midenin lamina propria tabakasını infiltre eden plazma hücreleri IgG, IgA ve IgM sekrete ederler. IgM ilk oluşan antikordur, birkaç ay içinde azalarak yerini IgA ve IgG'ye bırakır. IgM antikorları akut enfeksiyonda, reinfeksiyonda ve süperenfeksiyonda ortaya çıkar. IgG daha spesifiktir ve kronik enfeksiyonda daha baskındır. IgA epitelyal hücrelerden, sekretuar komponentleri eklendikten sonra dimerler halinde lümene sekrete edilir. IgA titresi enfeksiyonu takiben kısa sürede azaldığı için, yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir.⁷³

2.3.7. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Klinik Şekilleri

Bakteri inflame mide mukozasında kolonize olmaz, kendisi gastrik inflamasyonun primer nedenidir ve kronik gastrite sebep olur.⁷⁴ Ancak çocuklarda sık kullanılan bazı antibiyotikler ile spontan tedavi-nüks periyotları bildirilmiştir.⁷⁵ Hp enfeksiyonu kronik gastrit dışında, gastrik-duedonal ülser, gastrik atrofi, interstinal metaplazi, gastrik adenokanser ve MALT lenfoma oluşumu ile birliktedir.⁷⁶

Ayrıca özellikle çocuk yaş grubunda fonksiyonel dispepsi ve tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkili bulunmuştur. Hp enfeksiyonu ürtiker, boy kısalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve santral seröz koroidopati-pakikoroid hastalık gibi bazı sistemik tablolarla da ilişkilendirilmiştir.^{77,78,79}

2.4. HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONUNDA TANI YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ

2.4.1. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

Hp tanısı için kullanılan invaziv ve non invaziv birçok test mevcuttur. Bu testler tek tek uygulanabileceği gibi şüpheli olgularda kombine olarak da uygulanabilmektedirler.

Non invaziv testler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tercih edilirler.

İnvaziv testler:

1. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopik biyopsi örneklerinde, bakterinin üreaz aktivitesinden yararlanılarak yapılan bu test ortamda bulunan ürenin, bakteri tarafından amonyağa çevrilmesi ile değişen ortam pH'sının renkli bir belirteç ile gösterilmesi esasına dayanır.⁸⁰

Oluşan renk tonu dokudaki bakteri yoğunluğu ile ilişkilidir. Bakteri yoğunluğu düşük olan örneklerde renk oluşumu 24 saate kadar uzayabilir. Yetersiz materyal, düşük bakteri yoğunluğu, yakın zamanda antibiyotik kullanılmış olması ve proton pompa inhibitörleri yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

2. Histoloji

Bakterinin mide mukozasında gösterilmesi altın standart tanı yöntemidir. Bu nedenle endoskopik biyopsi örneklerinin alındığı alan ayrıca öneme sahiptir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda biyopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlenden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Rutinde Giemsa ve Hematoksilen-Eozin boyaları kullanılmaktadır. Warthin-Starry gümüş boyama yöntemiyle yapılan incelemelerde %100'e kadar sensitivite ve spesifite bildirilmiştir.

3. Kültür

Kültür tanıda en iyi yöntemlerinden biridir. Fakat sensitivite ve spesifitesi histolojiye göre daha düşüktür. Özellikle antibiyogram-uygun ilaç seçimi açısından ve epidemiyolojik çalışmalarda virulans karakterinin araştırılması için yararlıdır. Kanlı agar, beyin kalp infüzyon agar ve çikolata agarda mikroaerofilik ortamda 5-7 gün için bakteri üretilmektedir. Kontamine olmuş endoskop, antibiyotik kullanımı ve endoskopi sırasında kullanılan lokal anestetik maddenin yutulması yanlış negatifliğe neden olabilmektedir.⁸¹

4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Moleküler Tipleme

Mukoza biyopsi örneklerinin PCR ile incelenmesi özellikle bakteri yoğunluğunun düşük olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Maliyetin yüksek olması ve koşulların zorluğu nedeni ile daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılır. Biyopsi örneklerinde, mide sıvısında ve dışkı örneklerinden PCR yardımı ile bakteri tespiti yapılabilir. Yöntemin sensitivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir.⁸² Bu yöntem özellikle rekürrens ve reenfeksiyonunun ayırt edilmesinde faydalıdır.

Non invaziv testler:

1. Seroloji

Kronik Hp infeksiyonu nedeniyle oluşan gastrik inflamasyon, vücutta IgG, IgA ve IgM antikorlarının oluşumu ile karakterize bir dizi lokal ve sistemik immün reaksiyona yol açar. İnfeksiyonun varlığını araştırmada daha çok IgG antikor varlığına bakılır. Seroloji uygun fiyatlı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak spontan veya başarılı eradikasyon sonrasında bile uzun süre kanda IgG pozitifliği saptanması nedeniyle aktif enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyonun ayırt edilmesi yönünden bilgi vermez. Bu nedenle daha çok epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilir.⁸³ Fakat özellikle küçük çocuklarda immünitinin zayıf olması nedeniyle serolojik yöntemlerle eradikasyon takibinin güvenilirliğinin düşüktür.⁸⁴

2. Üre-Nefes Testi

Test bakterinin çok miktarda üreaz enzimi üretmesi temeline dayanır. Non invaziv, hızlı ve kolay bir testtir. Üreaz varlığında kişiye oral yolla verilen karbon atomu işaretlenmiş üre, hidrolize olarak işaretli karbondioksit ve amonyağa dönüşür. Solunum yolu ile atılan karbondioksit miktarı ile işaretli üre verilmeden önceki test değerleri kıyaslanarak Hp varlığı değerlendirilir. İşaretlenmiş karbon izotopu stabil olup, radyoaktif değildir. Bu nedenle çocuklarda kullanıma uygundur. Testin spesifitesi % 93 ve sensitivitesi %96'tır.⁸⁵

Fakat okul öncesi dönemde oral floradaki üreaz üreten başka bakterilerin varlığı nedeniyle testin spesifitesi düşüktür.⁸⁶

3. Helikobakter Pylori Dışkı Antijen Testi

Bakteri ile enfekte kişilerin dışkı örneklerinde bakteriye ait antijenlerin saptanabilmesi, yöntemin tanı ve tedavi sonrası takipte kullanılabilmesine imkan tanımıştır. Testin her laboratuarda yapılabilmesi, ucuz ve küçük çocuklarda kullanım kolaylığı olması önemli bir avantajdır. Ancak üre nefes testine göre sensitivitesi daha düşüktür.⁸⁷

2.4.2. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunda Tedavi

Hp taşıyıcılığı toplumda sık karşılaşılan bir durumdur. Eradikasyon tedavisi, gastrointestinal yakınmaları olan Hp pozitifliği saptanmış çocuklara uygulanır. Aktif H.pylori enfeksiyonunu göstermek için bakteri kültürü yapılması veya histolojide saptanması gereklidir. Histopatolojik olarak saptanan MALT lenfoma ve Hp enfeksiyonu da tedavi endikasyonudur.

Hp enfeksiyonunun optimal ilaç tedavisinde amaç en yüksek eradikasyon oranı ve en az yan etki ile en ucuz şekilde tedaviyi sağlayabilmektir.

Eradikasyonun göstergesi, tedavi bitiminden en az bir ay sonra bakteriye ait testlerin negatif bulunmasıdır. En etkili tedavi protokolü, iki hafta uygulanan ikili antibiyotik (klaritromisin, amoksisilin veya metronidazolün ikili kombinasyonu) tedavisi ve proton pompası inhibitörüdür.⁸⁸ Çocuklarda yapılan bir çalışmada amoksisilin ve klaritromisin ikilisine ek olarak kullanılan omeprazol ile %74 oranında eradikasyon elde edilmiştir.⁸⁹ Tedavide en önemli başarı faktörü hastanın günde iki kez alınan üç ilaç ile iki haftalık tedaviyi düzenli uygulamasıdır. Bu tedavi protokolünün başarısız olduğu durumlarda ikinci basamak olarak bizmut subsalisilat, metronidazol, proton pompası inhibitörü, klaritromisin, amoksisilin veya tetrasiklin grubu gibi ilaçların dörtlü kombinasyonları uygulanır.

2.5. HELİKOBAKTER PYLORİ İLİŞKİLİ MİDE DIŞI VE OFTALMOLOJİK PATOLOJİLER

Hp toplumda taşıyıcılık oranı yüksek olan, kronik gastrit tablosu oluşumunda önemli rolü olan bir patojendir. Bu patojenin temel yaşam alanı mide olsa da, gerek gastrik gerekse vücudun farklı organ-sistemlerine ait patolojilerin oluşumunda rolü olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir.

Hp gastrit ve buna bağlı yakınmalar dışında kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, hematolojik hastalıklar, cilt hastalıkları, diabetes mellitus ve nörolojik bazı tablolarının da oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.⁹⁰

2.5.1. Helikobakter Pylori İlişkili Mide Dışı Patolojiler

2.5.1.1. Kardiyovasküler sistem ve Helikobakter pylori

Jafarzadeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyokard enfarktı (MI) ve unstabil anjina (UA) olgularında bakteriye ait CagA proteini pozitif suşların varlığı normal populasyon ile karşılaştırılmıştır. MI öyküsü olan hastalarda CagA pozitifliği %86.7, UA saptanan hastalarda CagA pozitifliği %91.7 olarak saptanmıştır. Normal populasyonda ise bu oran %58.3'tür.⁹¹

Başka bir çalışmada da koroner anjiyografi yapılan olgularda CagA proteini pozitifliği araştırılmış, koroner ateroskleroz saptanan hasta grubunda pozitiflik oranı normal populasyona göre daha yüksek çıkmıştır.⁹²

Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabetik hastalarda Hp prevelansı araştırılmıştır. DM mevcut olgularda Hp prevelansı daha yüksek saptanmıştır. Dahası bu hasta grubunda koroner arter hastalığı riski Hp negatif olan diabetik hasta grubundan daha yüksek saptanmıştır.⁹³ Yine yapılan bir çalışmada CagA pozitif H.pylori suşlarıyla enfekte kişilerde LDL, Oksidize LDL (OxLDL), apolipoprotein B ve CRP düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca bu hasta grubunda daha ağır koroner arter hastalığı tablosu geliştiği gösterilmiştir.⁹⁴

Başka bir metaanalizde ise Hp suşlarının von Willebrand faktöre bağlanarak glikoprotein 1b ile etkileşime girdiği ve bu yol üzerinden platelet agregasyonuna neden olduğu savunulmuştur.⁹⁵

2.5.1.2. Diabetes Mellitus ve H.pylori

Ojetti ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada diabetes mellituslu hastalarda Hp reenfeksiyon oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁹⁶

Başka bir çalışmada da metabolik kontrolü zayıf olan diabetik hastalarda tedavi sonrası Hp eradikasyon oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁹⁷

2.5.1.3. Akciğer Hastalıkları ve H.pylori

Behroozian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hp seroprevalansı ve akciğer kanseri arasında pozitif seroprevalans saptanmıştır. Çalışmaya akciğer kanseri olan 66 hasta ve 66 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Anti- Hp antikoru pozitifliği akciğer kanseri olan hasta grubunda %73, kontrol grubunda %51 olarak saptanmıştır.⁹⁸

Başka bir yayında da pulmoner sarkoidoz hastalığı olan bir kişide Hp eradikasyonu sonrası sarkoidoz lezyonlarında gerileme olduğu bildirilmiştir. Fakat bu durumda lezyonun Hp ile aktive olup olmadığı veya birlikteliğin tesadüfi saptanmış olabileceği konusu aydınlatılamamıştır.⁹⁹

2.5.1.4. Hematolojik Hastalıklar ve H.pylori

Helikobakter pylori idiopatik trombositopenik purpuranın (ITP) tanımlanmış nedenlerinden biridir.^{100,101}

Kikuchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 11 ITP hastası Hp eradikasyonundan 8 yıl sonra yeniden gözden geçirilmiş, tüm hastalarda tam remisyona saptanmıştır.¹⁰²

Başka bir çalışmada da ITP hastalarına sitoprotektif bir ajan olan aminofostin uygulanmış, iki hasta dışında uzun süreli remisyona elde edilmiştir. Bu iki hastadan birinde Hp nükslerinin sık olduğu görülmüştür.¹⁰³

Gürsel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Hp enfeksiyonunun çocuklarda platelet fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Eradikasyon tedavisi sonrası platelet fonksiyonları normale dönmektedir.¹⁰⁴

2.5.1.5. Cilt Hastalıkları ve H.pylori

Akashi ve arkadaşlarının 82 kişilik kronik ürtiker ve 17 kişilik prurigo kronika multiformis grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hastalar Hp varlığı açısından araştırılmıştır. H. pylori gaita antijeni araştırılan bu çalışmada kronik ürtiker hastalarının %30.5'inde ve prurigo kronika multiformis hastalarının %58.8'inde test sonuçları pozitif saptanmıştır. Bu oranlar yaş uyumlu normal populasyon değerlerinden istatistiksel olarak farklı değildir. Fakat H.pylori eradikasyon tedavisi yapıldıktan sonra bir grup hastada prurigo kronika multiformis daha hızlı remisyona girmiştir. Bu nedenle dirençli vakalarda Hp eradikasyonu yapılmasının faydalı olacağı öne sürülmüştür.¹⁰⁵

2.5.1.6. Hepatobilier Hastalıklar ve H.pylori

Ki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Hp pozitif farelerde hepatik fibrozisin uyarıldığı gösterilmiştir. Bakterinin hepatik fibrozisi uyarıcı etkisinin mitogen aktive protein kinazlar (MAPKs), p53 ilişkili proteinler ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile oluştuğu iddia edilmiştir. Hp ve CCl4-aracılı MAP kinaz aktivasyonu incelenmiştir. Bakterinin tek başına hepatik fibrozis yapıcı etkisi olmamasına rağmen, CCl4-aracılı

MAP kinaz aktivasyonunu güçlendirdiği ve p53 sinyal yolak aktivasyonunu arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca ajanın çeşitli yollar üzerinden TGF-beta aktivasyonu ile fibrozisi uyardığı, tümör oluşumuna katkıda bulunduğu da bildirilmiştir.¹⁰⁶

Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da safra kesesinde kolesterol taşı olan vakalar incelenmiştir. Safra kesesi taşı saptanan hastaların safra taşları, safra salgıları ve kese mukozası örnekleri alınarak bakteri DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile taranmıştır. 58 safra kesesi taşı, 48 safra salgısı örneği ve 46 safra kesesi mukozası örneği PCR'da üretilmiştir. 16S rRNA spesifik primerleri kullanılarak spesifik bakteri ve Hp varlığı araştırılmıştır. Hastaların PCR sonuçlarında E.coli, Pseudomonas, Citrobakter, Klebsiella ve H.pylori türleri izole edilmiştir. Safra taşı örneklerinden 4 tanesinde (%6.9), safra salgısı örneklerinde 6 tanesinde (%12.5) ve safra kesesi mukozası örneklerinin 5 tanesinde (%10.9) H.pylori DNA pozitifliği saptanmıştır. Özellikle miks kolesterol taşı oluşumunda Hp ve E.coli sık saptanan patojenler olarak bildirilmiştir.¹⁰⁷

Hp otoimmün pankreatit ve pankreas kanserinin etyolojisinde de suçlanan faktörlerdendir. Jesnowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreatik duktal adenokarsinom yanı sıra kronik otoimmün / nonotoimmün pankreatit olgularında Hp sekansları saptanmıştır. Çalışmadaki 35 hastadan alınan pankreatik salgı örneği ve 30 adet pankreatik doku örneğinden yapılan PCR çalışmasında Hp DNA'sına rastlanmadığından direk inokülasyon ve bulaş ekarte edilmiştir.¹⁰⁸

2.5.1.7. Nörolojik Hastalıklar ve H.pylori

Dobbs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idiopatik parkinsonizm hastalarında Hp eradikasyonunun etkisi incelenmiştir. Hp enfeksiyonu olan 30 parkinson hastası çalışmaya katılmıştır. Hastaların aldığı anti Parkinson tedaviden bağımsız olarak, Hp eradikasyonu yapılan hasta grubunda adım uzunluğundaki kazanç plasebo grubuna göre daha çok artmıştır. Kazanım eradikasyon sonrası 2. ve 3. yıllarda kötüleşme göstermemiştir. Çalışma göstermiştir ki, Hp idiopatik parkinson hastalığının progresyonunda rol oynamaktadır.¹⁰⁹

Kountouras'ın yaptığı bir çalışmada da Alzheimer hastaları 5 yıl boyunca gözlemlenmiş ve Hp eradikasyonun hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir.

Alzheimer tanısı olan 46 hasta 3 gruba ayrılmış. Grup 1 başarılı Hp eradikasyonu yapılmış hasta grubu, grup 2 Hp eradikasyon tedavisi herhangi bir nedenle yapılamamış hasta grubu, grup 3 Hp negatif hasta grubu olarak belirlenmiş. 5 yıllık takipte 21 hasta ölmüş, 25 hasta hayatta kalmış. Hayatı kaybeden hastalar daha yaşlı ve Mini Mental Düzey Skorları daha düşük olan hastalarmış. Bu çalışma ile görülmüş ki, Alzheimer hastalığı olanlarda Hp eradikasyon tedavisi 5 yıllık hayatta kalma oranı ile bağlantılıdır.¹¹⁰

2.5.2. Helikobakter Pylori ve Oftalmolojik Patolojiler

Bakterinin göz hastalıkları etyolojisindeki rolü araştırmacılar tarafından tekrar tekrar bildirilse de, gözü nasıl hedef aldığı konusunda net bilgi hala bulunmamaktadır. Bu ajanın göz üzerinde etkisi olabileceği fikri ilk defa Mindel ve Rosenberg tarafından 1997 yılında ortaya atılmıştır.⁴

Bakterinin dokuyu lipid, protein ve DNA hasarı yapabilen reaktif oksijen radikalleri aracılığı ile etkileyebileceği fikri üzerinde yoğunlaşmıştır. Ortaya çıkan endojen oksidatif stresin bu mekanizma dışında, UV ışığı, görünür ışık, iyonizan radyasyon ve çevresel toksinler gibi eksojen mekanizmalar ile de oluşabildiği de unutulmamalıdır.¹¹¹ Yaşlanan göz dokusu oksidatif stres ile daha kırılğan bir hal almaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin asıl hedefi mitokondridir. Bu organeldeki enerji üretim dalgalanmaları süperoksit radikallerinin üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu yol ile oluşan hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit hücre hasarı potansiyeli yüksek ürünlerdir. Bu ürünler aracılığı ile oluşan doku hasarı gözün çeşitli dokularını ömür boyun etkileyebilmektedir.³

2.5.2.1. Helikobakter pylori ve Blefarit

Blefarit göz kapaklarında non-granulomatöz inflamasyon, kirpik kenarında yağlı birikimler ve bakteriyel lokalizasyon ile karakterize kronik bir hastalıktır. Blefaritin nedeni tam olarak kavranamamış olsa da etyolojide akne rozase, kuru göz ve bakteriyel enfeksiyonlar suçlanmaktadır.

Akne rozase ciltte kızarıklık, kapakta persistan eritem ve telenjektaziler, papül-püstül oluşumu ve burun-yanaklarda vasküler genişlemelerle karakterize bir hastalıktır. Rozase blefarit, noduler konjonktivit, episklerit ve ağırlı marjinal keratit gibi ön segment bulguları ile prezente olabilir. Bu hastalıkta sindirim sistemine ait problemler tabloya eşlik edebilir.¹¹² Bakterinin akne rozasea için olası etyolojik faktör olduğuna dair birçok yayın mevcuttur.¹¹³ Sindirim sistemi sorunları ve blefarit arasında ilişki var mıdır sorusundan yola çıkılarak Sacca ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, birçok hata kaynağı olabileceği düşünülse de H.pylori enfeksiyonu ve blefarit arasındaki ilişki onaylanmıştır.⁶

Ayrıca, bazı çalışmalarda Hp enfeksiyonunun akne rozasea hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olması ve Hp eradikasyonu ile akne rozase bulgularının gerilemesi de etyolojideki rolünü desteklemektedir.^{114,115,116} Toplumda hem Hp hem de blefaritin sık görülmesi nedeniyle bu birlikteliğin kanıtı konusunda daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm bunlar düşünüldüğünde Hp varlığı, blefarit şiddeti ve kliniği üzerine etkisizdir fakat blefarit sıklığıyla ilişkilidir denilebilir. H.pylori sadece kronik kapak inflamasyonu ve sindirim sistemi tutulumu ile ilişkilidir.

Aslında Hp ile enfekte gastrik epitel hücrelerinden salınan interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinler ve mast hücresi degranulasyonu ile salınan histamin inflamasyona aracılık ederler.¹¹⁷ Hp ile sindirim sistemi dışı dokular arasındaki antijenik benzerlik ilişkisi nedeniyle de doku hasarı ortaya çıkabilir.¹¹⁸ Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksit türevleri inflamasyon için kilit rol oynar. Hp serum nitrik oksit düzeylerini arttırarak vazodilatasyon, inflamasyon ve immun modülasyona aracılık eder.¹¹⁹

Hp blefarit oluşumundaki rolü net olarak aydınlatılamamış olsa da Hp eradikasyonu yapılan hastalarda blefaritin subjektif ve objektif bulgularının özellikle genç yaş grubunda gerilediği gösterilmiştir. Fakat bu durumun Hp eradikasyonu için kullanılan tedavinin göz kapağı florası üzerine olan olumlu etkisi nedeniyle olabileceği de akılda tutulmalıdır. Kullanılan sistemik ilaçların konjonktiva ve göz kapağı üzerine olumlu etkileri olabileceği bilinmektedir. Bazı vakalarda kronik blefarit, meiboimian bez lipidleri ve kapak mikroflorası kronik blefarit yoğunluğu ile ilişkilidir. Hp tedavisi için kullanılan tetrasiklin grubu antibiyotikler lipaz aktivitesini baskılayarak serbest yağ

asitleri salınımını engellerler.¹²⁰ Böylece blefarit semptomlarında gerilemeye neden olurlar.

2.5.2.2. Helikobakter pylori ve Glokom

Progresif optik nöropati ve ganglion hücre hasarı ile karakterize olan glokom, tüm dünyada 70 milyonda fazla insanı etkilemektedir.^{121,122} Primer açık açılı glokomda göz içi basıncının artması ile gelişen hücre içi oksidatif stres mitokondriyal hasar ile kendini gösterir. Mitokondriyopati ise apoptozise neden olarak trabeküler ağda endotel hasarı ile sonuçlanır.¹²³ Trabeküler ağ hücrelerinde hücre yapısı ve motilite değişerek hücre apoptozisi uyarılır. Böylece bariyer fonksiyonu bozularak aköz humor dışa akımı sekteye uğrar. Hastalık seyri boyunca göz içi basıncında artış olur.¹²⁴ Trabeküler ağdaki en ağır hasar ön kamaradaki aköz humor ile en yakın ilişkide olan ve yüksek hidrojen peroksite maruz kalan hücre grubunda gözlenir.^{125,126} Normal şartlarda mitokondriyal sistemin tükettiği oksijenin %5 kadarı reaktif oksijen radikallerine dönüşür. Bu dönüşüm hızı yaşlanma ile artar. Yaşlılarda bu radikallere verilen hücresel yanıt subletal dozdaki radikal miktarına bağlıdır.

Hücresel değişiklikler ve sonuçları mitokondriyal oksijenizasyonun azalması, mitokondriyal DNA mutasyonlarının birikmesi, protein, lipid ve DNA'nın oksidatif hasarı, oksidatif hasara uğramış protein ve diğer makromoleküllerin yıkılmaması nedeniyledir.¹²⁷ Bu durumun hücresel yaşlanma ve yaşa bağlı değişikliklerin oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir.¹²⁸

Ağır ve uzamış oksidatif stres trabeküler ağda endotel hücre adezyonunda azalma, hücre kaybı ve sonuçta trabeküler ağ bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanır.¹²⁹

Glokom hastalarında trabeküler ağda oksidatif hasar olması ve glutatyon gibi antioksidanların serbest dolaşımında azalması, patofizyolojik nedenin oksidatif stres olabileceği düşüncesini desteklemektedir.¹³⁰

Dahası trabeküler ağın oksidatif strese bağlı hasarıyla primer açık açılı glokomdaki göz içi basıncı artışı arasında belirgin bir doğrusal ilişki vardır.¹³¹

Nitrik oksit sentetazın trabeküler ağ hücrelerindeki ekspresyon ve aktivite artışı primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında görme alanı defekti ile ilişkilidir.¹³² PAAG hastalarında aköz humor de mitokondriyal proteinlerin saptanması hücre ve

mitokondri hasarını göstermektedir. Mitokondri hasarı apoptozise neden olur. Bu süreç vasküler yapıların bozulması, inflamasyon ve hipoksi ile uyarılır.¹³³ PAAG hastalarında gözlemlenen bir başka durum da süperoksit dismutaz $\frac{1}{2}$ ve glutatyon S transferaz gibi antioksidan enzimlerin nitrik oksit sentetaz 2 ve glutamat amonyaligaz gibi prooksidan enzimler karşısında düşük düzeyde olmasıdır.¹³⁴ Hp enfeksiyonu, serbest oksijen radikalleri ve glokom arasındaki ilişki ilk defa 1994'de Davies ve arkadaşları tarafından saptanmıştır.⁷ 2005 yılında ise bakteri trabekülektomi operasyonu yapılan hastaların trabekulum ve iris materyallerinden izole edilmiştir.¹³⁵

Bakteriye bağlı gastrit ve glokom tablolarında ortak bulgu GTPaz'ların Rho ailesine bağlı sinyal yolağın aracılık ettiği bariyer fonksiyonundaki bozulmadır.¹³⁶ Rho-kinaz yolağının trabeküler ağ hücrelerindeki siklik mekanik strese yanıtına aracılık eder.¹³⁷ Glokomun seyri boyunca trabeküler ağ hücre değişiklikleri ve göz içi basınç artışına bağlı, ganglion hücresi apoptozisi ve görme alanı değişiklikleri ortaya çıkar.¹³³ Ayrıca Hp enfeksiyonu proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, karotis aterde ateroskleroz gelişimine neden olur. Oküler kan akımı etkilenebilir.¹³⁸ Ayrıca oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu da tabloya eşlik edebilir.¹³⁹ Fakat Hp eradikasyonu sonrası endotel disfonksiyonu azalır.¹⁴⁰

Öte yandan Hp sitokin aracılı hücre hasarı yolu ile normal tansiyonlu glokomda (NTG) da artmış risk ile ilişkilidir. Bakteriye bağlı trabeküler hücre hasarının yanı sıra retinal ganglion hücre hasarı da görülür. Sekonder oküler kan akımı artışı, toksin salınımı, antikor aracılı apoptozis ve retrobulber inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Fakat kesin patofizyolojik mekanizma açıklanamamıştır.¹⁴¹

2.5.2.3. Helikobakter pylori ve Santral Seröz Koryoretinopati

Santral seröz koryoretinopati dış kan retina bariyerinin kırılmasına bağlı, makülada gelişen, idiopatik, akut, seröz dekoman ile karakterize bir hastalıktır.¹⁴² OKT'de subretinal sıvıya bağlı nörosensöriyel retinada elevasyon vardır. Tabloya bazen sıvı miktarı ile ilişkili olarak görme keskinliğinde azalma eşlik eder. Genelde genç erkekleri etkileyen bu tablo nüks etme eğilimindedir.¹⁴³ SSKR'nin kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. Fakat RPE'nin bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Tablonun

oluşumunda koroidal mikrosirkülasyon anormallikleri ve ateroskleroz suçlanmaktadır.¹⁴⁴ Aslında SSKR koroidal hiperperfüzyon sonucu oluşmaktadır.¹⁴⁵

Hp ateroskleroz ve aterosklerotik plaklarda kırılma eğilimine neden olur.¹⁴⁶ Dahası CagA ve damar duvarı antijenleri arasında çapraz reaksiyon da olabilir.¹⁴⁷ Fakat bu teori tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁴⁸

SSKR hastalarında genellikle normal popülasyona göre daha yüksek serum ve üriner kortizol ve katekolamin düzeyleri saptanır.¹⁴⁹ Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da SSKR hastalarında artmış platelet agregasyonu ve platelet derive büyüme faktörü de patogeneizde suçlanmaktadır.¹⁵⁰ Genel kabul SSKR'de temel risk faktörünün glukokortikoidler olduğu yönündedir.¹⁵¹ Bu hormonlar platelet agregasyonunu ve viskoziteyi artırarak vazokonstriktif yanıt oluştururlar. Sonuçta vasküler yatakta sıvı azalır ve hipoperfüzyon ortaya çıkar. Zamanla yükselen endovasküler basınç damardan serum sızıntısına neden olur.¹⁵²

SSKR ve Hp enfeksiyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{5,153} Hp ile SSKR arasındaki ilişki patogenetik olarak tam aydınlatılamamış olsa da, bu hastalarda Hp eradikasyonu ile daha hızlı sıvı emilimi olduğu gösterilmiştir.⁹

2.5.2.4. Helikobakter pylori ve Anterior Üveit

Üveit farklı formlardaki oküler inflamasyonları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Uveanın tutulan bölgesine ve inflamasyon süresine bağlı olarak sınıflandırma yapılır.¹⁵⁴ İridosiklit olarak da adlandırılan akut anterior üveit 3 aydan kısa süren iris, pars plicata ve ön kamaranın inflamasyonudur. Orta üveitte pars plana ve vitreus tutulumu mevcuttur. Arka üveitte ise retina ve koroid inflamasyonu vardır. Anterior üveitte vakaların %60'ına tanı koyulabilirken, orta üveitte bu oran %25, arka üveitte ise %78'dir. Tüm üveitlerin %20'sinde etyolojik neden enfeksiyonlardır.¹⁵⁵

2007'de küçük bir hasta grubunda yapılan çalışmada akut anterior üveit saptanan olgularda H.pylori antikorlarının yüksek değerlerde seyrettiği gösterilmiştir.⁸ Kimet ve arkadaşlarının 165 hasta ile yaptığı bir çalışmada Hp, göz içi basıncı yüksekliği ve anterior üveit ile ilişkili saptanmıştır. Fakat bu ilişkinin Hp enfeksiyonu ve oküler hipertansiyon arasında da olduğu gösterilememiştir.

Üveit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, Romatoid atrit ve Ankilozan spondilit gibi birçok antiteyle ilişkili olabilmektedir. Üveitte kan aköz bariyerinin bozulması ile hücrel infiltrasyon, proteinin damar dışına geçişinde artış ve sitokin up-regulasyonu olabilir. Kan aköz bariyerine komşu hücreler gerek sitokine bağlı gerekse kemokinlere bağlı oluşan kan aköz bariyerindeki bozulma, apoptozis veya proliferasyona aracılık eder.¹⁵⁶ Sonuçta oluşan oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri doku hasarına neden olur.¹⁵⁷ Sitokinler ile uyarılan hücre farklı yollar üzerinden apoptozise gider. Hp ile enfekte bazı hastalardaki kan vitamin C düzeyindeki azalma, antioksidan düzeyindeki azalmanın göstergesi olabilir. Böylece karşılanamamış olan reaktif oksijen radikalleri aracılığı ile zayıflayan dokuda hasar ve inflamasyon ortaya çıkar.¹⁵⁷ Hp enfeksiyonu boyunca aktive makrofajlardan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi sitokinler salgınır.¹⁵⁸ Bu sitokin salgınımı özellikle idiopatik akut anterior üveitte belirgindir.¹⁵⁹ Moleküler benzerlik bu hastalığın patogeneğinde de suçlanmıştır.¹⁶⁰

2.5.2.5. Helikobakter pylori ve Oküler Adneksiyal MALT Lenfoma

Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, non-hodgkin ektranodal lenfoma özelliği gösteren bir lenfoma türüdür. Oküler adneksiyal lenfoma kadın predominansı gösterir.¹⁶¹ Orbital, konjonktival ve lakrimal gland tutulumu yapabilir. Histolojik kesitlerde marjinal zon B-hücreleri ve infiltratif T-hücreleri ile karakterizedir.¹⁶² Hastalığın kliniği tutulum bölgesine bağlıdır. %25 hastada konjonktiva tutulumu, %75 hastada intra-orbital kitle mevcuttur. %10 - %15 vakada bilateral tutulum gözlenir.¹⁶¹

İntraorbital tutulum olan vakalar ekzoftalmus, palpable kitle, göz kapağı ptozisi, diplopi, epifora ve göz hareketlerinde kısıtlılık şikayeti ile gelir.¹⁶³ Klinik yavaş progresyon gösteren, normal göz içi yapıları iten, ağrısız kitle şeklindedir. İnflamatuvar semptomların eşlik ettiği akut gelişen tablo şeklinde de ortaya çıkabilir.¹⁶⁴

Gastrik MALT lenfoma bu ajanın lokal gastrik enfeksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bakterinin mide asiditesinden kaçmak için ürettiği amonyak, mide epiteli üzerine sitotoksik etki gösterir.¹⁶⁵

Hp ile enfekte bireylerde %10 oranında peptik ülser, %1-3 oranında gastrik adenokanser gelişimi görülür. %0.1 den daha az hastada ise MALT lenfoma ortaya

çıkarm.¹⁶⁶ Gastrik epitelyum ve Hp arasındaki yakın ilişki transkripsiyon faktörleri ve proinflatuar kemokinlerin aracılık ettiği immün-inflatuar yanıtı neden olur.¹⁶⁷ Zamanla şiddetlenen bu yanıt immün sistemin diğer hücrelerinin yanı sıra B hücrelerinin gelişimini de uyarır. Dahası sitokin ve büyüme faktörlerinin aracılık ettiği hücre apoptozisine neden olur.¹⁶⁸ Kronik mukozal inflamasyon atrofi, metaplazi ve displazinin aracılık ettiği karsinogenezele sonuçlanır.¹⁶⁹

Genetik yatkınlığı olan bireylerde Hp aracılı MALT lenfoma görülebildiği öne sürülmüştür. Bu bireylerde B hücrelerinin kronik stimülasyonu, antijen bağımlı hücre yanıtının bozularak antijen bağımsız hücre yanıtının oluşması ve sonuçta proliferasyonun kontrolünde kayıp etyopatogenezele suçlanmaktadır.¹⁷⁰ MALT lenfoma saptanan bu hastalarda %10 - %20 oranında Hp eradikasyonu yapılsa dahi geri dönüş sağlanamamaktadır.¹⁷¹ Okuler adneksial MALT lenfomanın Hp ile olan ilişkisine dair birkaç adet yayın mevcut olsa da, bu ilişkinin mevcudiyeti için çelişkili sonuçların olduğu aşıkardır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTA ve GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ

Bu prospektif çalışmaya gastriti tanısı alan 52 çocuk hasta dahil edildi. Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih-no 23/3/2018-5) Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm olguların en az 1 velisinden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.¹⁷²

H.pylori'ye bağlı gastrit saptanan çocuk hastalar, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniği'ne Mart 2018 ve Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran 18 yaş altı olan hastalardan; kontrol grubundaki hastalar ise gastrik semptomları olmasına rağmen etyolojik faktörün H.pylori dışındaki nedenler olduğu saptanan, aynı tarihlerde aynı birime başvuran, 18 yaş altı hastalardan seçildi. Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniğinde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsi sonucunda gastrit etyolojisi H.pylori veya H.pylori dışı olarak sınıflandırılan hastalar, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde muayene edildi. Yapılan detaylı muayene sonrasında ileri araştırmalar için tetkikler yapıldı, gerekli oftalmolojik ölçümler alındı. Hasta sonuçları iki ayrı bağımsız gözlemci ile çift kör olarak değerlendirildi. Sonrasında hastalar pediatrik gastroenteroloji bölümünden alınan bilgiye dayanılarak gastrit etyolojisinde, etkenin H.pylori olması veya olmamasına göre 2 ayrı gruba ayrıldı.

Elli iki gastrit tanılı olgudan 27 olguda biyopsi ile konfirme edilen H. pylori enfeksiyonu tespit edildi. Yirmibeş olguda biyopsi ya da üre nefes testinde enfeksiyon saptanmadı. Gastrit tanılı olgular Grup 1 (H.pylori pozitif) ve Grup 2 (H.pylori negatif) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- 18 yaş altında olması
- Gastrit yakınması dışında herhangi bir sistemik/oftalmolojik hastalığının olmaması
- Refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik patoloji olmaması
- Refraksiyon kusurlarında sferik eşdeğerliliğin -1,25 ve +1,25 diyoptri arasında olması
- Konjenital optik sinir, maküla, koroid hastalığı olmaması (optik disk drusen, kolobom vb.)
- Herhangi bir oküler cerrahi geçirmemiş olması
- Kalıcı hasar bırakma riski olan oftalmolojik patoloji öyküsü olmaması (optik nörit, papillit, papilödem vb.)
- Düzeltilmiş göz içi basıncı < 20 mmHg olması
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/20'den düşük olmaması
- SD-OKT görüntülerini etkileyecek optik ortam kesafetinin olmaması (ileri katarakt, kornea opasitesi, vitreus opasitesi vb.).
- SD-OKT çekimine uyumlu olması
- SD-OKT görüntülemesinde çekim kalitesinin 6/10 ve üzeri olması
- Diabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olmaması, herhangi bir nedenle kronik ilaç tedavisi almaması
- Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Bölümünce yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde gastrit saptanması ve H.pylori varlığı/yokluğunun biyopsi sonucu ile raporlanmış olması

3.2. HASTA MUAYENESİ

Gastroenterolojik Muayene

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniğine karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrik yakınmalarla başvuran hastaların detaylı anamnezi alındı. Yapılan muayenelerde şüpheli olan vakalar gerekli laboratuvar tetkikleri tamamlandıktan sonra üst gastroenterolojik sistem

endoskopisi için hazırlandı. Endoskopide gastrit tespit edilen olgular H.pylori varlığı açısından biyopsi ile değerlendirildi. Gastrit etyolojisinde H.pylori saptanan ve saptanmayan hastalar medikal tedavi öncesinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine yönlendirildi. Oftalmolojik incelemesi tamamlanan hastaların bilgileri oftalmolog ile paylaşıldı. Göz hastalıkları polikliniği muayenesi sonrasında H.pylori'nin etyolojide sorumlu olduğu düşünülen hastalar 'Clarithromycin triple therapy American College of Gastroenterology (ACG)' kriterlerine uygun şekilde Klaritromisin + Amoksisilin + Proton pompa inhibitörü kombinasyonu ile tedavi edildi. H.pylori'nin etyolojide düşünülmediği hastalara ise sadece Proton pompa inhibitörü tedavisi başlandı.

Oftalmolojik Muayene

Gastrit etyolojisi bilinmeyen tüm olgulara, aynı oftalmolog tarafından Snellen eşeli ile görme keskinliği muayenesi, biyomikroskopi, Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, ve dilate fundus muayenesinden oluşan temel oftalmolojik muayene yapıldı.

Bunlara ek olarak tüm katılımcılardan OKT cihazı ile ölçümler alındı. Tüm ölçümler Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazı ile aynı oftalmolog tarafından yapıldı. Santral maküla kalınlığı, maküler küp hacmi, retinal sinir lifi tabakası kalınlığı, ganglion hücre tabakası kalınlıkları ölçüldü. Ayrıca Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazının EDI (Enhanced Depth Imaging) modu kullanılarak subfoveal, ortalama submaküler ve ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri temporonazal ve superoinferior doğrultularda 6 mm uzunluğunda radyal B taramalarla alındı. Tüm sonuçlar bağımsız iki gözlemci tarafından değerlendirildi ve gözlemciler arası korelasyon istatistiksel olarak incelendi.

Tüm SD-OKT ölçümleri sabah 9.00-11.00 saatleri arasında yapıldı. Ölçümler çalışma boyunca aynı oftalmolog tarafından yapıldı, çalışma çift kör olarak yürütüldü.

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine göre ;

Grup 1 : 27 hastanın 54 gözü

Grup 2 : 25 hastanın 50 gözü

Toplamda 52 hastanın 104 gözü çalışmaya dâhil edildi.

3.3. SD-OKT ÖLÇÜMLERİ

3.3.1. OKT ile Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) ölçümü

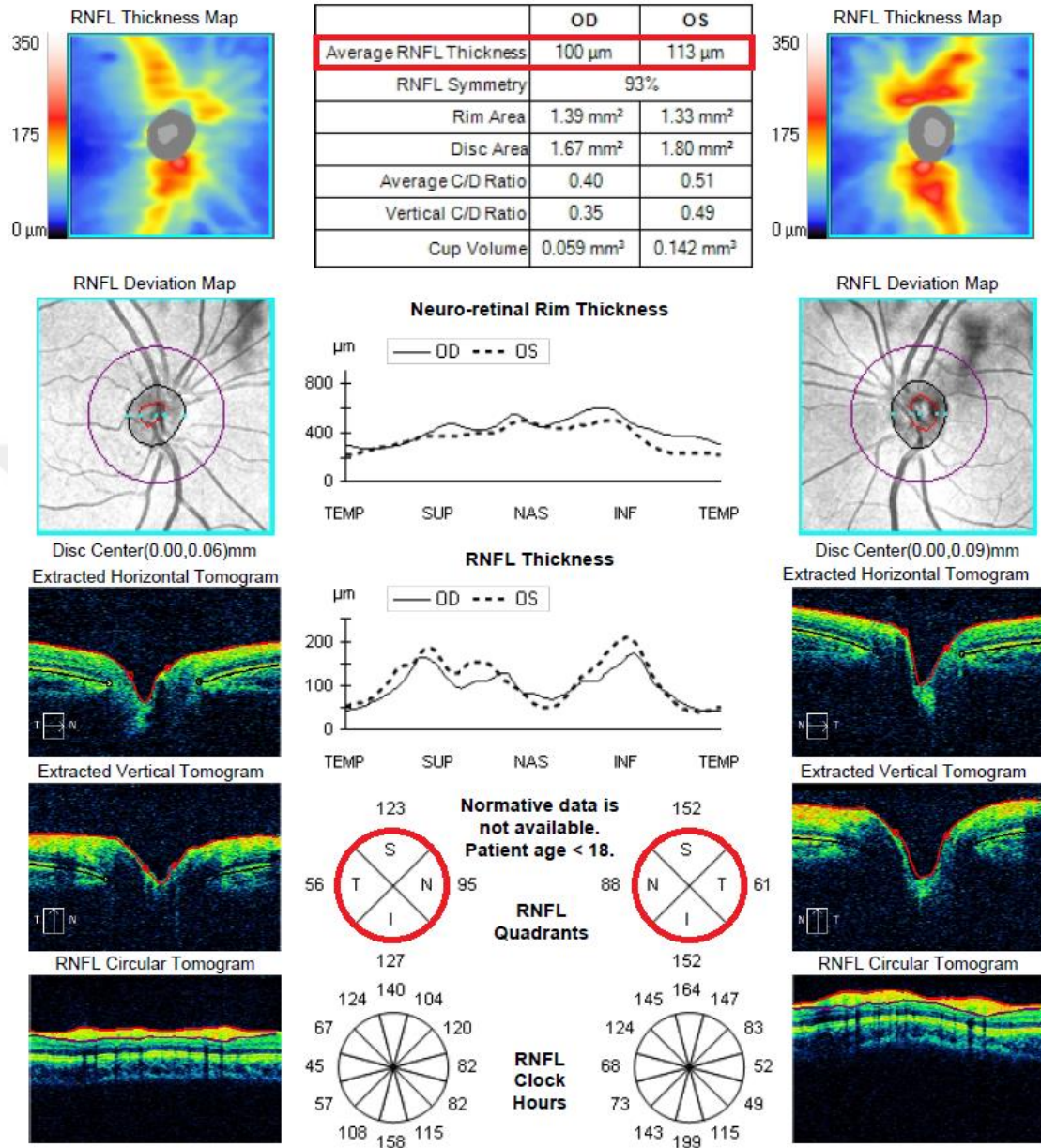
Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazı kullanılarak 'Optic Disc Cube 200x200' modunda ölçümler uygulandı. RSLT tarama sonuçları değerlendirildi.

Optik sinir merkezde kalacak şekilde 3,4 mm'lik dairesel alandan görüntü kaydı yapıldı. Retina sinir lifi tabakasına ait ölçümler cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Superior, temporal, nasal, inferior ve ortalama RSLT kalınlığı olmak üzere toplam 5 bölgeden hesaplamalar yapıldı. İstatistiksel analizde 4 sektör ve ortalama RSLT kalınlığı değerleri ayrı ayrı alındı.

Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 8/10

9/10

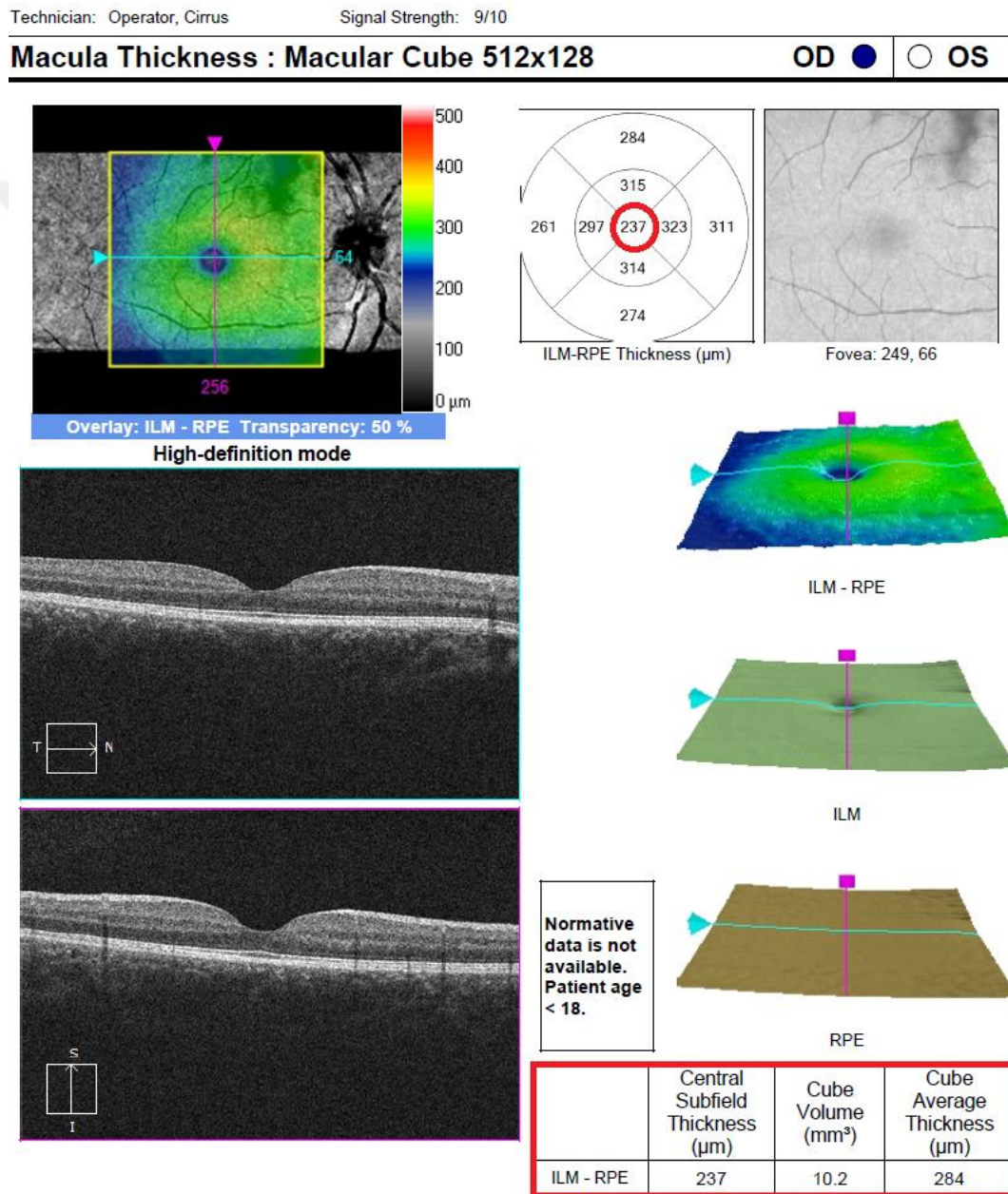
ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 OD ● OS

Şekil 9. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan birine ait olan RSLT analizi örneği

3.3.2. OKT ile Subfoveal Maküla Kalınlığı (SMK) Ölçümü

OKT ile maküla kalınlığı ölçümü için Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazı kullanıldı. ‘Macular Thickness: Macular Cube 512x128’ uygulama modu ile ölçümler yapıldı. Foveayı merkez alan çizgide

santral maküla kalınlığı değeri cihazın 1.100.0.8 sürümü ile alındı. Ölçüm sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak değerlendirildi. Retinal kalınlık değeri iç limitan membran (ILM) ve retina pigment epiteli (RPE) arasındaki mesafenin mikrometre cinsinden değeri olarak kabul edildi. Değerlendirme ekranındaki sonuçlardan ‘Santral subfoveal kalınlık’, ‘Maküler küp hacmi’ ve ‘Maküler küp ortalama kalınlığı’ değerlerine ait veriler kullanıldı.



Şekil 10. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan birine ait SMK, maküler küp hacmi ve maküler küp ortalama kalınlığı ölçümü örneği

3.3.3. OKT ile Ortalama Peripapiller Koroid Kalınlığı (PPKK) Ölçümü

Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazında 'HD Raster (1 or 5 Line)' tarama modu seçilip EDI modu açılarak ölçümler yapıldı. Daha net bir koroid sınırı elde etmek için 'HD 5 Line 6mm' modunda tek kesit butonu seçilerek yapılan ölçümler, kesit alanının doğru lokalizasyonu açısından 'HD 5 line 6mm' modundan elde edilen kesitlerdeki sonuçlar ile konfirme edildi. Her gözden ayrı ayrı optik sinir merkezde kalacak şekilde horizontal ve vertikal olarak optik sinir düzeyinde kesintiye uğrayan RPE baz alınarak, bu noktadan her 4 kadranda 500 ± 8 mikron uzaklıktan koroid kalınlığı ölçümleri manuel olarak yapıldı. Koroid kalınlığı retina pigment epitelinin hiperreflektif görüntüsünün dış kenarı ile skleranın hiperreflektif iç kısmı arasındaki mesafe olarak ölçüldü. 4 noktadan alınan ölçümlerin ortalaması ortalama PPKK değeri olarak kaydedildi.

Yapılan ölçümlere ait değerlerin ortalaması alınarak ortalama peripapiller koroidal kalınlık belirlendi. Cihaz 1.100.0.8 sürümü ile ölçümler yapıldı.

İki ayrı bağımsız gözlemci tarafından çift kör olarak yapılan ölçümler arası korelasyon istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 8/10

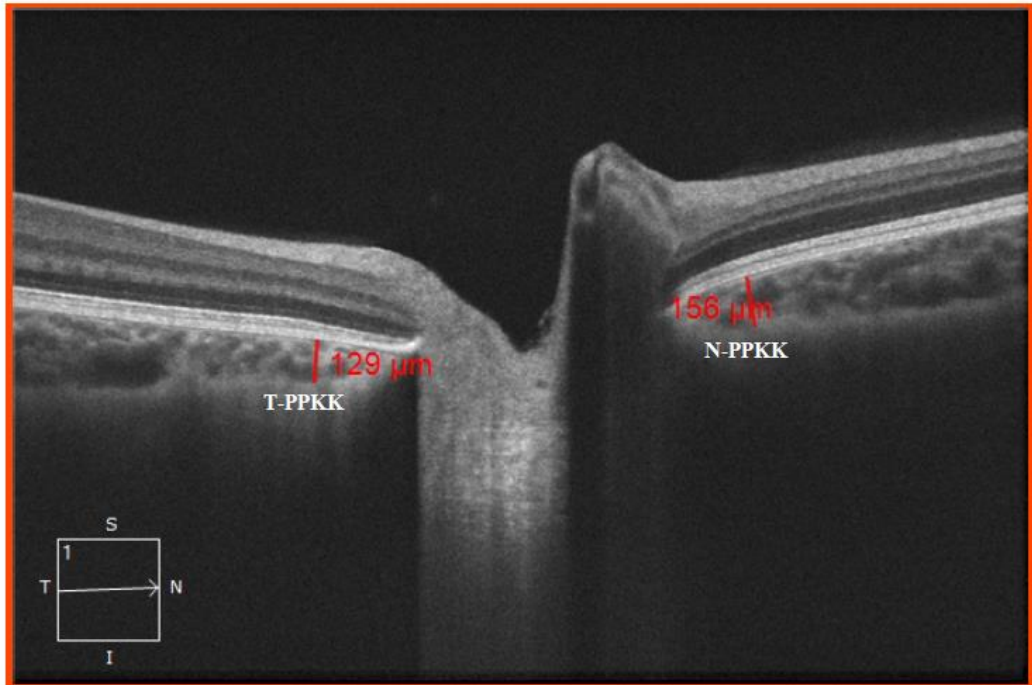
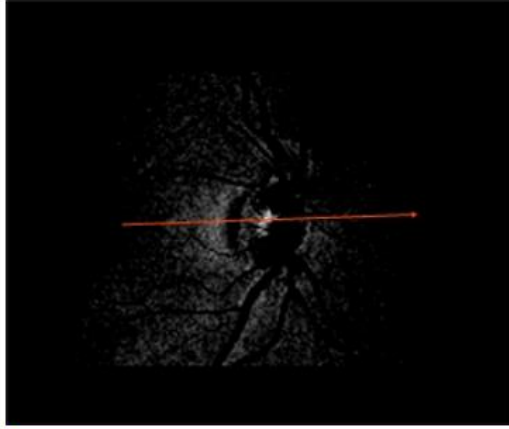
High Definition Images: HD 5 Line Raster

OD OS

Scan Angle: 2°

Spacing: 0 mm

Length: 6 mm



Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen hastalardan birine ait olan ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümü örneği: temporonazal kesit

T-PPKK : Temporal peripapiller koroid kalınlığı ölçümü

N-PPKK: Nasal peripapiller koroid kalınlığı ölçümü

Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 6/10

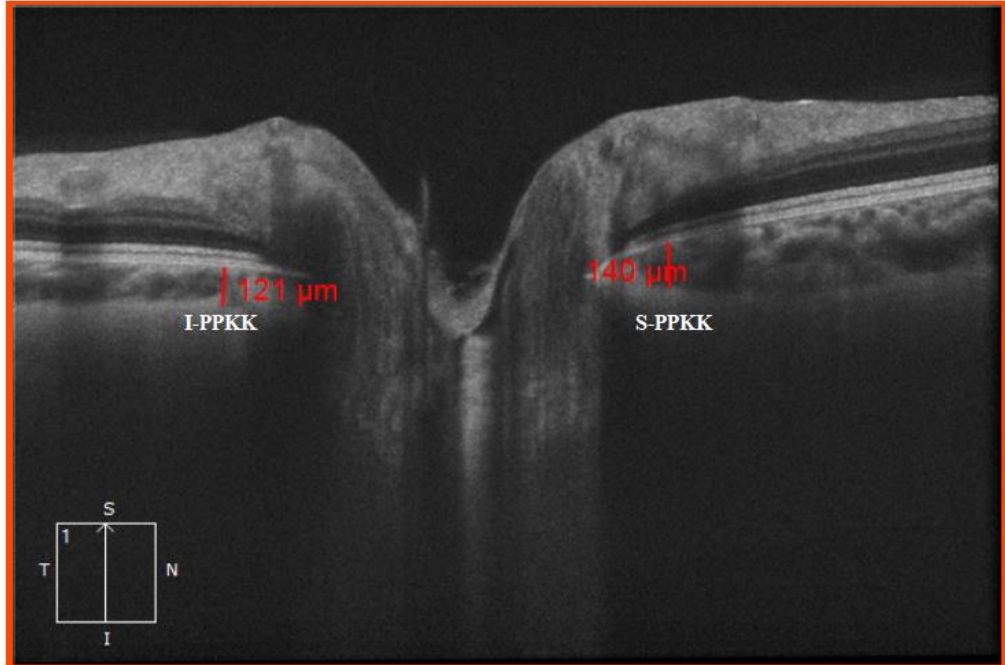
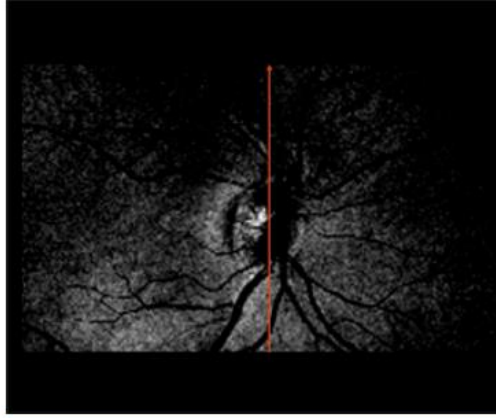
High Definition Images: HD 5 Line Raster

OD OS

Scan Angle: 90°

Spacing: 0 mm

Length: 6 mm



Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen hastalardan birine ait olan ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümü örneği: inferosuperior kesit

I-PPKK : İnférieur peripapiller koroid kalınlığı ölçümü

S-PPKK : Superior peripapiller koroid kalınlığı ölçümü

3.3.4. OKT ile Subfoveal Koroid Kalınlığı (SFKK) Ölçümü

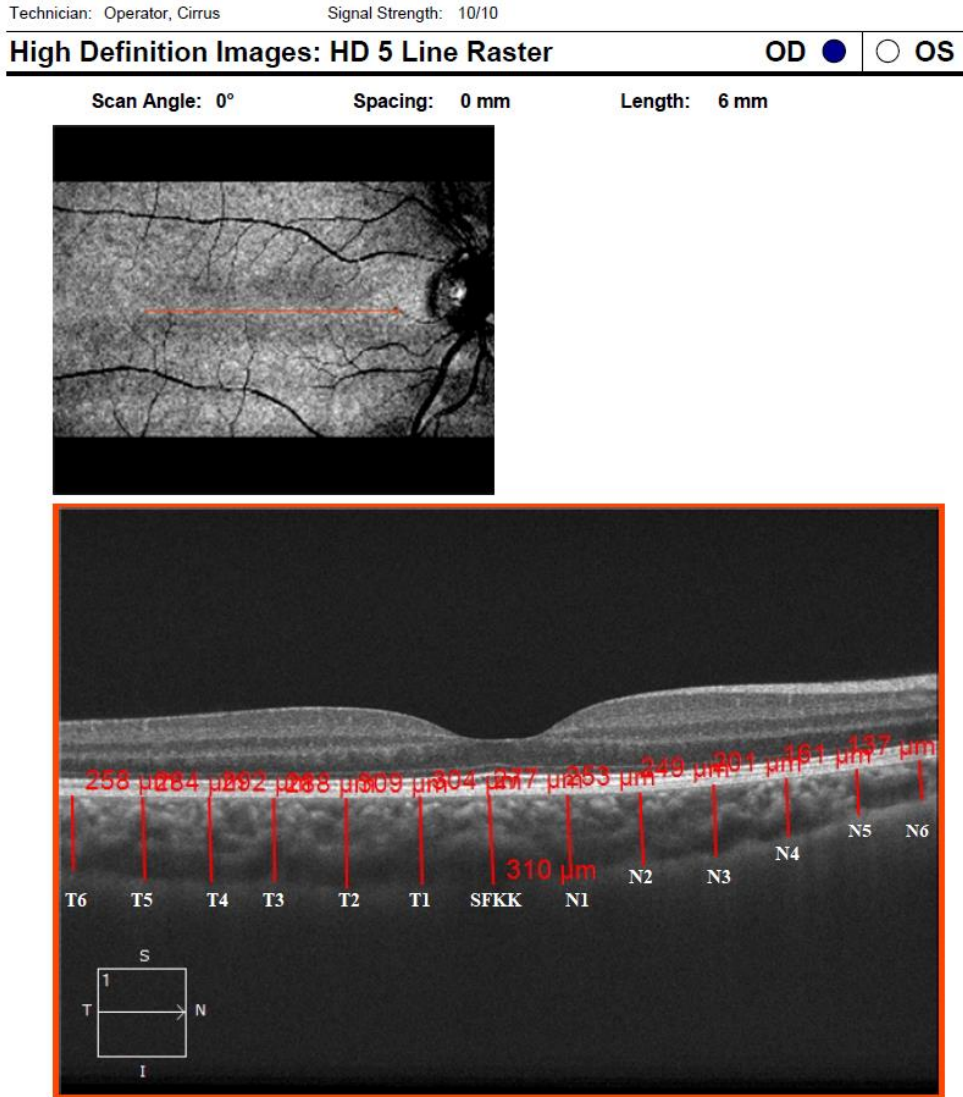
OKT ile koroid kalınlığı ölçümü Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazı ile yapıldı. Cihazın 'HD-5 Line Raster' tarama modu seçilip EDI modu açılarak ölçümler yapıldı. Daha net bir koroid sınırı elde etmek için 'HD 5 Line 6mm' modunda tek kesit butonu seçilerek yapılan ölçümler, kesit alanının doğru lokalizasyonu açısından 'HD 5 line 6mm' modundan elde edilen kesitlerdeki sonuçlar ile konfirme edildi. Cihazın 1.100.0.8 sürümü ile ölçümler alındı. Her bir göz için maküla santralinden subfoveal koroid kalınlığı ölçümü yapıldı. Koroid kalınlığı retina pigment epitelinin hiperreflektif görüntüsünün dış kenarı ile skleranın hiperreflektif iç kısmı arasındaki mesafe olarak kabul edildi. Ölçümler manuel olarak yapıldı. İki ayrı bağımsız gözlemci tarafından çift kör olarak yapılan ölçümler arası korelasyon istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

3.3.4. OKT ile Ortalama Submaküler Koroid Kalınlığı (OKK) Ölçümü

OKT ile koroid kalınlığı ölçümü Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) cihazı ile yapıldı. Cihazın 'HD-5 Line Raster' tarama modu seçilip EDI modu açılarak ölçümler yapıldı. Daha net bir koroid sınırı elde etmek için 'HD 5 Line 6mm' modunda tek kesit butonu seçilerek yapılan ölçümler, kesit alanının doğru lokalizasyonu açısından 'HD 5 line 6mm' modundan elde edilen kesitlerdeki sonuçlar ile konfirme edildi. Cihazın 1.100.0.8 sürümü ile ölçümler alındı. Literatürde farklı çalışmalarda farklı metodlar ile yapılmış ortalama maküler koroid kalınlığı ölçüm metodları tanımlanmış olması nedeniyle, yapılan ölçümlerin daha doğru sonuç vermesi için her bir göz için sadece horizontal değil, vertikal kadrantlardaki ölçüm değerleri de dikkate alındı. Tenlik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece horizontal kesitte 500 mikron ve 3000 mikrondan yapılan, toplamda 5 noktadan elde edilen ölçümün ortalamasının kullanıldığı model yerine, yine literatürde kabul görmüş olan ve daha fazla ölçümün hem horizontal hem de vertikal planda değerlendirildiği başka bir model geliştirilerek kullanıldı.¹⁷³ Her bir göz için subfoveal ölçümlerinin yanı sıra objektif değerlendirmeyi daha da iyileştirmek açısından maküla temporalinden, nasalinden, superiorundan ve inferiorundan 500 µm - 1000 µm - 1500 µm - 2000 µm - 2500 µm - 3000 µm mesafeden koroid kalınlığı ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümlerde

belirlenen aralıklar 500 ± 8 μm şeklinde manuel olarak ayarlandı. Koroid kalınlığı retina pigment epitelinin hiperreflektif görüntüsünün dış kenarı ile skleranın hiperreflektif iç kısmı arasındaki mesafe olarak kabul edildi. Koroid kalınlığı ölçümleri manuel olarak yapıldı. Toplamda superior, inferior, nazal ve temporalden ölçüm yapılan 25 noktanın ortalaması alınarak ortalama submakuler koroid kalınlığı (OKK) değeri hesaplandı. İki ayrı bağımsız gözlemci tarafından çift kör olarak yapılan ölçümler arasındaki korelasyon istatistiksel analiz ile değerlendirildi.





Şekil 13. OKT ile subfoveal koroid kalınlığı ve submakuler ortalama koroidal kalınlık (OKK) kalınlığı ölçümü örneği: temporonazal kesit

SFKK: subfoveal koroid kalınlığı

T1 : makülanın 500 µm temporalı

T2 : makülanın 1000 µm temporalı

T3 : makülanın 1500 µm temporalı

T4 : makülanın 2000 µm temporalı

T5 : makülanın 2500 µm temporalı

T6 : makülanın 3000 µm temporalı

N1 : makülanın 500 µm nasali

N2 : makülanın 1000 µm nasali

N3 : makülanın 1500 µm nasali

N4 : makülanın 2000 µm nasali

N5 : makülanın 2500 µm nasali

N6 : makülanın 3000 µm nasali

Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 10/10

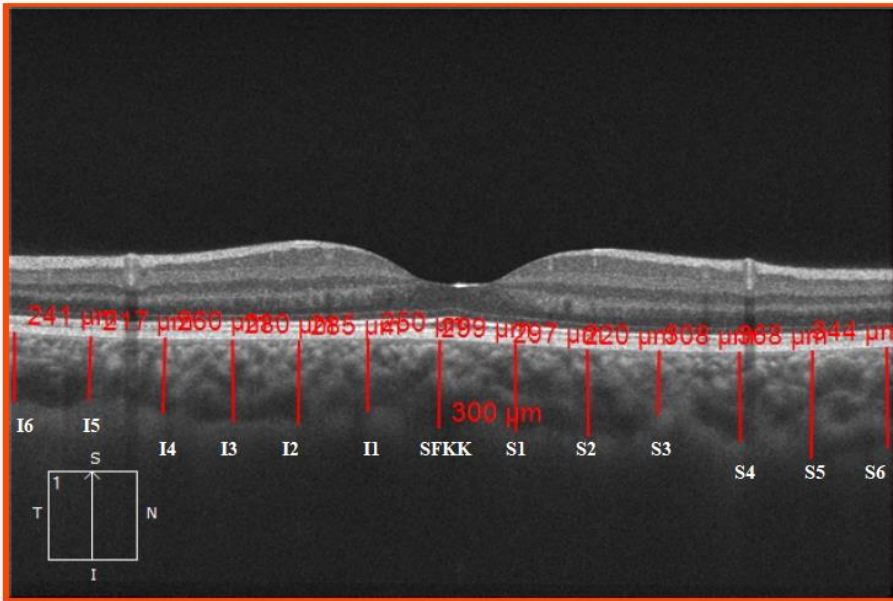
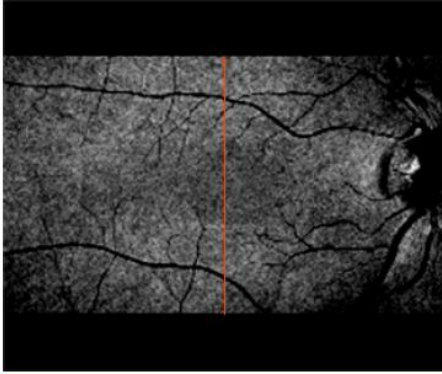
High Definition Images: HD 5 Line Raster

OD OS

Scan Angle: 90°

Spacing: 0 mm

Length: 6 mm



Şekil 14. OKT ile subfoveal koroid kalınlığı ve submakuler ortalama koroidal kalınlık (OKK) kalınlığı ölçümü örneği: inferosuperior kesit

SFKK: subfoveal koroid kalınlığı

İ1 : makülanın 500 µm inferioru

İ2 : makülanın 1000 µm inferioru

İ3 : makülanın 1500 µm inferioru

İ4 : makülanın 2000 µm inferioru

İ5 : makülanın 2500 µm inferioru

İ6 : makülanın 3000 µm inferioru

S1 : makülanın 500 µm superioru

S2 : makülanın 1000 µm superioru

S3 : makülanın 1500 µm superioru

S4 : makülanın 2000 µm superioru

S5 : makülanın 2500 µm superioru

S6 : makülanın 3000 µm superioru

3.3.5. OKT ile Ganglion Hücre Kalınlığı Ölçümü

Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Version 8.1.0.117) yazılımında bulunan ganglion hücre analizi (GHA), 512x128 maküler küp analizindeki veriyi kullanarak ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (IPT) kalınlıkları toplamını ölçmektedir. GHA ekranında 6mm x 6mm alanda GHT+IPT kompleksi kalınlığını gösteren kalınlık haritası mevcuttur. Bunun yanı sıra GHT+IPT kompleksi kalınlığını normatif veri ile karşılaştıran bir deviasyon haritası ve halka ile işaretli alan içindeki ortalama ve minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıklarını gösteren bir tablo vardır. Daha alt kısımda yer alan sektöryel kalınlık haritası oval halkanın üstte 3 eşit parça, altta 3 eşit parça olacak şekilde 6 bölüme ayrılmış şeklidir. Bölgesel olarak superonazal, superior, superotemporal, inferotemporal, inferior, inferonazal bölgeler olarak isimlendirilir. En altta yer alan horizontal B-taramaların üzerinde segmentasyon çizgileri ile ise GHT-RSLT sınırı ve IPT-iç nükleer tabaka sınırı işaretlenmektedir.

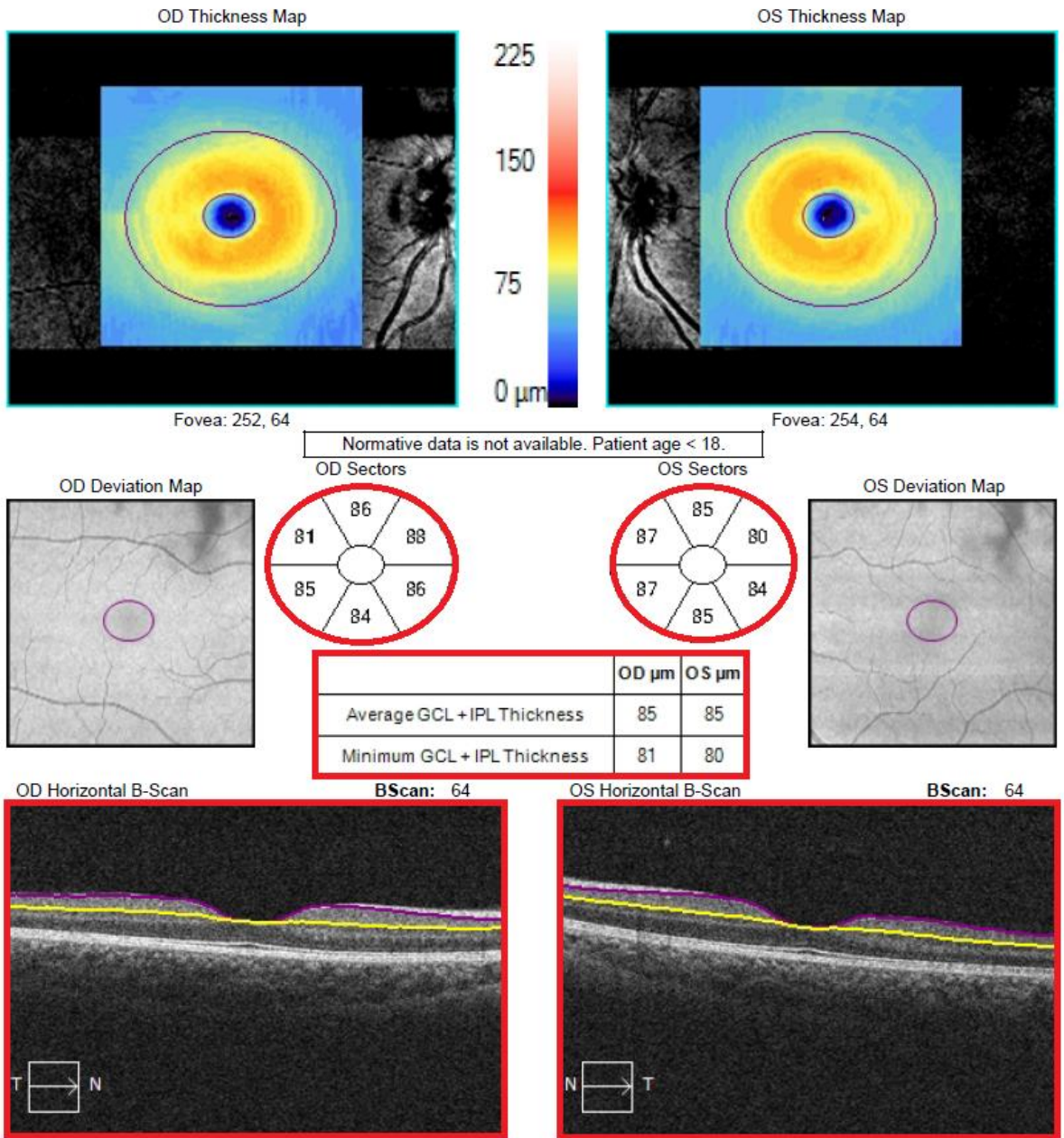
Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 10/10

8/10

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128

OD ● OS



Şekil 15. Ganglion hücre analizine ait OKT çıktısı örneği: ganglion hücre segmentasyonu, GGL+IPT kompleksi sınırlarının belirtilmesi

Çalışmada GHT+IPT kompleksi kalınlık ortalaması, minimum değeri ve 6 segmentteki kalınlık verileri kaydedildi. Kalınlık değerleri mikron (μm) olarak alındı ve sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle, varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (25.–75.) yüzdeler biçiminde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi.

Gözlemciler arasında subfoveal, ortalama submaküler ve ortalama peripapiller koroidal kalınlık ölçümlerinin uyumlu (tutarlı) olup olmadığı Sınıfıçı Korelasyon Katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırıldı.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi.

2x2'lik çapraz tablolarda beklenen frekansın 5'in altında olduğu durumda Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testi, 5-25 arasında olması halinde ise Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanılarak kategorik veriler değerlendirildi.

Gruplar içerisinde klinik ölçümlere ait ortalama değerler yönünden sağ ve sol taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bağımlı t testiyle incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı klinik ölçümler yönünden farkın önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için mevcut çalışmada Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

H.pylori pozitif olan grup (Grup1) ile H.pylori negatif olan grup (Grup2) arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,428$). Grup içi kız/erkek dağılımı kız gönüllüler lehine yüksek saptanmıştır. Fakat gruplar arasında kız ve erkeklerin dağılımı da istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,999$).

HP pozitif olan grup ile HP negatif olan grup arasında yapılan muayeneye ait biyomikroskopik bulgular, fundus bulguları ve ek özellik (ek hastalık) yönünden de anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	H.pylori pozitif (n=27)	H.pylori negatif (n=25)	p-değeri
Yaş (yıl)	13 (10-15)	12 (10-14,5)	0,428†
Cinsiyet			0,999‡
<i>Erkek</i>	8 (%29,6)	7 (%28,0)	
<i>Kız</i>	19 (%70,4)	18 (%72,0)	

† Mann Whitney U testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi,

H.pylori pozitif olan grup (Grup 1) içerisinde ortalama göz içi basıncı (GİB) düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,934$). H.pylori negatif olan grup (Grup 2) içerisinde de ortalama GİB düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,096$). H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GİB düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,364$; $p=0,636$ ve $p=0,468$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde ortalama sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,449$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de ortalama sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,763$). H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve

ortalama sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,627$; $p=0,688$ ve $p=0,752$).

Tablo 2. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların GİB ve sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri

	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
GİB				
<i>H.pylori</i> pozitif	16 (14-17)	15 (14-17)	0,934	15,5 (14-17,5)
<i>H.pylori</i> negatif	15 (14-16)	15 (14-16,5)	0,096	14,5 (14-16,25)
p-değeri ‡	0,364	0,636		0,468
Sferik eşdeğer refraksiyon ölçümleri				
<i>H.pylori</i> pozitif	0,0 (-0,5 – 0,25)	0,0 (-0,5 – 0,25)	0,449	0,0 (-0,375 – 0,375)
<i>H.pylori</i> negatif	0,0 (-0,375 – 0,0)	0,0 (-0,375 – 0,0)	0,763	0,0 (-0,3125 – 0,0)
p-değeri ‡	0,627	0,688		0,752

† *H.pylori* pozitif ve *H.pylori* negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ HP pozitif ve HP negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sağ, sol ve ortalama subfoveal koroidal kalınlık ölçümleri yönünden 1. ve 2. gözlemcinin yapmış olduğu ölçümler arasında istatistiksel açıdan oldukça yüksek uyum saptandı ($p<0,001$). Sağ, sol ve ortalama submaküler koroidal kalınlık ölçümleri yönünden 1. ve 2. gözlemcinin yapmış olduğu ölçümler arasında istatistiksel açıdan oldukça yüksek uyum saptandı ($p<0,001$). Sağ, sol ve ortalama peripapiller koroidal

kalınlık ölçümleri yönünden 1. ve 2. gözlemcinin yapmış olduğu ölçümler arasında istatistiksel açıdan oldukça yüksek uyum saptandı ($p<0,001$).

Tablo 3. Lokalizasyonlara göre gözlemciler arası uyum düzeyleri – güvenirlilik sonuçları

	Sağ taraf	Sol taraf	Ortalama
Subfoveal koroidal kalınlık			
<i>1.Gözlemci</i>	373,9±93,7	376,6±87,9	375,3±86,8
<i>2.Gözlemci</i>	372,0±93,4	373,3±92,4	372,7±89,0
<i>Sınıfıçı korelasyon katsayısı</i>	0,998	0,992	0,998
<i>%95 Güven aralığı</i>	0,996-0,999	0,979-0,997	0,994-0,999
<i>p-değeri †</i>	<0,001	<0,001	<0,001
Submaküler ortalama koroidal kalınlık			
<i>1.Gözlemci</i>	321,1±78,8	311,7±72,5	316,4±74,5
<i>2.Gözlemci</i>	321,0±79,1	312,2±73,3	316,6±73,7
<i>Sınıfıçı korelasyon katsayısı</i>	0,999	0,999	0,999
<i>%95 Güven aralığı</i>	0,997-0,999	0,998-1,000	0,999-1,000
<i>p-değeri †</i>	<0,001	<0,001	<0,001
Peripapiller koroidal kalınlık			
<i>1.Gözlemci</i>	170,2±57,3	175,8±53,8	173,0±53,8
<i>2.Gözlemci</i>	169,5±57,1	175,5±53,2	172,5±53,2
<i>Sınıfıçı korelasyon katsayısı</i>	0,999	0,998	0,999
<i>%95 Güven aralığı</i>	0,998-1,000	0,995-0,999	0,998-1,000
<i>p-değeri †</i>	<0,001	<0,001	<0,001

H.pylori pozitif olan grup içerisinde ortalama RSLT kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,110$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de ortalama RSLT kalınlığı düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,724$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ göz, sol göz ve genel ortalama RSLT düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,047$; $p=0,074$ ve $p=0,068$).

H.pylori pozitif olan grup (Grup1) içerisinde superior RSLT kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,456$). H.pylori negatif olan grup (Grup2) içerisinde de superior RSLT düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,235$).

Grup1 ile Grup2 arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama superior RSLT kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,026$; $p=0,193$ ve $p=0,062$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ göz, sol göz ve ortalama nazal RSLT kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,172$; $p=0,135$ ve $p=0,107$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde inferior RSLT düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,567$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de inferior RSLT düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,434$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ göz, sol göz ve ortalama inferior RSLT kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,833$; $p=0,283$ ve $p=0,621$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde temporal RSLT kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,115$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de temporal RSLT kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,366$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ göz, sol göz ve ortalama temporal RSLT kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,570$; $p=0,458$ ve $p=0,452$).

Tablo 4. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların RSLT kalınlık ölçümleri

	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
Ortalama				
<i>H.pylori pozitif</i>	100,0 (91,0-112,0)	98,0 (92,0-109,0)	0,110	99,0 (92,0-110,5)
<i>H.pylori negatif</i>	94,0 (90,0-99,5)	93,0 (89,0-101,0)	0,724	93,5 (90,5-100,0)
p-değeri ‡	0,047	0,074		0,068
Superior				
<i>H.pylori pozitif</i>	131,0 (118,0-145,0)	129,0 (120,0-142,0)	0,456	131,5 (120,5-138,5)
<i>H.pylori negatif</i>	123,0 (112,5-132,0)	126,0 (112,0-136,0)	0,235	127,0 (113,0-133,0)
p-değeri ‡	0,026	0,193		0,062
Nazal				
<i>H.pylori pozitif</i>	74,0 (69,0-88,0)	71,0 (65,0-83,0)	0,012	72,0 (67,0-87,0)
<i>H.pylori negatif</i>	70,0 (67,0-80,5)	65,0 (61,5-76,0)	0,019	68,0 (65,2-77,5)
p-değeri ‡	0,172	0,135		0,107
Inferior				
<i>H.pylori pozitif</i>	128,0 (107,0-147,0)	125,0 (113,0-146,0)	0,567	126,5 (109,5-148,0)
<i>H.pylori negatif</i>	124,0 (113,0-133,5)	117,0 (113,0-133,0)	0,434	122,0 (112,7-134,0)
p-değeri ‡	0,833	0,283		0,621
Temporal				
<i>H.pylori pozitif</i>	68,0 (60,0-73,0)	65,0 (60,0-75,0)	0,115	67,0 (61,5-74,0)
<i>H.pylori negatif</i>	67,0 (58,0-73,5)	64,0 (58,5-70,0)	0,366	66,5 (58,5-70,7)
p-değeri ‡	0,570	0,458		0,452

† H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon işaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ HP pozitif ve HP negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

H.pylori pozitif olan grup içerisinde santral subfoveal maküla kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,041$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de santral subfoveal maküla kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,579$).

Grup1 ile Grup2 arasında sırasıyla; sağ, sol ve santral subfoveal maküla kalınlıkları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,284$; $p=0,215$ ve $p=0,243$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde sağ tarafa göre sol taraftaki maküler küp hacmi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). H.pylori negatif olan grup içerisinde ise maküler küp hacmi yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,212$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve maküler küp hacmi yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,740$; $p=0,222$ ve $p=0,369$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde maküler küp ortalama kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,170$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de maküler küp ortalama kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,593$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve genel maküler küp ortalama kalınlıkları Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,473$; $p=0,356$ ve $p=0,401$).

Tablo 5. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların santral subfoveal maküla kalınlığı, maküler küp hacmi ve maküler küp ortalama kalınlıkları

	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
Santral subfoveal maküla kalınlığı				
<i>H.pylori pozitif</i>	246,3±15,6	248,0±14,9	0,041¶	247,1±15,1
<i>H.pylori negatif</i>	240,2±23,7	241,0±23,6	0,579¶	240,6±23,4
p-değeri ‡	0,284#	0,215#		0,243#
Maküler küp hacmi				
<i>H.pylori pozitif</i>	10,1 (9,8-10,4)	10,3 (9,9-10,5)	0,008\$	10,2 (9,8-10,4)
<i>H.pylori negatif</i>	10,2 (9,9-10,2)	10,2 (9,9-10,3)	0,212\$	10,2 (9,9-10,2)
p-değeri ‡	0,740Δ	0,222Δ		0,369Δ
Maküler küp ortalama kalınlığı				
<i>H.pylori pozitif</i>	281,8±12,1	283,1±12,4	0,170¶	282,5±12,0
<i>H.pylori negatif</i>	279,6±10,2	280,1±10,9	0,593¶	279,8±10,3
p-değeri ‡	0,473#	0,356#		0,401#

† H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Bağımlı t-testi, \$ Wilcoxon İşaret testi, # Student's t testi, Δ Mann Whitney U testi.

H.pylori pozitif olan grup içerisinde ortalama ganglion hücre kompleksi (ganglion hücre tabakası (GHT) + iç pleksiform tabaka (IPT)) kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,496$). H.pylori negatif olan grup içerisinde ise sağ tarafa göre sol taraftaki ortalama GHT+IPT kompleksi kalınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$).

H.pylori pozitif olan grup (Grup1) ile H.pylori negatif olan grup (Grup2) arasında sırasıyla; sağ, sol ve genel ortalama GHT+IPT kompleksi kalınlıkları yönünden

Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,479$; $p=0,887$ ve $p=0,671$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,318$). *H.pylori* negatif olan grup içerisinde de minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,836$).

H.pylori pozitif olan grup ile *H.pylori* negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıkları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,783$; $p=0,353$ ve $p=0,458$).

Tablo 6. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların ortalama GHT+IPT kompleksi ve minimum GHT+IPT kompleksi kalınlıkları

	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
Ortalama GHT+IPT kompleksi kalınlığı				
<i>H.pylori</i> pozitif	84,8±6,2	85,0±5,9	0,496¶	84,9±6,0
<i>H.pylori</i> negatif	83,7±5,2	84,8±6,1	0,010¶	84,2±5,6
p-değeri ‡	0,479#	0,887#		0,671#
Minimum GHT+IPT kompleksi kalınlığı				
<i>H.pylori</i> pozitif	82,0 (79,0-85,0)	83,0 (80,0-85,0)	0,318\$	82,5 (80,0-85,0)
<i>H.pylori</i> negatif	83,0 (77,0-85,0)	82,0 (78,0-85,0)	0,836\$	82,0 (77,5-85,0)
p-değeri ‡	0,783Δ	0,353Δ		0,458Δ

† *H.pylori* pozitif ve *H.pylori* negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ *H.pylori* pozitif ve *H.pylori* negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Bağımlı t-testi, \$ Wilcoxon İşaret testi, # Student's t testi, Δ Mann Whitney U testi.

H.pylori pozitif olan grup içerisinde GHT+IPT kompleksi superior sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,949$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de GHT+IPT kompleksi superior sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,085$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi superior sektör kalınlığı yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,461$; $p=0,629$ ve $p=0,866$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde GHT+IPT kompleksi superonazal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,323$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de GHT+IPT kompleksi superonazal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,053$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi superonazal sektör kalınlığı yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,272$; $p=0,729$ ve $p=0,661$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde GHT+IPT kompleksi inferionazal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,631$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de GHT+IPT kompleksi inferionazal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,249$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi inferionazal sektör kalınlığı yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,612$; $p=0,936$ ve $p=0,765$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde GHT+IPT kompleksi inferior sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,921$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de GHT+IPT kompleksi inferior sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,107$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi inferior sektör kalınlığı yönünden Bonferroni

Düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,771$; $p=0,293$ ve $p=0,491$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde GHT+IPT kompleksi inferotemporal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,396$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de GHT+IPT kompleksi inferotemporal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,218$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi inferiotemporal sektör kalınlığı yönünden Bonferroni Düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,757$; $p=0,271$ ve $p=0,484$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde sağ tarafa göre sol taraftaki GHT+IPT kompleksi superotemporal sektör kalınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,016$). HP negatif olan grup içerisinde ise GHT+IPT kompleksi superotemporal sektör kalınlığı yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,062$).

H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama GHT+IPT kompleksi superotemporal sektör kalınlığı yönünden Bonferroni Düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,770$; $p=0,806$ ve $p=0,783$).

Tablo 7. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların sektöriyel bazda GHT+IPT kompleksi ölçümlerinin değerlendirilmesi

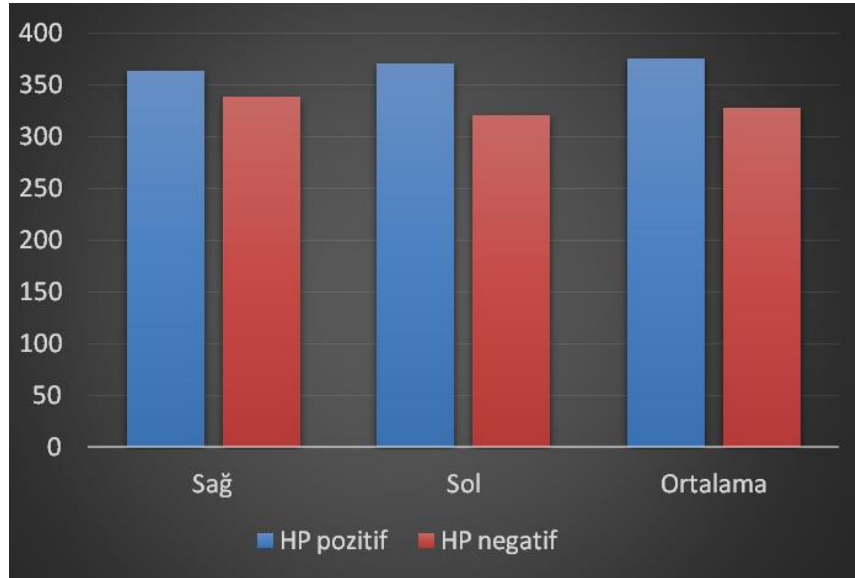
	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
GHT+IPT kompleksi superior				
<i>HP pozitif</i>	85,6±6,3	85,6±6,1	0,949	85,6±6,1
<i>HP negatif</i>	84,2±6,8	86,4±5,8	0,085	85,3±5,5
p-değeri ‡	0,461	0,629		0,866
GHT+IPT kompleksi superonazal				
<i>HP pozitif</i>	86,5±6,6	85,9±6,1	0,323	86,2±6,2
<i>HP negatif</i>	84,3±7,9	86,6±7,0	0,053	85,4±6,9
p-değeri ‡	0,272	0,729		0,661
GHT+IPT kompleksi inferonazal				
<i>HP pozitif</i>	85,4±6,5	85,7±6,6	0,631	85,6±6,5
<i>HP negatif</i>	84,6±5,9	85,5±6,5	0,249	85,0±5,8
p-değeri ‡	0,612	0,936		0,765
GHT+IPT kompleksi inferior				
<i>HP pozitif</i>	84,7±7,5	84,7±6,5	0,921	84,7±6,7
<i>HP negatif</i>	84,1±5,8	82,9±6,1	0,107	83,5±5,7
p-değeri ‡	0,771	0,293		0,491
GHT+IPT kompleksi inferotemporal				
<i>HP pozitif</i>	84,6±6,7	85,0±6,3	0,396	84,8±6,4
<i>HP negatif</i>	84,0±7,0	83,1±5,8	0,218	83,6±6,2
p-değeri ‡	0,757	0,271		0,484
GHT+IPT kompleksi superotemporal				
<i>HP pozitif</i>	81,8±6,2	83,0±5,5	0,016	82,4±5,7
<i>HP negatif</i>	82,3±5,3	83,4±6,1	0,062	82,8±5,5
p-değeri ‡	0,770	0,806		0,783

† H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Student's t-testi, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

H.pylori pozitif olan grup (Grup1) içerisinde subfoveal koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,692$). H.pylori negatif olan grup (Grup2) içerisinde de subfoveal koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,527$). Grup1 ile Grup2 arasında sağ göz subfoveal koroidal kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0,122$), H.pylori negatif olan gruba göre H.pylori pozitif olan grupta sırasıyla; sol ve ortalama subfoveal koroidal kalınlık düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,016$ ve $p=0,042$) (bkz. Şekil 16).

Tablo 8. H.pylori pozitif grup ile H.pylori negatif gruba ait subfoveal koroid kalınlığı değerleri

	Sağ göz subfoveal koroidal kalınlık	Sol göz subfoveal koroidal kalınlık	Ortalama subfoveal koroidal kalınlık
H.pylori pozitif	364	371	376
H.pylori negatif	339	321	328



Şekil 16. H.pylori pozitif grup ile H.pylori negatif grup arasında subfoveal koroid kalınlığı değerlerinin sol göz ve ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olduğu görülmekte

H.pylori pozitif olan grup içerisinde submaküler ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,722$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de submaküler ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,174$). H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama maküler ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,374$; $p=0,082$ ve $p=0,206$).

H.pylori pozitif olan grup içerisinde peripapiller ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,501$). H.pylori negatif olan grup içerisinde de peripapiller ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,277$). H.pylori pozitif olan grup ile H.pylori negatif olan grup arasında sırasıyla; sağ, sol ve ortalama peripapiller ortalama koroidal kalınlık düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,223$; $p=0,280$ ve $p=0,327$).

Tablo 9. Gruplara ve lokalizasyona göre olguların subfoveal, submaküler ortalama ve peripapiller koroidal kalınlık ölçümleri

	Sağ taraf	Sol taraf	p-değeri †	Ortalama
Subfoveal koroidal kalınlık				
<i>H.pylori pozitif</i>	364,0 (320,0-432,0)	371,0 (330,0-457,0)	0,692	376,0 (315,5-431,0)
<i>H.pylori negatif</i>	339,0 (293,0-372,0)	321,0 (304,5-360,5)	0,527	328,0 (297,75-367,0)
p-değeri ‡	0,122	0,016		0,042
Submaküler ortalama koroidal kalınlık				
<i>H.pylori pozitif</i>	297,0 (269,0-342,0)	318,0 (270,0-344,0)	0,722	318,0 (270,0-344,0)
<i>H.pylori negatif</i>	297,0 (265,0-325,0)	281,0 (264,5-303,0)	0,174	289,0 (263,75-310,75)
p-değeri ‡	0,374	0,082		0,206
Peripapiller ortalama koroidal kalınlık				
<i>H.pylori pozitif</i>	164,0 (132,0-191,0)	167,0 (145,0-185,0)	0,501	166,5 (138,5-185,0)
<i>H.pylori negatif</i>	148,0 (126,0-173,5)	149,0 (115,5-178,0)	0,277	148,5 (122,5-186,25)
p-değeri ‡	0,223	0,280		0,327

† H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ H.pylori pozitif ve H.pylori negatif grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Sağ ve sol taraflar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ortalama kolonunda yapılan karşılaştırmalarda p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Hp dünyada yaygın görülen gastrointestinal enfeksiyon ajanlarından biridir.¹⁷⁴ Bu ajanın hem midede, hem de mide dışında patolojilere yol açtığı ve toplumda yüksek sıklıkta taşıyıcılığı bulunduğu bilinmektedir.¹⁷⁵ Hp'nin etyolojisinde rol aldığı en sık görülen mide hastalıkları gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve primer gastrik lenfomadır.^{176,177}

Hp'nin literatürde tanımlanmış en yaygın mide dışı ilişkisi vasküler tutulumu neden olmasıdır.¹⁷⁸ Bunun dışında cilt hastalıkları¹⁷⁹, büyüme geriliği¹⁸⁰, otoimmünite¹⁸¹, geç menarş¹⁸², demir eksikliği anemisi¹⁸³, diabetes mellitus¹⁸⁴, hepatik ensefalopati¹⁸⁵, ani bebek ölümü sendromu¹⁸⁶ gibi tablolarla ilişkisini ortaya koyan yayınlar da mevcuttur.

Hp'nin gastrik kolonizasyonunun inflamatuvar ve immün yanıtı uyararak mide dışı patolojilere neden olabileceği düşünülmektedir. Bu tablonun oluşumunda sadece kolonizasyon değil bakterinin virulansı ve dirençli suş olup olmaması da önem arz eder. Çünkü Hp lipopolisakkaridler, üreaz ve ısı şok proteini salınımı ile immün sistemi etkiler.¹⁸⁷ Bu maddeler midedeki lamina propia makrofajlarını etkileyerek T hücrelerini aktive ederler. Sonuçta IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinler ortaya çıkar.¹⁸⁷

Temelde Hp ile enfekte gastrik epitel hücrelerinden salınan interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinler ve mast hücresi degranulasyonu ile salınan histamin inflamasyona aracılık ederler.¹¹⁷ Hp ile sindirim sistemi dışı dokular arasındaki antijenik benzerlik ilişkisi nedeniyle de doku hasarı ortaya çıkabilir.¹¹⁸ Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksit türevleri inflamasyon için kilit rol oynar. Hp serum nikrik oksit düzeylerini arttırarak vazodilatasyon, inflamasyon ve immün modülasyona aracılık eder.¹¹⁹

Hp ayrıca platelet agregasyonunu da uyarır. Bu nedenle literatürde koroner arter hastalığı olanlarda miyokard infarktüsü ve idiopatik trombositopeni olgularında etyolojik ajan olarak suçlanmıştır.^{188,189}

Sistemik Hp kolonizasyon bölgeleri sadece mide mukozası değil, safra kesesi, kalın bağırsaklar, periton, oral kavite, nazal kavite, orta kulak ve gözdür.¹⁷⁷ Hp'nin oftalmolojik açıdan glokom, idiopatik SSKR, oküler adneksial MALT lenfoma, Sjögren hastalığı ve üveit ile ilişkisi olduğuna dair yayınlar vardır.³

İlginç olarak, Sacca ve arkadaşları son dönemde blefarit gibi bir lokal oküler tablonun da H.pylori enfeksiyonu ile birlikteliğini bildirmiştir.⁶ Sindirim sistemi sorunları olan hastalarda blefarit sıklığının arttığı hipotezinden yola çıkılarak planlanan Sacca ve arkadaşlarının çalışmasında, bir çok hata kaynağı olabileceği düşünülse de H.pylori enfeksiyonu ve blefarit arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır.⁶

Blefarit göz kapaklarında non-granulomatöz inflamasyon, kirpik kenarında yağlı birikimler ve bakteriyel lokalizasyon ile karakterize kronik bir hastalıktır. Blefaritin nedeni tam olarak kavranamamış olsa da etyolojide akne rozasea, kuru göz ve bakteriyel enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Blefarit tanılı hastalarda sık görülen bir dermatolojik sorun olan akne rozasea; ciltte kızarıklık, kapakta persistan eritem ve telenjiektaziler, papül-püstül oluşumu ve burun-yanaklarda vasküler genişlemelerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta sindirim sistemine ait problemlerin tabloya eşlik edebildiği de son dönemde bildirilmiştir.¹¹² Hatta H.pylori'nin akne rozasea için olası etyolojik faktör olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur.¹¹³

Ayrıca, bazı çalışmalarda Hp enfeksiyonunun akne rozasea hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olması ve Hp eradikasyonu ile akne rozase bulgularının gerilemesi de etyolojideki rolünü desteklemektedir.^{114,115,116} H.pylori'nin blefarit oluşumundaki rolü net olarak aydınlatılamamış olsa da Hp eradikasyonu yapılan hastalarda blefaritin subjektif ve objektif bulgularının özellikle genç yaş grubunda gerilediği gösterilmiştir. Fakat bu durumun Hp eradikasyonu için kullanılan tedavinin göz kapağı florası üzerine olan olumlu etkisi nedeniyle olabileceği de akılda tutulmalıdır. Kullanılan sistemik ilaçların konjonktiva ve göz kapağı üzerine olumlu etkileri olabileceği bilinmektedir. Bazı vakalarda kronik blefarit, meiboimian bez lipidleri ve kapak mikroflorası kronik blefarit yoğunluğu ile ilişkilidir. Hp tedavisi için kullanılan tetrasiklin grubu antibiyotikler lipaz aktivitesini baskılayarak serbest yağ asitleri salınımını engellerler.¹²⁰ Böylece blefarit semptomlarında gerilemeye neden olurlar.

Tüm bunlar düşünüldüğünde Hp varlığı, blefarit kliniğinin şiddeti üzerine etkisizdir fakat blefarit sıklığıyla ilişkilidir denilebilir. H.pylori sadece kronik kapak inflamasyonu ve sindirim sistemi tutulumu ile ilişkilidir. Toplumda hem Hp hem de blefaritin sık görülmesi nedeniyle bu birlikteliğin kanıtlanması konusunda daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Oftalmolojik açıdan cazibesi giderek artan bu mikroorganizma üzerine yapılan çalışmalar, özellikle bir risk faktörü olarak suçlandığı SSKR konusunda yoğunlaşmaktadır. SSKR olgularının tedavisinde H.pylori eradikasyonunun önemine vurgu yapan yazarlar vardır.^{190,191}

SSKR, koryokapilleristeki bozulmaya sekonder gelişen, sıklıkla her iki gözü asimetrik tutan bir klinik durumdur.¹⁹² Ekzojen steroid kullanımı, Cushing sendromu, organ nakli, sistemik lupus eritematozus, hipertansiyon, uyku apne sendromu, gastroözofajial reflü, ilaç kullanımı gibi bazı sistemik hastalıklar ve gebelik ile SSKR arasında ilişki bulunmuştur. Son zamanlardaki bazı çalışmalarda optik koherens tomografide (OKT) koroid tabakasındaki kalınlık artışının koroid damarlarındaki erken dönem bozulmanın bir işareti olabileceği ve bunun koroid tabakasında sıvı birikimine neden olarak seröz nörosensöriyel dekolmana yol açacağı belirtilmektedir.¹⁹² İşte bu noktada Hp kolonizasyonuna bağlı salınan bazı mediatörlere bağlı ortaya çıkan vasküler endotelye hasar etyolojide suçlanan faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Koroidal inflamasyona sekonder geliştiği düşünülen ve OKT ile takibin büyük önem arz ettiği ‘Pakikoroid Hastalık Spektrumu’ denen bir hastalık grubu, günümüzde çalışmaların çok yoğunlaştığı bir seri koryoretinopati tablosunun ortak adıdır.¹⁹³ Özellikle SSKR, pakikoroid pigment epitelyopati, idiopatik polipoidal koroidal vaskülopati gibi hastalıkları kapsayan bu hastalık grubunun tümünün ortak klinik özelliği koroid kalınlığında artış olmasıdır. Bu grup hastalar içinden SSKR ve yaygın retinal epitelyopati saptananlarda Hp prevalansı %39.7-%68.75 olarak bildirilmiştir. Bu veriler ışığında; H.pylori, koroid kalınlığında artış ile seyreden pakikoroid hastalık grubuna dahil olan SSKR için bir risk faktörüdür denilebilir.¹⁹⁴

Hp’ye ait bir protein olan CagA’ya karşı immün sistemin ürettiği antiCagA antikörlerinin vasküler duvar antijenleri ile çapraz reaksiyon vermesi ve bakteriye karşı üretilen immunglobulin G, endotelyel disfonksiyon için bağımsız risk faktörüdür.¹⁹⁵

Franceschi ve arkadaşları da benzer bir çalışmada Hp'ye karşı oluşan IgG antikorları ve anti-CagA antikorlarının vasküler endotel ile çapraz reaksiyonunu endotel disfonksiyonu oluşumundaki ana faktör olarak göstermiştir.¹⁴⁷ Hp pozitif olan hastalarda oluşan endotel ve bakteri arasındaki interaksiyonlar yaygın vasküler hasar, oklüzyon ve mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olur. Bu durum koroidal mikrosirkülasyonda da ortaya çıkar ve iskemiye neden olarak SSKR tablosunu doğurabilir.⁹ Öte yandan bazı yazarlar bakteriyel enfeksiyon ajanları ile olan endotel disfonksiyonunun varlığına şüphe ile bakmaktadırlar.¹⁹⁶

Koroid kalınlığı ölçümünde daha eski yıllarda MR görüntüleri ve ultrasound görüntüleme kullanılırken, bu metodlarla elde edilen görüntülerin mikron düzeyindeki değerlendirmeler için yetersiz olduğu görülmüştür. Oftalmoloji pratiğinde OKT'nin kullanıma girmesi ile elde edilen ters görüntülerden ölçümler yapılırken, günümüzde birçok OKT cihazında mevcut olan EDİ modu ile elde edilen görüntüler manuel olarak da olsa koroid kalınlığının mikron düzeyinde ölçülebilmesine imkan vermektedir. Koroidal hastalıkların ve koroide sekonder olarak etki eden sistemik hastalıkların takibinde büyük rolü olan bu tetkik sayesinde, koroidin ve retinal tabakaların popülasyonlar arasında değişiklik gösterebilen normal değerleri de pek çok araştırmaya konu olmaya başlamıştır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, obstruktif uyku apnesi, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi hastalıklarda saptanan koroidal kalınlık artışı sistemik tablolarda ortaya çıkan koroidal kan akımındaki değişikliğin göstergesidir.^{197,198,199,200,201}

Literatürde çocuk yaş grubunda koroidal kalınlığın araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.²⁰² Park ve Oh tarafından 48 gönüllünün 48 gözünde yapılan bir normotif data oluşturulması çalışmasında çocuk yaş grubunda ortalama yaş 6.7 ± 1.9 iken, subfoveal koroid kalınlığı 346 mikrometre olarak saptanmıştır. Bu değer gönüllülerin yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.²⁰² Margolis ve Spaide tarafından yapılan başka bir çalışmada yaş ortalaması 50.4 yıl olan 30 hastanın 54 sağlıklı gözü incelenmiş, katılımcılardan foveadan geçen 6 mmlik horizontal çizgi üzerinde 500 mikron aralıklarla ölçümler yapılmıştır. Koroidal kalınlığın subfoveal alanda en fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca koroidal kalınlık değerinin foveadan uzaklaştıkça giderek azalmakta olduğu, nazalde daha ince ve elde edilen görüntünün son noktasında en ince olduğu saptanmıştır. Subfoveal koroidal kalınlık 287 (standart sapma ± 76) mikrometre

iken, foveanın 3 mm nazalinde 145 ± 57 mikrometre'ye foveanın 3 mm temporalinde ise 261 ± 88 mikrona düştüğü saptanmıştır. Foveanın yüksek metabolik aktivitesine rağmen, retinal dolaşımdan direk olarak kan akışı olmaması, subfoveal koroid kalınlığının daha fazla olmasını açıklamaktadır. Yine bu çalışmada koroid kalınlığının her noktada yaşlanma ile azaldığı saptanmıştır ($r=-0,424$; $p=.001$). Yapılan analizlerde subfoveal koroid kalınlığında her yıl için 1.56 mikrometre düşüş saptanmıştır.⁵⁵

Ancak literatürde H.pylori'nin koroid kalınlığı üzerine etkisini araştıran çocukluk yaş grubuna ait herhangi bir çalışma yoktur. Bu amaçla, çalışmamızda çalışma grubu olarak 6-17 yaş aralığındaki çocuk hastalar seçilmiş ve bu yaş grubunda H.pylori enfeksiyonunun koroidal kalınlık üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. H. Pylori'nin erişkin hastalardaki SSKR etyolojisindeki rolü düşünülerek yaptığımız bu çalışmada Hp pozitifliği saptanan çocukluk yaş grubu hastalar, uyumlu yaş grubundaki Hp negatif hastalarla kıyaslanmıştır. Çalışma grubu bir pediatrik gastroenteroloji kliniğindeki gastrit tanısı alan çocuk hastalardan seçilmiş olup, H.pylori pozitifliği endoskopik biyopsi ile konfirme edilmiştir. Endoskopik olarak Hp pozitifliği saptanan çocuk hasta grubu ile Hp pozitifliği saptanmayan çocuk hasta grupları arasında peripapiller koroidal kalınlık, subfoveal koroidal kalınlık, ortalama submaküler koroidal kalınlık, sektöriyel bazda ve ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile sektöriyel, minimum ve ortalama ganglion hücre kompleksi kalınlıkları kıyaslanmıştır.

Olguların genel oftalmolojik muayenelerine ek olarak yapılan optik koherens tomografi ölçümleri sonucunda Hp pozitifliği saptanan hastalarda sol gözdeki ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerlerinin ve her iki göz ortalama subfoveal koroidal kalınlık değerlerinin Hp negatif olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptandı ($p=0,016$ ve $p=0,042$). Fakat hem sağ göz subfoveal koroidal kalınlık değerleri, hem ortalama submaküler koroidal kalınlık değerleri, hem de ortalama peripapiller koroidal kalınlık değerleri Hp pozitif gruptaki olgularda, Hp negatif gruptaki olgulardan daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmamız şekli itibariyle tercihli seçim yapmayı engellemesi açısından prospektif, çift kör olarak yapıldı. Yapılan manuel koroidal kalınlık ölçümlerinde kişisel faktörlerin eliminasyonu için 2 farklı gözlemci tarafından birçok farklı noktadan yapılan ölçümler

tekrarlanarak gözlemciler arası uyum incelendi. Gözlemciler arası yüksek uyumluluk olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Bu çalışmada Hp pozitif ve Hp negatif gruplar arasında ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik bulgular, fundoskopik bulgular, ortalama göz içi basıncı, ortalama refraktif değerlere ait sferik eşdeğer, ortalama aksiyel aks uzunluğu, RSLT kalınlığına ait sektöriyel ve ortalama değerler, GHT+IPT kompleksi kalınlığına ait sektöriyel, ortalama ve minimum değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Subfoveal koroidal kalınlık değerleri arasındaki anlamlı farklılığın Hp pozitifliği nedeniyle artan inflamatuvar faktörlere bağlı olduğu düşünüldü. İnflamasyonun şiddeti ile koroid kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Daha önce literatürde yer alan birçok çalışmada koroidal inflamasyonu artıran durumlarda koroid kalınlığının anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir.²⁰³

Çalışmamız erişkin yaş grubunda yapılmış olan Hp varlığı ile koroidal kalınlık ve RSLT kalınlığı değerlerinin kıyaslandığı çalışmalardan farklı olarak çocuk yaş grubunun incelenmesi açısından literatürde ilktir.²⁰⁴ Çocukluk çağında koroidal kalınlığın incelendiği Park ve Oh'un yaptığı bir çalışmada da OKT ile ölçüm metodu kullanılmıştır.²⁰² Ancak çocukluk çağındaki gastritli olguların koroidal kalınlık ölçümleri daha önce hiç çalışılmamış olan bir konudur. Ayrıca çalışmamız çocukluk yaş grubunda koroidal kalınlık değerlerinin yanı sıra ganglion hücre tabakası kalınlığı değerleri ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerlerinin de kapsamlı olarak kıyaslanması açısından önem arz etmektedir.

Çocukluk yaş grubundaki hastalarda kooperasyon sorunu nedeniyle kullanımı zor olan ancak objektif ölçümlerle patolojilerin kıyaslanmasına olanak veren modern bir ölçüm tekniği olan OKT çocukluk yaş grubu hastaların tüm zorluğuna rağmen kullanılabilmiş ve değerli veriler elde etmeyi sağlamıştır. Bu verilerin ışığında, çeşitli kısıtlılıklarına rağmen, çalışmamızın literatüre katkısının büyük olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması, çalışmaya katılan grup içi gönüllüler arasında cinsiyetler arası dağılımda kız çocuk sayısı lehine fazla olması (cinsiyetler arası grup içi anlamlı fark vardı, fakat gruplar arası cinsiyet dağılımı oranları eşitti) ve Hp pozitif hastalarda tedavi sonrası ölçümlerinin hastalara bağlı

faktörler nedeniyle yapılamamış olmasıdır. Daha büyük gruplar ile yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar Hp'nin ve diğer kronik enfeksiyonların farklı yollar üzerinden görme ve gözün farklı tabakaları üzerine olan etkisinin her yaş grubunda ortaya konabilmesi açısından gereklidir. Ayrıca yeni model optik koherens tomografi-anjiyografi cihazları ile yapılacak çalışmalar da, ileride sadece koroid kalınlığı değil tüm retina ve koroid tabakalarındaki değişimlerin detaylı bir şekilde incelenebilmesi açısından çocukluk çağındaki hasta gruplarında da çeşitli patolojilere ışık tutacaktır.



6. SONUÇ

Helikobakter pylori toplumda asemptomatik taşıyıcılığı yüksek olan bir mikrobik ajandır. Bu ajanın erişkin hastalarda oküler patolojilerdeki rolü son dönemdeki pek çok çalışmaya konu olmuştur. H.pylori, koroid kalınlığında artış ile seyreden ve pakikoroid hastalık grubuna dahil olan SSKR için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak çocukluk çağında H.pylori gastriti olgularındaki sekonder oküler bulgular henüz üzerinde çalışılmamış bir konudur. Bu çalışmada H.pylori tanımlı çocuk hastalardaki subfoveal koroidal kalınlığın anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Erişkin olgulardaki bulgulara paralel şekilde, çocukluk çağında da H.pylori enfeksiyonunun, tabloya eşlik ettiği düşünülen vaskulopatiye bağlı olarak koroidal kalınlık artışı için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür.

Oftalmoloji pratiğinde retinal ve koroidal hastalıkların tanı ve takibinde en önemli kantitatif analiz tekniği olan OKT, kooperasyon sorunu nedeniyle çocukluk yaş grubundaki hastalarda zorlukla kullanılabilir. Ancak çalışmamızda bu tetkik yüksek bir uyum ile çocuk hastalarda kullanılabilmiştir. Çalışmanın çocuk hastalarda gerçekleştirilmiş olması ve erişkin olgulara paralel şekilde çocuk olgularda da H.pylori'nin koroidal kalınlık artışına neden olabildiğini ortaya koyan ilk çalışma olması sebebi ile literatüre katkısının büyük olduğunu düşünmekteyiz. H.pylori'nin koroidal ve retinal mikrodolaşım üzerindeki etkilerinin anlaşılması konusunda çocukluk çağındaki hastalarda yeni model optik koherens tomografi-anjiyografi cihazları kullanılarak yürütülecek yeni ve daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:45-51.
- 2- Saltık IN; Koçak N; Özen H, Yüce A, Gürakan F, Demir H. Helicobacter pylori Infection in Turkish Children with Recurrent Abdominal Pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: April 2001 - Volume 32 - Issue 4 - p 504.
- 3- Sacca` SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. Helicobacter pylori Infection and Eye Diseases: A Systematic Review. *Medicine* Vol 93;28: December 2014: 1-13.
- 4- Mindel JS, Rosenberg EW. Is Helicobacter pylori of interest to ophthalmologists? *Ophthalmology* 1997 Nov;104(11):1729-30.
- 5- Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, et al. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:274–278.
- 6- Sacca` SC, Pascotto A, Venturino GM, et al. Prevalence and treatment of Helicobacter pylori in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:501–508.
- 7- Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, et al. Helicobacter pylori stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut.* 1994;35:179–185.
- 8- Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, et al. Helicobacter pylori: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? *Ophthalmologica.* 2007;221:6–13.
- 9- Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of Helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis.* 2011; 17: 99–103.
- 10- Newell FE. *Ophthalmology. Principles and concepts.* 6th ed. Mosby. St Louis, 1986: 23-104.
- 11- Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of Choroidal Neovascularisation in Young Patients. *Ophthalmology.* 1999;103(8):1241-4.

- 12- Kasnki JJ. ve Bowling B. Clinical Ophthalmology: a systemic approach, 8th Edition, Elsevier Health Sciences, 2016.
- 13- Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejenerasansları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- 14- Spitznas M. Anatomical features of the human macula. In: I'Esperance FA, editor. Current diagnosis and management of retinal disorders. St Louis: CV Mosby; 1977.
- 15- Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 419-22
- 16- Yamada E. Some structural features of the fovea central in the human retina. Archives of ophthalmology (Chicago, III : 1960) 1969;82:151-9
- 17- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Progress in retinal and eye research. 2010;29:144-168.
- 18- Remington LA. Clinical Anatomy of the Visual System 3rd edition. Elsevier. 2012.
- 19- Yoneya S, Tso MO. Angioarchitecture of the human choroid. Arch Ophthalmol. 1987 May;105(5):681-7.
- 20- Matsumoto B, Blanks JD, Ryan SJ. Topographic Variations in the Rabbit and Primate ILM. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:71.
- 21- Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık. 2007; İkinci Baskı: 1465-8.
- 22- Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Analysis. In Yanoff M (EDS). Oftalmoloji. Barcelona, Spain; Mosby International Ltd, 2004: 248-9.
- 23- Zorab RA, Straus H, Dondrea CL, Arturo C, DuCharme N, Tanaka S et al. Glaucoma. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 2010;10:48.
- 24- Kamal DS, Bunce C, Hitchings RA. Use of the GDx to detect differences in retinal nerve fibre layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. Eye 2000;14:367-70.
- 25- Kanski JJ. The Glaucoma. In: Clinical Ophthalmology. Butterworth Henemann. Internationale Edition. Oxford, 1994: 233-84.

- 26- Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am j ophthalmol* 1995; 119:627-36.
- 27- Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeneransları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 633-52.
- 28- Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeneransları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, eds: *Temel Göz Hastalıkları*, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011: 513-536.
- 29- Dowling JE. *The retina: An approachable part of the brain*. Cambridge, MA: Belknap Press of Harvard University Press, 1987: 456-7.
- 30- Vaney DI. The mosaic of amacrine cells in the mammalian retina. *Prog Ret Res* 1990;9:49-100.
- 31- Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye*. Philadelphia: WB Saunders 1971:345-6.
- 32- Marmor MF. Structure, function and disease of the retinal pigment epithelium. In Marmor MR Wolfensberger TJ (eds): *the Retinal pigment Epithelium*. New York: Oxford University Press, 1998:3-9.
- 33- Eldred GE. Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In Marmor MR, Wolfensberger TJ (eds): *The retinal pigment epithelium*. New York: Oxford University Press, 1998:651-68.
- 34- Regatieri CVS, Roh S, Weiter JJ. Retinal and Choroidal Circulation. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 426-9.
- 35- Evans M. Anatomy of the uvea. Ed; Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ. *Ophthalmology* 3rd edition pp. 413-21, Mosby, 2008.
- 36- Weiter JJ, Ernest JT. Anatomy of the Choroidal Vasculature. *American Journal of Ophthalmology*. 1974;78(4):583-90.
- 37- Remington LA. *Clinical anatomy of the visual system*. 2nd ed. St. Louis, Mo.:Elsevier; 2005.
- 38- Hart WM Jr, Yanoff M. *Textbook of Ophthalmology*. London, Mosby,1994;6.

- 39- Karaçorlu M, Arf S, Özdemir H. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2015.
- 40- Huang D, Swanson Ea, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991;254:1178-1181.
- 41- Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1994;112:234-238.
- 42- Johannes F. de Boer. Diagnostic use of optical coherence tomography in the eye. Department of Physics VU University, Amsterdam Rotterdam Ophthalmic Institute Rotterdam, The Netherlands 1010606, McGraw-Hill Professional, 2010.
- 43- Sowmyn V, Kim NR, Han j, Iee ES, Seong GJ, Kim CY. Negative refraction power causes underestimation of peripapillary retinal nevre fibre layer thickness in spectral-domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol Oct 2010, 10.1136.
- 44- Fujimoto jG, Hee MR, Huang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography of ocular diseases. Second edition. Thorofare, NJ: Slack Inc. 2004, 3-20.
- 45- Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. T. Oft. Gaz. 38, 168-175.
- 46- Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. T Oft Gaz. 2000; 103:404-408.
- 47- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. Survey of Ophthalmology. 1999;43(4):293-320)
- 48- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloisman T, Lin CP, et al. Quantification of nevre fibre layer thickness in normal and glaucomatous eye using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995;113:586-96)
- 49- Quigley HA, Addicks EM. Quantative studies of retinal nevre fiber layer defects. Arch Ophthalmol. 1982;100: 807-814)

- 50- Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis) *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106:426-458.
- 51- W Lihteh, M Marisse, HB Erick. Choroidal Imaging With Spectral-domain Optical Coherence Tomography. 2011 *Retina Today* Jan/Feb p: 39-42.
- 52- Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr;51(4):2173-6.
- 53- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496-500.
- 54- Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 2011;42:75-84.
- 55- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811-5.
- 56- Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011 Mar;31(3):510-7.
- 57- Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):801-10.
- 58- Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):445-50.
- 59- Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1792-9.
- 60- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983 Jun 4;1(8336):1273-5.
- 61- Rune SJ. (1996) History of Helicobacter Infection, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31:sup214, 2-4.
- 62- Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int*. 2002 Dec;44(6):666-9.

- 63- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994 Jun; 35(6): 742–745.
- 64- Yilmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr;38(2):183-6.
- 65- Wizla-Derambure N1, Michaud L, Ategbro S, Vincent P, Ganga-Zandzou S, Turck D, Gottrand F. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Jul;33(1):58-63.
- 66- Gold BD, Khanna B, Huang LM, Lee CY, Banatvala N. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res*. 1997 May;41(5):641-6.
- 67- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):539-47.
- 68- Craven CJ. A hypothesis of couplet molecules and couplet cells in gastric function and an association with *Helicobacter pylori*. *BMC Gastroenterol*. 2016 Feb 16;16:16. doi: 10.1186/s12876-016-0429-0.)
- 69- Chmiela M, Wadstrom T, Folkesson H, Płaneta Małecka I, Czkwianianc E, Rechciński T, Rudnicka W. Anti-Lewis X antibody and Lewis X-anti-Lewis X immune complexes in *Helicobacter pylori* infection. *Immunol Lett*. 1998 Apr;61(2-3):119-25.
- 70- Sande N, Nikulin M, Nilsson I, Wadström T, Laxén F, Härkönen M, Suovaniemi O, Sipponen P. Increased risk of developing atrophic gastritis

- in patients infected with CagA+ *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Sep;36(9):928-33.
- 71- Bland DA, Suarez G, Beswick EJ, Sierra JC, Reyes VE. *H. pylori* receptor MHC class II contributes to the dynamic gastric epithelial apoptotic response. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 7;12(33):5306-10.
- 72- Lee KE, Khoi PN, Xia Y, Park JS, Joo YE, Kim KK, Choi SY, Jung YD. *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 7;19(45):8192-202.
- 73- Wang D, Chiu T, Chiu KW. Clinical implication of immunoglobulin G levels in the management of patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Am Board Fam Med*. 2014 Sep-Oct;27(5):682-9. doi: 10.3122/jabfm.2014.05.130181.)
- 74- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-1048.
- 75- Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Sep;16(9):1663-8.
- 76- Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY (2006) Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 163:127–134.
- 77- Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child*. 2000 Feb;82(2):136-40.
- 78- Richter T, Richter T, List S, Müller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, Herbarth O, Gutsmuths FJ, Kiess W. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Oct;33(4):472-5.
- 79- Bagheri M, Rashe Z, Ahoor MH, Somi MH. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Central Serous Chorioretinopathy: A Review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2017 Winter; 6(4): 118–124.

- 80- Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Using Invasive and Noninvasive Approaches. *J Pathog.* 2018 May 22;2018:9064952. doi: 10.1155/2018/9064952. eCollection 2018.
- 81- Westblom TU, Madan E, Midkiff BR, Adkins VW, Subik MA. Failure of *Campylobacter pylori* to grow in commercial blood culture systems. *J Clin Microbiol.* 1988 May; 26(5): 1029–1030.
- 82- Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, Morgan DD, and Tabaqchali S. Sensitive detection of *Helicobacter pylori* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Jan; 30(1): 192–200.
- 83- Rajindrajith S, Devanarayana NM, de Silva JH. *Helicobacter Pylori* Infection in Children. *Saudi J Gastroenterol.* 2009 Apr; 15(2): 86–94.
- 84- Kolho KL, Korhonen J, Verkasalo M, Lindahl H, Savilahti E, Rautelin H (2002) *Helicobacter pylori* Serology at Diagnosis and Follow-up of Biopsy-verified Infection in Children, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34:3, 177-182.
- 85- Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1305-14.
- 86- Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr.* 2001 Nov;139(5):734-7.
- 87- Konstantopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):677-83.
- 88- Bjorkman DJ, Steenblik M. Best Practice Recommendations for Diagnosis and Management of *Helicobacter pylori*-Synthesizing the Guidelines. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Dec;15(4):648-659.

- 89- Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougenot JF, Tounian P, Lenaerts C, Roquelaure B, Lachaux A, Morali A, Dupont C, Maurage C, Husson MO, Barthélemy P. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: A prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr.* 2001 Nov;139(5):664-8.
- 90- Hidekazu S, Francesco F, Toshihiro N, Antonio G. Extragastric manifestations of *Helicobacter Pylori* Infection. *Helicobacter*, 2011, Blackwell Publishing Ltd. (Suppl. 1) 65-69.
- 91- Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. *East Mediterr Health J* 2010;16:1039-1044.
- 92- Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, Guipponi B, De Marco G, Merra G, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Coron Artery Dis* 2010;21:217-21.
- 93- Agrawal RP, Sharma R, Garg D, Pokhama R, Kochar DK, Kothari RP. Role of *Helicobacter pylori* in causation of diabetic gastropathies and non-gastrointestinal complications in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc* 2010; 108:140-3.
- 94- Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP to patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 109-14.
- 95- Fagoonee S, De Angelis C, Elia C, Silvano S, Oliaro E, Rizzetto M, Pellicano R. Potential link between *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? *Minerva Med* 2010;101:121–5.
- 96- Ojetti V, Pellicano R, Fagoonee S, Migneco A, Berrutti M, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and diabetes. *Minerva Med* 2010;101:115–9.
- 97- Ataseven H, Demir M, Gen R. Effect of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with diabetes mellitus. *South Med J* 2010;103:988–92.

- 98- Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Trop Gastroenterol* 2010;31:34–6.
- 99- Rivie`re F, Roux X, Me`chai` F, Imbert P, Rapp C. Cured pulmonary sarcoidosis and *Helicobacter pylori* eradication: cause or coincidence?. *Presse Med* 2011; 40: 765–7.
- 100- Veneri D, Bonani A, Franchini M, Fedrizzi A, Pizzolo G. Idiopathic thrombocytopenia and *Helicobacter pylori* infection: platelet count increase and early eradication therapy. *Blood Transfus* 2011;9:340–2.
- 101- Godeau B, Michel M. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2010; Apr 14.
- 102- Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets* 2011;22:59–62.
- 103- Fan H, Zhu HL, Li SX, Lu XC, Zhai B, Guo B, et al. Efficacy of amifostine in treating patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Cell Biochem Biophys* 2011;59:7–12.
- 104- Gursel O, Atay AA, Kurekci AE, Avcu F, Nevruz O, Senses Z, et al. Platelet aggregation in children with *Helicobacter pylori* infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:637–42.
- 105- Akashi R, Ishiguro N, Shimizu S, Kawashima M. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol* 2010; Nov.
- 106- Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY, et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor-beta1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest* 2010;90:1507–16.
- 107- Lee JW, Lee DH, Lee JI, et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gallstone, bile, and other hepatobiliary tissues of patients with cholecystitis. *Gut Liver* 2010;4:60–7.

- 108- Jesnowski R, Isaksson, Mohrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, et al. *Helicobacter pylori* in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010;10:462–6.
- 109- Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Bjarnason IT, Lawson AJ, et al. Differential effect of *Helicobacter pylori* eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 2010;15:279–94.
- 110- Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Chatzigeorgiou S, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2010;23:199–204.
- 111- Sacca` SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases. *Mutat Res.* 2013;752:153–171.
- 112- Kendall SN. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:297–299.
- 113- Diaz C, O’Callaghan CJ, Khan A, Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Results of a pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:282–286.
- 114- Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:433–435.
- 115- Boixeda de Miquel D, Va’zquez Romero M, Va’zquez Sequeiros E, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:501–509.
- 116- Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50:777–786.
- 117- Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with primary Raynaud phenomenon. *Lancet.* 1996;348:966–967.
- 118- Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother.* 1999;53:223–226.
- 119- Gurer MA, Erel A, Erbas D, et al. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol.* 2002;41:768–770.

- 120- Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:383–387.
- 121- Leske MC. Open-angle glaucoma: an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14:166–172.
- 122- Ritch R. Natural Compounds: evidence for a protective role in eye disease. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:425–438.
- 123- Pescosolido N, Cavallotti C, Rusciano D, Nebbioso M. Trabecular meshwork in normal and pathological eyes. *Ultrastruct Pathol.* 2012;36:102–107.
- 124- Sacca` SC, Izzotti A. Focus on molecular events in the anterior chamber leading to glaucoma. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2197–2218.
- 125- Alvarado JA, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology.* 1984;91:564–579.
- 126- Kahn MG, Giblin FJ, Epstein DL. Glutathione in calf trabecular meshwork and its relation to aqueous humor outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:1283–1287. *Medicine _ Volume 93, Number 28, December 2014 Helicobacter pylori Infection and Eye Diseases.*
- 127- Lee H-C, Wei Y-H. Mitochondrial alterations, cellular response to oxidative stress and defective degradation of proteins in aging. *Biogerontology.* 2001;2:231–244.
- 128- Genova ML, Pich MM, Bernacchia A, et al. The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1011:86–100.
- 129- Zhou L, Li Y, Yue BY. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: the trabecular meshwork. *J Cell Physiol.* 1999;180:182–189.
- 130- Sacca SC, Bolognesi C, Battistella A, et al. Gene-environment interactions in ocular diseases. *Mutat Res.* 2009;667:98–117.
- 131- Sacca` SC, Pascotto A, Camicione P, et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:458–463.

- 132- Ferna´ndez-Durango R, Ferna´ndez-Marti´nez A, Garcı´a-Feijoo J, et al. Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2506–2511.
- 133- Sacca SC, Izzotti A. Oxidative stress in anterior segment of primary pen angle glaucoma, *Glaucoma—Current Clinical and Research Aspects.* Dr Gunvant Pinakin (ed.); 2011; pp. 1–23.
- 134- Bagnis A, Izzotti A, Centofanti M, Sacca` SC. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2012;103:55–62.
- 135- Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012;47:150–156.
- 136- Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Sacca` SC. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor. *J Proteome Res.* 2010;9:4831–4838.
- 137- Ramos RF, Sumida GM, Stamer WD. Cyclic mechanical stress and trabecular meshwork cell contractility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3826–3832.
- 138- Chen BF, Xu X, Deng Y, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis. *Helicobacter.* 2013;18:124–128.
- 139- Bidault G, Garcia M, Vantuyghem MC, et al. Lipodystrophy-linked LMNA p.R482W mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2162–2171
- 140- Blum A, Tamir S, Mualem K, et al. Endothelial dysfunction is reversible in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Am J Med.* 2011;124:1171–1174.
- 141- Kim JM, Park KH, Kim SH, et al. Investigation of the Association between *Helicobacter pylori* infection and normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:665–668.
- 142- Wang M, Munch IC, Hasler PW, et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:126–145.

- 143- Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:689–692.
- 144- Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:709–712.. doi:10.1136/bjo.87.6.709.
- 145- Piccolino Cardillo F, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina*. 1994;14:231–242.
- 146- Gabrielli M, Santoliquido A, Cremonini F, et al. CagA-positive cytotoxic Hp strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J*. 2004;25:64–68.
- 147- Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;106:430–434.
- 148- Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1229–1233.
- 149- Tewari HK, Gadia R, Kumar D, et al. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a casecontrol study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3474–3478.
- 150- Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31:1937–1943.
- 151- Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:431–448.
- 152- Caccavale A, Romanazzi F, Imperato M, et al. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:239–243.
- 153- Giusti C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Medical Hypotheses*. 2004;63:524–527.
- 154- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:234–235.

- 155- Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, et al. Uveitis—a rare disease often associated with systemic diseases and infections—a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:57.
- 156- Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature.* 1980;286:611–613.
- 157- Yadav UC, Kalariya NM, Ramana KV. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr Med Chem.* 2011;18:931–942.
- 158- Harris PR, Mobley HLT, Perez-Perez GI, et al. Helicobacter pylori urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology.* 1996;11:419–425.
- 159- Verma MJ, Lloyd A, Rager H, et al. Chemokines in acute anterior uveitis. *Curr Eye Res.* 1997;16:1202–1208 PMID: [9426952]
- 160- Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, et al. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun.* 1996;64:2031–2040.
- 161- Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:170–184.
- 162- Cahill M, Barnes C, Moriarty P, et al. Ocular adnexal lymphoma—a comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:742–747.
- 163- Ferreri AJ, Dolcetti R, Du MQ, et al. Ocular adnexal MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol.* 2008;19:835–846.
- 164- Sarraf D, Jain A, Dubovy S, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with intraocular involvement. *Retina.* 2005;25:94–98.
- 165- Mobley HL, Hu LT, Foxal PA. Helicobacter pylori urease: properties and role in pathogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 1991;187:39–46.
- 166- Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol.* 2006;208:233–248.
- 167- Peek Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the “slow” bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest.* 1994;94:4–8.

- 168- Yeh PY, Kuo SH, Yeh KH, et al. A pathway for tumor necrosis factor- α -induced Bcl10 nuclear translocation: Bcl10 is up-regulated by NF- κ B and phosphorylated by Akt1 and then complexes with Bcl3 to enter the nucleus. *J Biol Chem*. 2006;281:167–17.
- 169- Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187–194.
- 170- Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006;107:3034–3044.
- 171- Witkowska M, Smolewski P. Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:523170.
- 172- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81:14-18.
- 173- Tenlik A, Gurağaç FB, Güler E, Dervişoğulları MS, Totan Y. Choroidal thickness measurement in healthy pediatric population using Cirrus HD optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2015 Jan-Feb;78(1):23-6.
- 174- Suerbaum S, Michetti P (2002) Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 347:1175–1186.
- 175- Zbinden R. Expanding the spectrum of Helicobacter pylori-associated diseases. *Infection* 2005;33:49.
- 176- Mateo-Montoya A, Mauget-Fay'se M (2014) Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5:355–358.
- 177- Testerman TL, Morris J (2014) Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 20:12781–12808.
- 178- Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K (2015) Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 7:187–203.

- 179- Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR et al (2003) Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol* 42:601–604.
- 180- Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE (2007) Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 119:754–759.
- 181- Aragona P, Magazzu` G, Macchia G et al (1999) Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 26:1306–1311.
- 182- Rosenstock SJ, Jørgensen T, Andersen LP, Bonnevie O (2000) Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 28:32–40.
- 183- Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, Wu L, Lin H, Chen Z, Zhu C, Lu L, Sun X, Rong L, Jiang Y, Sun D, Zhong L, Xiong P. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 86:272–278 23.
- 184- Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL (1996) High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 41:458–461.
- 185- Abdel-Hady H, Zaki A, Badra G et al (2007) *Helicobacter pylori* infection in hepatic encephalopathy: relationship to plasma endotoxins and blood ammonia. *Hepatol Res* 37:1026–1033.
- 186- Kerr JR (2000) An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 83:429–434.
- 187- Portal-Celhay C, Perez-Perez GI (2006) Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci* 110:305–314.
- 188- Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA et al (2003) *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 124:1846–1854.
- 189- Handin RI (2003) A hitchhiker's guide to the galaxy—an *H. pylori* travel guide. *Gastroenterology* 124:1983–1985.

- 190- Zavoloka O, Bezditko P, Lahorzhevskaya I, Zubkova D, Ilyina Y. Clinical efficiency of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of patients with acute central serous chorioretinopathy.
- 191- Casella AM, Berbel RF, Bressanim GL, Malaguido MR, Cardillo JA. *Helicobacter pylori* as a potential target for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1047–1052.
- 192- Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond)*. 2010; 24 (12): 1743-56
- 193- Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014 Winter;3(4):111-5.
- 194- Mauget-Faÿsse M, Kodjikian L, Quaranta M, Ben Ezra D, Trepsat C, Mion F, Mégraud F. *Helicobacter pylori* in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophtalmol* 2002;25:1021– 1025.
- 195- De Bastiani R, Gabrielli M, Ubaldi E, Benedetto E, Sanna G, Cottone C, Candelli M, Zocco MA, Saulnier N, Santoliquido A, et al. High prevalence of Cag-A positive *H. pylori* strains in ischemic stroke: a primary care multicenter study. *Helicobacter* 2008;13:274–277.
- 196- Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, Marchand R, Shapiro S, Brophy J, Dupuis J. Absence of association between infectious agents and endothelial function in healthy young men. *Circulation* 2003;107:1966–1971.
- 197- Esmaelpour M, Povazay B, Hermann B et al (2011) Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:5311–5316.
- 198- Akay F, Gundogan FC, Yolcu U et al (2016) Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol* 26:152–157.
- 199- Duru N, Altinkaynak H, Erten S, et al (2016) Thinning of Choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm* 24:246–253.

- 200- Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS et al (2016) Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 24:254–260.
- 201- Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R (2014) Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol* 7:1030–1034.
- 202- Park KA, Oh SY. Choroidal thickness in healthy children. *Retina*. 2013 Oct;33(9):1971-6.
- 203- Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the Choroid in Ocular Inflammation: A Focus on Enhanced Depth Imaging. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 459136.
- 204- Can ME, Kaplan FE, Uzel MM, Kiziltoprak H, Ergun MC, Koc M, Simsek G. The association of *Helicobacter pylori* with choroidal and retinal nerve fiber layer thickness. *Int Ophthalmol*. 2017 Aug 5 doi: 10.1007/s10792-017-0677-1.